

Susan Standring

41ª EDIZIONE

Anatomia del GRAY

Le basi anatomiche per la pratica clinica



Edizione italiana a cura di

Tullio Barni	Andrea Montella
Anna Maria Billi	Sergio Morini
Rita Businaro	Stefania Lucia Nori
Mario Cannas	Carla Palumbo
Francesco Cappello	Michele Papa
Mario Castellucci	Andrea Porzionato
Lucio Cocco	Rita Rezzani
Velia D'Agata	Luigi Rodella
Raffaele De Caro	Pellegrino Rossi
Antonio De Luca	Andrea Sbarbati
Susanna Dolci	Graziano Serrao
Raffaele Geremia	Alessandro Vercelli
Germano Guerra	Maurizio Vertemati
Massimo Gulisano	Marco Vitale
Carla Loreto	Carlo Zancanaro
Veronica Macchi	Sandra Zecchi
Lucia Manzoli	Giovanni Zummo
Antonio Mezzogiorno	

Susan Standring MBE, PhD, DSc, FKC, Hon FAS, Hon FRCS
Emeritus Professor of Anatomy
King's College London
London, UK

Anatomia del GRAY

Le basi anatomiche per la pratica clinica

41^a EDIZIONE

1

Edizione italiana a cura di

Tullio Barni
Anna Maria Billi
Rita Businaro
Mario Cannas
Francesco Cappello
Mario Castellucci
Lucio Cocco
Velia D'Agata
Raffaele De Caro
Antonio De Luca
Susanna Dolci
Raffaele Geremia
Germano Guerra
Massimo Gulisano
Carla Loreto
Veronica Macchi
Lucia Manzoli
Antonio Mezzogiorno

Andrea Montella
Sergio Morini
Stefania Lucia Nori
Carla Palumbo
Michele Papa
Andrea Porzionato
Rita Rezzani
Luigi Rodella
Pellegrino Rossi
Andrea Sbarbati
Graziano Serrao
Alessandro Vercelli
Maurizio Vertemati
Marco Vitale
Carlo Zancanaro
Sandra Zecchi
Giovanni Zummo

Biblioteca di Area Medicina



FMEBC1452

edra

Titolo originale dell'opera

Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practice edited by Susan Standing

Forty-First edition published 2016

First edition JW Parker & Son 1858

© 2016, Elsevier Ltd. All rights reserved.

The right of Susan Standing, Neel Anand, Rolfe Birch, Patricia Collins, Alan R Crossman, Michael Gleeson, Girish Jawaheer, Ariana Smith, Jonathan D Spratt, Mark D Stringer, R Shane Tubbs, Richard Tunstall, Alan J Wein and Caroline B Wigley to be identified as authors of this work has been asserted by them in accordance with the Copyright, Designs and Patents Act 1988.

In accordo con il Copyright, Designs and Patents Act 1988 Susan Standing, Neel Anand, Rolfe Birch, Patricia Collins, Alan R Crossman, Michael Gleeson, Girish Jawaheer, Ariana Smith, Jonathan D Spratt, Mark D Stringer, R Shane Tubbs, Richard Tunstall, Alan J Wein e Caroline B Wigley sono riconosciuti come Autori di quest'opera.

ISBN 978-0-7020-5230-9

This translation of *Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practice Forty-First edition* - by Susan Standing is undertaken by Edra S.p.A. and published by arrangement with Elsevier Ltd.

Questa traduzione dell'opera *Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practice Forty-First edition* di Susan Standing è stata realizzata da Edra S.p.A. e pubblicata in accordo con Elsevier Ltd.

Responsabile Editoriale Libri: Costanza Smeraldi

Responsabile Redazione Libri: Paola Sammaritano

Responsabile Produzione Libri: Michele Ribatti

Traduzione dalla lingua inglese per conto di EDRA S.p.A. a cura di: Trans-Edit Group Srl, Milano (Giuseppe Coroniti, Gabriele Brignoli, Federica Torello, Manuela Bolis, Gloria Narducci, Alessia Chiesura, Valter Renis, Cristina Pigozzi, Mara Camurri, Eleonora Servalli, Silvia De Ponti, Silvia Codo, Valentina Farinacci, Elisa Frigerio, Ivan Patti, Marta Pambieri, Cecilia Cargnelutti, Angela Federica Ruspini, Paola Pala, Teresa Cipriani, Silvia Vivan)

Coordinamento redazionale: Eliana Tosoni (Trans-Edit Group Srl, Milano)

Redazione e impaginazione: Trans-Edit Group Srl, Milano

Copertina: Paolo Ballerini

Immagine di copertina: Catani M, Dell'Acqua F, Vergani F, et al; Short frontal lobe connections of the human brain. 2012 *Cortex* 48:273-91

© Edra S.p.A.* - Tutti i diritti riservati

2009 - 40ª edizione (Elsevier Srl)

2010 - Ristampa (Elsevier Srl)

2012 - Ristampa (Elsevier Srl)

2014 - Ristampa Edra LSWR SpA

2017 - 41ª edizione

ISBN 978-88-214-4147-9

eISBN 978-88-214-4164-6

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche), sono riservati per tutti i Paesi. Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.

Le fotocopie effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARed, Centro Licenze e Autorizzazioni per le Riproduzioni Editoriali, Corso di Porta Romana 108, 20122 Milano, e-mail autorizzazioni@clearedi.org e sito web www.clearedi.org.

La medicina è una scienza in continua evoluzione. La ricerca e l'esperienza clinica ampliano costantemente le nostre conoscenze, soprattutto in relazione alle modalità terapeutiche e alla farmacologia. Qualora il testo faccia riferimento ai dosaggi o alla posologia di farmaci, il lettore può essere certo che autori, curatori ed editore hanno fatto il possibile per garantire che tali riferimenti siano conformi allo stato delle conoscenze al momento della pubblicazione del libro. Tuttavia, si consiglia il lettore di leggere attentamente i foglietti illustrativi dei farmaci per verificare personalmente se i dosaggi raccomandati o le controindicazioni specificate differiscano da quanto indicato nel testo. Ciò è particolarmente importante nel caso di farmaci usati raramente o immessi di recente sul mercato.

Edra S.p.A.

Via G. Spadolini 7, 20141 Milano

Tel. 02 881841

www.edraonline.it

Printed in Italy

Finito di stampare nel mese di gennaio 2017 presso "Printer Trento" S.r.l., Trento

(*) Edra S.p.A. fa parte di **LSWR GROUP**

CURATORI DELL'EDIZIONE ITALIANA

Tullio Barni

Professore Ordinario di Anatomia Umana
Scuola di Medicina e Chirurgia
Università Magna Graecia di Catanzaro

Anna Maria Billi

Professore Associato di Anatomia Umana
Scuola di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi di Bologna

Rita Businaro

Professore Associato di Anatomia Umana
Dipartimento di Scienze e Biotecnologie
medico-chirurgiche
Sapienza Università di Roma

Mario Cannas

Professore Ordinario di Anatomia Umana
Dipartimento di Scienze della Salute (DSS)
Università del Piemonte Orientale

Francesco Cappello

Professore Ordinario di Anatomia Umana
Scuola di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi di Palermo

Mario Castellucci

Professore Ordinario di Anatomia Umana
Dipartimento di Medicina Sperimentale
e Clinica
Università Politecnica delle Marche, Ancona

Lucio Cocco

Professore Ordinario di Anatomia Umana
Scuola di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi di Bologna

Velia D'Agata

Professore Associato di Anatomia Umana
Dipartimento di Scienze Biomediche
e Biotecnologiche
Università di Catania

Raffaele De Caro

Professore Ordinario di Anatomia Umana
Istituto di Anatomia Umana
Università degli Studi di Padova

Antonio De Luca

Professore Associato di Anatomia Umana
Università degli Studi della Campania
"Luigi Vanvitelli"

Susanna Dolci

Professore Associato di Anatomia Umana
Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione
Università degli Studi di Roma Tor Vergata

Raffaele Geremia

Professore Onorario di Anatomia Umana
Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione
Università degli Studi di Roma Tor Vergata

Germano Guerra

Professore Aggregato di Anatomia Umana
Dipartimento di Medicina e Scienze della
Salute "Vincenzo Tiberio"
Università degli Studi del Molise

Massimo Gulisano

Professore Ordinario di Anatomia Umana
Scuola di Scienze della Salute Umana
Università degli Studi di Firenze

Carla Loreto

Professore Associato di Anatomia
Dipartimento di Scienze Biomediche
e Biotecnologiche,
sezione di Anatomia ed Istologia
Università di Catania

Veronica Macchi

Professore Associato di Anatomia Umana
Istituto di Anatomia Umana
Università degli Studi di Padova

Lucia Manzoli

Professore Ordinario di Anatomia Umana
Scuola di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi di Bologna

Antonio Mezzogiorno

Professore Associato di Anatomia Umana
Università degli Studi della Campania
"Luigi Vanvitelli"

Andrea Montella

Professore Ordinario di Anatomia Umana
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Scienze Biomediche
Università degli Studi di Sassari

Sergio Morini

Professore Associato di Anatomia Umana
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università Campus Bio-Medico di Roma

Stefania Lucia Nori

Professore Associato di Anatomia Umana
Dipartimento di Medicina, Chirurgia
e Odontoiatria, Scuola Medica Salernitana
Università degli Studi di Salerno

Carla Palumbo

Professore Ordinario di Anatomia Umana
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università di Modena e Reggio Emilia

Michele Papa

Professore Ordinario di Anatomia Umana
Università degli Studi della Campania
"Luigi Vanvitelli"

Andrea Porzionato

Professore Associato di Anatomia Umana
Istituto di Anatomia Umana
Università degli Studi di Padova

Rita Rezzani

Professore Ordinario di Anatomia Umana
Dipartimento di Scienze Cliniche
e Sperimentali
Università degli Studi di Brescia

Luigi Rodella

Professore Ordinario di Anatomia Umana
Dipartimento di Scienze Cliniche
e Sperimentali
Università degli Studi di Brescia

Pellegrino Rossi

Professore Ordinario di Anatomia Umana
Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione
Università degli Studi di Roma Tor Vergata

Andrea Sbarbati

Professore Ordinario di Anatomia Umana
Dipartimento di Neuroscienze,
Biomedicina e Movimento
Università degli Studi di Verona

Graziano Serrao

Professore Associato di Anatomia Umana
Dipartimento di Scienze della Salute
Università degli Studi di Milano

Alessandro Vercelli

Professore Ordinario di Anatomia Umana
Dipartimento di Neuroscienze
Università degli Studi di Torino

Maurizio Vertemati

Dipartimento di Scienze Biomediche
e Cliniche "L. Sacco"
Corso di Morfologia Umana Macroscopica
Università degli Studi di Milano

Marco Vitale

Professore Ordinario di Anatomia Umana
Dipartimento di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi di Parma

Carlo Zancanaro

Professore Ordinario di Anatomia Umana
Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina
e Movimento
Università degli Studi di Verona

Sandra Zecchi

Professore Ordinario di Anatomia Umana
Scuola di Scienze della Salute Umana
Università degli Studi di Firenze

Giovanni Zummo

Professore Ordinario di Anatomia Umana
Dipartimento di Biomedicina Sperimentale
e Neuroscienze Cliniche (BioNeC)
Università degli Studi di Palermo

CURATORI DI SEZIONE DELLA 41^A EDIZIONE INGLESE

Neel Anand MD

Clinical Professor of Surgery
Director, Spine Trauma, Minimally
Invasive Spine Surgery
Spine Center
Cedars Sinai Medical Center
Los Angeles, CA, USA

Rolfe Birch MChir, FRCPs(Glasg), FRCS(Ed), FRCS(Eng)

Retired Consultant in Charge
War Nerve Injury Clinic, Defence Medical
Rehabilitation Centre, Surrey;
Retired Head, Peripheral Nerve Injury
Unit, Royal National Orthopaedic
Hospital;
Professor in Neurological Orthopaedic
Surgery, University College of London
London, UK

Patricia Collins BSc, PhD, FHEA

Professor of Anatomy
Anglo-European College of Chiropractic
Bournemouth, UK

Alan R Crossman BSc, PhD, DSc

Professor Emeritus
University of Manchester
Manchester, UK

Michael Gleeson MD, FRCS, FRACS, FDS

Professor of Skull Base Surgery
University College London
The National Hospital for Neurology
and Neurosurgery
London, UK

Girish Jawaheer MD, FRCS(Eng), FRCS(Paed)

Consultant Paediatric Surgeon
Great North Children's Hospital
Royal Victoria Infirmary
Newcastle upon Tyne NHS
Foundation Trust
Newcastle upon Tyne, UK;
Formerly Specialty Tutor for Paediatric
Surgery
Royal College of Surgeons of England
London, UK

Ariana L Smith MD

Associate Professor of Urology
Director of Pelvic Medicine
and Reconstructive Surgery
Penn Medicine, Perelman School
of Medicine
University of Pennsylvania Health System
Philadelphia, PA, USA

Jonathan D Spratt

MA(Cantab), FRCS(Eng), FRCR
Clinical Director of Diagnostic Radiology
City Hospitals Sunderland NHS
Foundation Trust
Sunderland, UK;
Former Anatomy Examiner for the Royal
College of Surgeons of England
and Royal College of Radiologists

Mark D Stringer BSc, MS, FRCP

FRCS, FRCS(Ed), FRACS
Professor of Paediatric Surgery
Christchurch Hospital;
Honorary Professor of Anatomy
University of Otago
Dunedin, New Zealand

R Shane Tubbs MS, PA-C, PhD

Chief Scientific Officer
Seattle Science Foundation, Seattle
WA, USA;
Professor of Human Gross
and Developmental Anatomy
Department of Anatomical Sciences
St. George's University, Grenada,
West Indies;
Professor
Centre of Anatomy and Human
Identification
University of Dundee, Dundee, UK

Richard Tunstall BMedSci, PhD,

PGCLTHE FHEA
Head of Clinical Anatomy and Imaging
Warwick Medical School
University of Warwick, UK;
University Hospitals Coventry
and Warwickshire NHS Trust
Coventry, UK;
Visiting Professor of Anatomy
St George's University, Grenada
West Indies

Alan J Wein MD, PhD(Hon), FACS

Founders Professor and Chief
of Urology
Director, Urology Residency Program
Penn Medicine, Perelman School
of Medicine
University of Pennsylvania Health
System
Philadelphia, PA, USA

Caroline B Wigley BSc, PhD

University of Exeter Medical School
Exeter, UK

COLLABORATORI DELLA 41^A EDIZIONE INGLESE

Gli editor desiderano ringraziare tutti i collaboratori delle precedenti edizioni per il loro contributo, senza il quale questa nuova edizione non sarebbe stata possibile.

Michael A Adams BSc, PhD
Professor of Biomechanics
Centre for Comparative and Clinical Anatomy
University of Bristol, UK

L Max Almond MB, ChB, MRCS, MD
Senior Registrar in Gastrointestinal Surgery
West Midlands Deanery
Birmingham, UK

Neel Anand MD
Clinical Professor of Surgery
Director, Spine Trauma, Minimally Invasive
Spine Surgery
Spine Center
Cedars Sinai Medical Center
Los Angeles, CA, USA

Nihal Apaydin MD, PhD
Associate Professor of Anatomy
Department of Anatomy and Brain
Research Center
Ankara University Faculty of Medicine
Ankara, Turkey

Lily A Arya MD, MS
Associate Professor of Obstetrics
and Gynecology
Perelman School of Medicine
University of Pennsylvania
Department of Obstetrics and Gynecology
Philadelphia, PA, USA

Tipu Aziz FMedSci
Professor of Neurosurgery
John Radcliffe Hospital
University of Oxford
Oxford, UK

Jonathan BL Bard MA, PhD
Emeritus Professor of Development
and Bioinformatics
School of Biomedical Sciences
University of Edinburgh
Edinburgh, UK

Eli M Baron MD
Clinical Associate Professor of Neurosurgery
Spine Surgeon, Cedars Sinai
Department of Neurosurgery
Cedars Sinai Spine Center, Cedars Sinai
Medical Center
Los Angeles, CA, USA

Hugh Barr MD(Dist), ChM, FRCS(Eng),
FRCS(Ed), FHEA, FODI
Consultant General and Gastrointestinal
Surgeon
Oesophagogastric Resection Unit
Gloucestershire Royal Hospital
Gloucester, UK

Brion Benninger MD, MSc
Professor, Executive Director
Medical Anatomy Center – Innovation
and Technology Research
McDaniel Surgical, Radiological & Education
Research Lab
Departments of Medical Anatomical
Sciences & Neuromuscular Medicine
Western University of Health Sciences,
Lebanon, Oregon
Faculty Orthopaedics & Surgical Residency
Training
Faculty Sports Medicine Fellowship Training
Samaritan Health Services, Corvallis,
Oregon, USA

Barry KB Berkovitz BDS, MSc, PhD, FDS,
LDSRCS(Eng)
Emeritus Reader in Dental Anatomy
Anatomy Department
King's College London
London, UK;
Visiting Professor
Oman Dental College
Oman

Leela C Biant BSc(Hons), MBBS, AFRCS(Ed),
FRCS(Tr & Orth), MSres(Lond), MFSTEd
Consultant Trauma and Orthopaedic
Surgeon
Royal Infirmary of Edinburgh;
Honorary Senior Lecturer
University of Edinburgh
NRS Career Clinician Scientist Fellow
Edinburgh, UK

Rolf Birch MChir, FRCP(SGlasg),
FRCS(Ed), FRCS(Eng)
Retired Consultant in Charge
War Nerve Injury Clinic, Defence Medical
Rehabilitation Centre, Surrey;
Retired Head, Peripheral Nerve Injury Unit,
Royal National Orthopaedic Hospital;
Professor in Neurological Orthopaedic
Surgery, University College of London
London, UK

Martin A Birchall MD, FRCS, FMedSci
Professor of Laryngology
Consultant Otolaryngologist, Ear Institute
University College London and Royal
National Throat Nose and Ear Hospital
University College Hospitals
NHS Foundation Trust
London, UK

Sue Black OBE, BSc, PhD, DSc, FRSE,
FRAI, FRCP, FSB
Professor of Anatomy and Forensic
Anthropology
Centre for Anatomy and Human Identification
University of Dundee
Scotland, UK

Graham J Burton MD, DSc, FMedSci
Mary Marshall and Arthur Walton Professor
of the Physiology of Reproduction
Centre for Trophoblast Research
University of Cambridge
Cambridge, UK

Andrew Bush MD, FRCP, FRCPCH, FERS
Professor of Paediatrics and Head of Section
(Paediatrics)
Imperial College;
Professor of Paediatric Respiriology
National Heart and Lung Institute;
Consultant Paediatric Chest Physician
Royal Brompton and Harefield NHS
Foundation Trust
Paediatric Respiratory Medicine
London, UK

Alison Campbell BSc(Hons), MMedSci,
DipRCPath
Group Director of Embryology
CARE Fertility
Nottingham, UK

Bodo EA Christ MD
Professor and Former Chairman
Department of Molecular Embryology
University of Freiburg
Freiburg, Germany

Thomas Collin MBBS, FRCS(Plast)
Consultant Plastic and Reconstructive Surgeon
University Hospital of North Durham
Department of Plastic Surgery
Durham, UK

Patricia Collins BSc, PhD, FHEA
Professor of Anatomy
Anglo-European College of Chiropractic
Bournemouth, UK;

Anthony T Corcoran MD
Assistant Professor of Urologic Oncology
and Minimally Invasive Surgery
Department of Urology
SUNY Stony Brook School of Medicine
Stony Brook, NY, USA

Julie Cox FRCS(Eng), FRCP
Consultant Radiologist
City Hospitals Sunderland NHS
Foundation Trust Sunderland, UK

Alan R Crossman BSc, PhD, DSc
Professor Emeritus
University of Manchester
Manchester, UK

Natalie M Cummings BSc(Med Sci),
MB ChB, MPhil, MD, MRCP(Ed)
Consultant Respiratory Physician
University Hospital of North Durham
Durham, UK

Anthony V D'Antoni MS, DC, PhD
Clinical Professor and Director of Anatomy
Department of Pathobiology
Sophie Davis School of Biomedical Education
City University of New York;
Adjunct Associate Professor
Division of Pre-Clinical Sciences and
Department of Surgery
New York College of Podiatric Medicine
New York, NY, USA

Paolo De Coppi MD, PhD
Professor of Paediatric Surgery;
Head of Stem Cells and Regenerative
Medicine;
Consultant Paediatric Surgeon
Great Ormond Street Hospital
UCL Institute of Child Health
London, UK

John OL DeLancey MD
Norman F Miller Professor of Gynecology
Department of Obstetrics and Gynecology
Professor, Department of Urology
University of Michigan Medical School
Ann Arbor, MI, USA

Ronald H Douglas BSc, PhD
Professor of Visual Science
Division of Optometry and Visual Science
School of Health Sciences
City University London
London, UK

Barrie T Evans BDS(Hons), MB BCh,
FRCS(Eng), FRCS(Ed), FDSRCS(Eng),
FFDRCS(Ire)
Consultant Oral and Maxillofacial Surgeon
Southampton University Hospitals;
Honorary Senior Lecturer in Surgery to
Southampton University Medical School;
Civilian Consultant Advisor in Oral and
Maxillofacial Surgery to the Royal Navy;
Past President, British Association of Oral
and Maxillofacial Surgeons
Southampton, UK

Juan C Fernandez-Miranda MD
Associate Professor of Neurological Surgery;
Associate Director, Center for Cranial Base
Surgery;
Director, Surgical Neuroanatomy Laboratory
University of Pittsburgh Medical Center
Pittsburgh, PA, USA

Jonathan M Fishman BM BCh(Oxon),
MA(Cantab), MRCS(Eng), DOHNS, PhD
Clinical Lecturer
University College London
London, UK

Roland A Fleck PhD, FRCPATH, FRMS
Reader and Director, Centre for
Ultrastructural Imaging
King's College London
London, UK

David N Furness BSc, PhD
Professor of Cellular Neuroscience
School of Life Sciences
Keele University
Newcastle-under-Lyme, UK

Simon M Gabe MD, MSc, BSc(Hons),
MBBS, FRCP
Consultant Gastroenterologist and Honorary
Senior Lecturer;
Co-Chair of the Lennard-Jones Intestinal
Failure Unit, St Mark's Hospital
Middlesex, UK

Andrew JT George MA, PhD, DSc,
FRCPATH, FSB
Deputy Vice Chancellor (Education
and International)
Professor of Immunology
Brunel University
London, UK

Serge Ginzburg MD
Assistant Professor of Urologic Oncology
Division of Urology
Fox Chase Cancer Center;
Department of Urology
Albert Einstein Medical Center
Philadelphia, PA, USA

Michael Gleeson MD, FRCS, FRACS Hons,
FDS Hons
Professor of Skull Base Surgery
University College London
The National Hospital for Neurology and
Neurosurgery
London, UK

Marc Goldstein MD, DSc(Hon), FACS
Matthew P Hardy Distinguished Professor
of Reproductive Medicine and Urology;
Surgeon-in-Chief, Male Reproductive
Medicine and Surgery
Cornell Institute for Reproductive Medicine
and Department of Urology
Weill Cornell Medical Center;
Adjunct Senior Scientist, Population Council,
Center for Biomedical Research
New York, NY, USA

Martin Götz MD, PhD
Professor, Interdisciplinary Endoscopy
Universitätsklinikum Tübingen
Tübingen, Germany

Anthony Graham BSc, PhD
Professor of Developmental Biology
MRC Centre for Developmental Neurobiology
King's College London
London, UK

Leonard P Griffiths MB ChB, MRCP(UK)
Registrar in Gastroenterology and General
Internal Medicine
Royal United Hospital Bath;
Clinical Research Fellow
University of Bath
Bath, UK

Paul D Griffiths PhD, FRCR, FMedSci
Professor of Radiology, Academic Unit
of Radiology
University of Sheffield
Sheffield, UK

Thomas J Guzzo MD, MPH
Vice-Chief of Urology
Assistant Professor of Urology
Perelman School of Medicine
University of Pennsylvania
Philadelphia, PA, USA

Duane E Haines PhD, FAAAS, FAAA
Professor, Department of Neurobiology
and Anatomy;
Professor, Department of Neurology
Wake Forest School of Medicine
Winston-Salem, NC;
Professor Emeritus, University of Mississippi
Medical Center
Jackson, MS, USA

Peter A Helliwell FIBMS, Cert BA, Cert Ed
Head Biomedical Scientist
Department of Cellular Pathology
Royal Cornwall Hospitals Trust
Truro, UK

Simon Holmes BDS, MBBS, FDS, RCS,
FRCS
Professor of Craniofacial Traumatology
Department of Oral and Maxillofacial Surgery
Royal London Hospital, Queen Mary
University of London
London, UK

Claire Hopkins MA (Oxon), FRCS
(ORLHNS), DM
Consultant Ear, Nose and Throat Surgeon
Guy's and St Thomas' Hospitals;
Reader in ENT
King's College London
London, UK

Benjamin M Howe MD
Assistant Professor of Radiology
Mayo Clinic
Rochester, MN, USA

Daisuke Izawa PhD
Assistant Professor, Laboratory
of Chromosome Dynamics
Institute of Molecular and Cellular
Biosciences
University of Tokyo
Tokyo, Japan

Eric Jauniaux MD, PhD, FRCOG
Professor in Obstetrics and Fetal Medicine
Academic Department of Obstetrics
and Gynaecology
UCL EGA Institute for Women's Health
University College London
London, UK

Girish Jawaheer MD, FRCS(Eng),
FRCS(Paed)
Consultant Paediatric Surgeon
Great North Children's Hospital, Royal
Victoria Infirmary
Newcastle upon Tyne NHS Foundation Trust
Newcastle upon Tyne, UK;
Formerly Specialty Tutor for Paediatric
Surgery
Royal College of Surgeons of England
London, UK

Marianne Juhler MD, DMSc
Consultant Neurosurgeon
Copenhagen University Hospital;
Professor of Neurosurgery
University Clinic of Neurosurgery
Copenhagen, Denmark

Helmut Kettenmann PhD
Professor, Charité Universitätsmedizin Berlin
Max Delbrück Center for Molecular Medicine
in the Helmholtz Society
Berlin, Germany

Abraham L Kierszenbaum MD, PhD
Medical (Clinical) Professor Emeritus
The Sophie Davis School of Biomedical
Education
The City University of New York
New York, NY, USA

Alexander Kutikov MD, FACS
Associate Professor of Urologic Oncology
Department of Surgical Oncology
Fox Chase Cancer Center, Temple University
Health System
Philadelphia, PA, USA

Joey E Lai-Cheong BMedSci(Hons), MBBS,
PhD, MRCP(UK)
Consultant Dermatologist
King Edward VII Hospital (Frimley Health
NHS Foundation Trust)
Windsor, UK

Simon M Lambert BSc, MBBS, FRCS,
FRCS(Ed) (Orth)
Consultant Orthopaedic Surgeon
Shoulder and Elbow Service
Royal National Orthopaedic Hospital Trust
Stanmore, Middlesex;
Honorary Senior Lecturer
Institute of Orthopaedics and
Musculoskeletal Science
University College London
London, UK

John G Lawrenson MSc(Oxon), PhD,
FCOptom
Professor of Clinical Visual Science
Division of Optometry and Visual Science
City University London
London, UK

Nir Lipsman MD, PhD
Neurosurgery Resident
University of Toronto
Toronto, ON, Canada

J Peter A Lodge MD, FRCS
Professor of Surgery
Hepatobiliary and Transplant Unit
St James's University Hospital
Leeds, UK

Marios Loukas MD, PhD
Professor, Department of Anatomical
Sciences
Dean of Basic Sciences
St George's University
Grenada, West Indies

Andres M Lozano MD, PhD, FRCSC, FRSC,
FCAHS
Professor and Chairman,
Dan Family Chair in Neurosurgery
University of Toronto
Department of Neurosurgery
Toronto Western Hospital
Toronto, ON, Canada

Ellen A Lumpkin PhD
Associate Professor of Somatosensory
Biology
Columbia University College of Physicians
and Surgeons
Departments of Dermatology and of
Physiology and Cellular Biophysics
New York, NY, USA

Peter J Lunniss BSc, MS, FRCS
Retired Senior Lecturer
Academic Surgical Unit, St Bartholomew's
and The London Medical College, Queen
Mary University London;
Retired Honorary Consultant Colorectal
Surgeon
Royal London and Homerton Hospitals
London, UK

the late Joseph Mathew MBBS, FMCPath,
FRCPath, CertTLHE, PGCE, CertBusStud,
FHEA
Consultant in Histopathology
Department of Histopathology
Royal Cornwall Hospitals Trust
Truro, UK

John A McGrath MD, FRCP, FMedSci
Professor of Molecular Dermatology
St John's Institute of Dermatology
King's College London
London, UK

Stephen McManwell BSc, PhD, FHEA, FLS,
CBiol FSB, NTF
Professor of Anatomical Sciences
School of Medical Education and School
of Dental Sciences
Faculty of Medical Sciences
Newcastle University
Newcastle upon Tyne, UK

Akanksha Mehta MD
Assistant Professor of Urology,
Emory University School of Medicine
Atlanta, GA, USA

Bryan C Mendelson FRCS(Ed), FRACS,
FACS
Head of Faculty
Melbourne Advanced Facial Anatomy
Course;
Private Practitioner, Centre for Facial
Plastic Surgery
Melbourne, VIC, Australia

Zoltán Molnár MD, DPhil
Professor of Developmental Neuroscience
Department of Physiology, Anatomy
and Genetics
University of Oxford
Oxford, UK

Antoon FM Moorman MD, PhD
Professor of Embryology and Molecular
Biology of Cardiovascular Diseases
Department of Anatomy, Embryology
and Physiology
University of Amsterdam, Academic
Medical Center
Amsterdam, The Netherlands

Gillian M Morriss-Kay DSc
Emeritus Professor of Developmental Anatomy
Department of Physiology, Anatomy
and Genetics
University of Oxford
Oxford, UK

Donald Moss MB, BS, FRACS, FACS
Consultant Urologist
Ballarat, VIC, Australia

Horia Muresian MD, PhD
Head of Cardiovascular Surgery Department
University Hospital of Bucharest
Bucharest, Romania;
Visiting Professor, St George's University
School of Medicine
Grenada, West Indies

Robert P Myers MD, MS, FACS
Professor Emeritus
Department of Urology
Mayo Clinic
Rochester, MN, USA

Donald A Neumann PT, PhD, FAPTA
Professor of Physical Therapy
Marquette University
Milwaukee, WI, USA

Dylan Myers Owen PhD
Lecturer in Experimental Biophysics
Department of Physics and Randall Division
of Cell and Molecular Biophysics
King's College London
London, UK

Erlick AC Pereira MA(Camb), DM(Oxf),
FRCS(Eng), FRCS(NeuroSurg), MBPsS,
SFHEA
Senior Clinical Fellow in Complex Spinal
Surgery
Guy's and St Thomas' Hospitals
National Hospital of Neurology
and Neurosurgery
London, UK

Nancy Dugal Perrier MD, FACS
Professor, Anderson Cancer Center
Department of Surgical Oncology
Houston, TX, USA

Clayton C Petro MD
General Surgery Resident;
Allen Research Scholar
Department of General Surgery
University Hospitals Case Medical Center
Cleveland, OH, USA

Andy Petroianu MD, PhD
Professor of Surgery
Department of Surgery
School of Medicine of the Federal University
of Minas Gerais
Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

Jonathon Pines PhD, FMedSci
Director of Research in Cell Division
University of Cambridge
Cambridge, UK

Alexander G Pitman BMedSci, MBBS,
MMed(Rad), FRANZCR, FAANMS
Professorial Fellow
Department of Anatomy and Neuroscience
University of Melbourne
Parkville, VIC, Australia

Y Raja Rampersaud MD, FRCS
Associate Professor, Division of Orthopaedic
Surgery and Neurosurgery
Department of Surgery
University of Toronto
Toronto, ON, Canada

Mettu Srinivas Reddy MS, FRCS, PhD
Consultant Surgeon
Institute of Liver Disease and Transplantation
Global Health City
Chennai, India

Mohamed Rela MS, FRCS, DSc
Director, Institute of Liver Disease
and Transplantation
Global Health City, Chennai, India;
Professor of Liver Surgery
Institute of Liver Studies, King's College
Hospital
London, UK

Guilherme C Ribas MD
Professor of Surgery
University of São Paulo Medical School;
Neurosurgeon, Hospital Israelita Albert
Einstein
São Paulo, Brazil;
Visiting Professor of Neurosurgery
University of Virginia
Charlottesville, VA, USA

Bruce Richard MBBS, MS, FRCS(Plast)
Consultant Plastic Surgeon
Birmingham Children's Hospital
Birmingham, UK

Michael J Rosen MD
Professor of Surgery;
Chief, Division of Gastrointestinal
and General Surgery
Case Medical Center
Case Western Reserve University
University Hospitals of Cleveland
Cleveland, OH, USA

Alistair C Ross MB, FRCS
Consultant Orthopaedic Surgeon
The Bath Clinic
Bath, UK

Stefano Sandrone PhD student
Neuroscientist, NatBrainLab
Sackler Institute of Translational
Neurodevelopment
Department of Forensic and
Neurodevelopmental Sciences
Institute of Psychiatry, Psychology
and Neuroscience
King's College London
London, UK

Martin Scaal PhD
Professor of Anatomy and Developmental
Biology
Institute of Anatomy II
University of Cologne
Cologne, Germany

Paul N Schofield MA, DPhil
University Reader in Biomedical Informatics
Department of Physiology, Development
and Neuroscience
University of Cambridge
Cambridge, UK

Nadav Schwartz MD
Assistant Professor, Maternal Fetal Medicine
Department of Obstetrics and Gynecology,
Perelman School of Medicine
University of Pennsylvania
Philadelphia, PA, USA

Vikram Sharma BSc(Hons), MBBS(Lon),
MRCS(Eng), PG(Cert)
Clinical Research Fellow
Nuffield Department of Surgical Sciences
University of Oxford
Oxford, UK

Richard M Sharpe BSc, MSc, PhD, FRSE
Professor and Group Leader
MRC Centre for Reproductive Health
The Queen's Medical Research Institute
University of Edinburgh
Edinburgh, UK

Mohammadali M Shoja MD
Research Fellow
Department of Neurosurgery
University of Alabama at Birmingham
Birmingham, AL, USA

Victoria L Shone PhD, MSc, BSc
Research Associate in Developmental
Biology
King's College London
London, UK

Monty Silverdale MD, PhD, FRCP
Consultant Neurologist
Salford Royal NHS Foundation Trust;
Honorary Senior Lecturer in Neuroscience
University of Manchester
Manchester, UK

Jonathan MW Slack MA, PhD, FMedSci
Emeritus Professor, University of Bath
Bath, UK;
Emeritus Professor, University of Minnesota,
Minneapolis, MN, USA

Ariana L Smith MD
Associate Professor of Urology
Director of Pelvic Medicine and
Reconstructive Surgery
Penn Medicine, Perelman School
of Medicine
University of Pennsylvania Health System
Philadelphia, PA, USA

Carl H Snyderman MD, MBA
Professor of Otolaryngology and
Neurological Surgery
Co-Director, UPMC Center for Cranial Base
Surgery
University of Pittsburgh Medical Center
Pittsburgh, PA, USA

Jane C Sowden PhD
Professor of Developmental Biology
and Genetics
UCL Institute of Child Health
University College London
London, UK

Robert J Spinner MD
Chair, Department of Neurologic Surgery
Burton M Ocnofic, MD Professor
of Neurosurgery;
Professor of Orthopedics and Anatomy
Mayo Clinic
Rochester, MN, USA

Jonathan D Spratt MA(Cantab), FRCS(Eng),
FRCR
Clinical Director of Diagnostic Radiology
City Hospitals Sunderland NHS
Foundation Trust
Sunderland, UK;
Visiting Professor of Anatomy
Former anatomy examiner for the Royal
College of Surgeons of England and Royal
College of Radiologists

Jacob Bertram Springborg MD, PhD
Consultant Neurosurgeon;
Associate Professor of Neurosurgery
University Clinic of Neurosurgery
Copenhagen University Hospital
Copenhagen, Denmark

Susan Standring MBE, DSc, FRC, Hon FAS,
Hon FRCS
Emeritus Professor of Anatomy
King's College London
London, UK

Ido Strauss MD, PhD
Department of Neurosurgery
Toronto Western Hospital
Toronto, ON, Canada

Mark D Stringer BSc, MS, FRCP, FRCS,
FRCS(Ed), FRACS
Professor of Paediatric Surgery
Christchurch Hospital;
Honorary Professor of Anatomy
University of Otago
Dunedin, New Zealand

Paul H Sugarbaker MD, FACS, FRCS
Medical Director, Center for Gastrointestinal
Malignancies;
Chief, Program in Peritoneal Surface Oncology
MedStar Washington Hospital Center
Washington, DC, USA

Cheryll Tickle MA, PhD
Emeritus Professor
Department of Biology and Biochemistry
University of Bath
Bath, UK

Kimberly S Topp PT, PhD, FAAA
Professor and Chair, Department of Physical
Therapy and Rehabilitation Science
Professor, Department of Anatomy
University of California, San Francisco
San Francisco, CA, USA

Drew A Torigian MD, MA, FSAR
Associate Professor of Radiology;
Clinical Director, Medical Image Processing
Group
Department of Radiology
Hospital of the University of Pennsylvania
Philadelphia, PA, USA

David Tosh BSc, PhD
Professor of Stem Cell and Regenerative
Biology
Centre for Regenerative Medicine
University of Bath
Bath, UK

R Shane Tubbs MS, PA-C, PhD
Chief Scientific Officer
Seattle Science Foundation, Seattle, WA,
USA;
Professor of Human Gross
and Developmental Anatomy
Department of Anatomical Sciences
St. George's University, Grenada
West Indies;
Professor
Centre of Anatomy and Human Identification
University of Dundee, Dundee, UK

Richard Tunstall BMedSci, PhD, PGCLTHE
FHEA
Head of Clinical Anatomy and Imaging
Warwick Medical School
University of Warwick, UK;
University Hospitals Coventry
and Warwickshire NHS Trust
Coventry, UK;
Visiting Professor of Anatomy
St George's University, Grenada, West Indies

Andry Vleeming PhD
Professor of Clinical Anatomy
University of New England
College of Osteopathic Medicine
Biddeford, ME, USA;
Department of Rehabilitation Sciences
and Physiotherapy
Faculty of Medicine and Health Sciences
Ghent University
Ghent, Belgium

Jan Voogd MD
Emeritus Professor of Anatomy
Department of Neuroscience
Erasmus Medical Center
Rotterdam, The Netherlands

Bart Wagner BSc, CSci, FIBMS, Dip Ult
Path.
Chief Biomedical Scientist
Electron Microscopy Unit
Histopathology Department
Royal Hallamshire Hospital (Sheffield
Teaching Hospitals)
Sheffield, UK

Gary Warburton DDS, MD, FDSRCS, FACS
Associate Professor;
Program Director and Division Chief
Oral and Maxillofacial Surgery
University of Maryland Dental School
Baltimore, MD, USA

Jeremy PT Ward BSc, PhD
Head of Department of Physiology;
Professor of Respiratory Cell Physiology
Department of Physiology
King's College London
London, UK

John C Watkinson MSc, MS, FRCS, DLO
Consultant ENT, Head and Neck and Thyroid
Surgeon
Queen Elizabeth Hospital
University of Birmingham NHS Trust
Birmingham, UK

Alan J Wein MD, PhD(Hon), FACS
Founders Professor and Chief of Urology
Director, Urology Residency Program
Penn Medicine, Perelman School
of Medicine
University of Pennsylvania Health System
Philadelphia, PA, USA

Caroline B Wigley BSc, PhD
University of Exeter Medical School
Exeter, UK

Frank H Willard PhD
Professor of Anatomy
University of New England College
of Osteopathic Medicine
Biddeford, Maine, USA

Chin-Ho Wong MBBS, MRCS(Ed),
MMed(Surg), FAMS(Plast Surg)
Plastic Surgeon, Private Practice
Singapore

Stephanie J Woodley PhD, MSc, BPhy
Senior Lecturer
Department of Anatomy
University of Otago
Dunedin, New Zealand

PREFAZIONE

"L'anatomia è la base del discorso medico".

(Ippocrate, *De locis in homine* 2)

Rivedendo quasi per intero la serie delle precedenti edizioni del *Gray's Anatomy*, rimango colpita dalla marcata differenza di dimensioni tra la 1^a e la 40^a edizione. Questo graduale ampliamento è andato di pari passo con i considerevoli progressi verificatisi nelle scienze di base e nella medicina clinica negli ultimi 155 anni. L'anatomia è diventata una disciplina molto più ampia di quanto Henry Gray, Henry van Dyke Carter o i loro studenti avrebbero potuto immaginare. Nel 1858, discipline quali la biologia cellulare, la genetica molecolare, la neuroanatomia, l'embriologia e la bioinformatica non erano ancora nate o erano agli albori. Le tecniche che oggi consentono di visualizzare una panoramica dell'interno dell'organismo – come alcune speciali metodiche di microscopia ottica ed elettronica; le tecniche di imaging, tra cui i raggi X, la risonanza magnetica, la tomografia computerizzata e l'ecografia; l'uso di tecniche di perfusione "delicate" e di cadaveri imbalsamati, congelati e poi scongelati, per studi basati sulla dissezione; i progressi nella tecnologia informatica, che sono alla base della chirurgia endoscopica e robotica e consentono un accesso minimamente invasivo a strutture precedentemente considerate inaccessibili – erano tutte sconosciute. Poiché i progressi in ciascuno di questi ambiti sono ormai entrati nella pratica scientifica o clinica corrente, le nuove prospettive sull'organismo considerate a livello sia submicroscopico sia macroscopico hanno via via trovato spazio nelle pagine del *Gray's Anatomy*, come ad esempio l'introduzione delle lastre a raggi X (27^a edizione, 1938) e delle micrografie elettroniche (32^a edizione, 1958).

Nella prefazione alla prima edizione, Henry Gray scrisse: *"Quest'opera ha lo scopo di offrire allo studente e al medico una visione accurata dell'anatomia del corpo umano e, più in particolare, l'applicazione di tale scienza alla pratica chirurgica"*. Noi rimaniamo fedeli alla sua intenzione. La conoscenza esatta dell'anatomia clinica basata sull'evidenza è un fattore essenziale del bagaglio di un medico praticante; in effetti, *"l'importanza dell'anatomia per la chirurgia è molto più elevata ora di quanto non sia mai stata in qualsiasi altro momento nel passato"* (Tubbs).

Nella Prefazione alla 40^a edizione, allusi al fatto che il manuale sarebbe stato letteralmente a rischio di rompersi nel caso fossero state aggiunte altre pagine.

Neel Anand, Rolfe Birch, Pat Collins, Alan Crossman, Michael Gleeson, Ariana Smith, Jonathan Spratt, Mark Stringer, Shane Tubbs, Alan Wein e Caroline Wigley, con la loro vasta cultura ed esperienza come anatomici, biologi cellulari e medici, hanno assolto egregiamente al compito di Curatori di Sezione. Li ringrazio per il loro impegno e per il sostegno entusiasta nella selezione e nell'interazione con gli autori delle rispettive Sezioni e per il rispetto delle scadenze, nonostante i loro impegni sempre più pressanti nelle università e/o in qualità di dirigenti ospedalieri. Pat Collins, Girish Jawaheer, Richard Tunstall e Caroline Wigley hanno lavorato a stretto contatto con molti autori per aggiornare il testo e le illustrazioni sull'organogenesi, l'anatomia pediatrica, l'anatomia di superficie basata sull'evidenza e la microstruttura, presenti nelle Sezioni dalla 3 alla 9. Jonathan Spratt ha assolto al compito sia di Curatore di Sezione (Torace) sia di instancabile ricercatore di immagini per l'intera opera; in questa seconda veste, ha realizzato una superba raccolta di immagini disponibili nell'e-book dell'edizione originale (Immagini bonus). Più di cento anatomici e medici di grande esperienza hanno contribuito al testo, spesso ampiamente rivisto rispetto all'edizione precedente, e/o alle illustrazioni, alle micrografie originali o ad altre immagini dei singoli capitoli.

Come regola generale, l'orientamento delle figure e delle fotografie è stato uniformato in tutto il testo mostrando il lato sinistro del corpo, indipendentemente dalla vista laterale o mediale, mentre le sezioni

trasversali sono raffigurate dal basso per facilitare il confronto con le immagini radiologiche. Sono stati scelti esempi clinico-patologici nei casi in cui la patologia sia il diretto risultato, o una conseguenza, dell'anatomia, o quando le caratteristiche anatomiche siano funzionali a diagnosi/trattamento/gestione clinica della patologia. Ove possibile, le micrografie mostrano l'istologia e l'embriologia umana, mentre le fonti non umane sono state indicate nelle didascalie.

In un mondo ideale, la terminologia anatomica dovrebbe soddisfare sia gli anatomici sia i medici. Per escludere qualsiasi dubbio, è necessario accordarsi sullo stesso termine e utilizzarlo per ciascuna struttura descritta, sia nel laboratorio di anatomia sia in clinica. Nel mondo reale, questo obiettivo è raggiunto con diversi livelli di successo; termini alternativi (co)esistono e possono (e di frequente lo fanno) generare confusione e frustrazione. Attualmente, la *Terminologia Anatomica* (TA)¹ è la fonte di riferimento per la terminologia dell'anatomia macroscopica; il testo della 41^a edizione del *Gray's Anatomy* è quasi interamente conforme alla TA. Tuttavia, nel caso in cui la terminologia sia diversa o, più probabilmente, non sia inclusa nella TA, il termine alternativo scelto è citato nel rispettivo documento di consenso o position paper – ad esempio, *"European Position Paper on the Anatomical Terminology of the Internal Nose and Paranasal Sinuses"*² e *International Interdisciplinary Consensus Statement on the "Nomenclature of the Veins of the Lower Limbs"*³ – oppure è largamente utilizzato in ambito clinico: ad esempio, l'uso di termini anatomici corretti in cardiologia (si veda il Capitolo 49). L'utilizzo costante di eponimi è controverso.⁴ I sostenitori della loro conservazione affermano che alcuni eponimi sono radicati nel linguaggio medico e (pertanto) sono indispensabili, che agevolano la comunicazione perché il loro utilizzo è largamente diffuso e che servono a ricordarci l'umanesimo nella medicina. I detrattori sostengono che gli eponimi sono intrinsecamente imprecisi, non hanno una base scientifica e sono spesso immeritati.

Rivolgo i miei più sinceri ringraziamenti al team redazionale di Elsevier, inizialmente sotto la guida di Madelene Hyde e, alla fine, di Jeremy Bowes, per i loro consigli, la loro professionalità, il buon umore e il sostegno incessante. In particolare, desidero ringraziare Poppy Garraway, Humayra Rahman Khan, Wendy Lee, Joanna Souch, Julie Taylor, Jan Ross e Louise Cook per aver sempre risposto alle mie telefonate e alle mie e-mail ogni qualvolta ho avuto bisogno di un parere o di supporto.

Dedico il mio contributo alla 41^a edizione del *Gray's Anatomy* alla memoria del mio defunto marito, Guy Standring.

Susan Standring
Gennaio 2015

¹*Terminologia Anatomica* (1998) è una creazione congiunta del Federative Committee on Anatomical Terminology (FCAT) e delle Member Associations of the International Federation of Associations of Anatomists (IFAA).

²Lund VJ, Stammberger H, Fokkens WJ et al 2014 European position paper on the anatomical terminology of the internal nose and paranasal sinuses. *Rhinol Suppl* 24:1–34.

³Caggiati A, Bergan JJ, Gloviczki P et al.; International Interdisciplinary Consensus Committee on Venous Anatomical Terminology 2005 Nomenclature of the veins of the lower limb: extensions, refinements, and clinical application. *J Vasc Surg* 41:719–24.

⁴Amarnani A, Brodell RT, Mostow EN 2013 Finding the evidence with eponyms. *JAMA Dermatol* 149:664–5; Fargen KM, Hoh BL 2014 The debate over eponyms. *Clin Anat* 27:1137–40; Lo WB, Ellis H 2010 The circle before Willis: a historical account of the intracranial anastomosis. *Neurosurgery* 66:7–18; Ma L, Chung KC 2012 In defense of eponyms. *Plast Reconstr Surg* 129:896e–8e.

RINGRAZIAMENTI

All'interno delle didascalie che compaiono in ciascuna figura, abbiamo citato tutte le immagini prese a prestito da altre fonti. Tuttavia, vorremmo ringraziare in modo particolare i seguenti autori, che hanno gentilmente concesso molte figure presenti in altri libri pubblicati da Elsevier:

Drake RL, Vogl AW, Mitchell A (eds), *Gray's Anatomy for Students*, 2nd ed. Elsevier, Churchill Livingstone. Copyright 2010.

Drake RL, Vogl AW, Mitchell A, Tibbitts R, Richardson P (eds), *Gray's Atlas of Anatomy*. Elsevier, Churchill Livingstone. Copyright 2008.

Waschke J, Paulsen F (eds), *Sobotta Atlas of Human Anatomy*, 15th ed. Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013.

Per i contenuti di anatomia pediatrica del Capitolo 37 ringraziamo Ritchie Marcus, MD, e Guirish A. Solanki, MD, Birmingham Children's Hospital, UK, e per il Capitolo 73 Christopher Edward Bache, MBChB, FRCS (Tr & Orth), Birmingham, UK. L'editore desidera ringraziare tutti i collaboratori e gli illustratori delle precedenti edizioni del *Gray's Anatomy*, comprese la 40ª e la 39ª. Gran parte delle illustrazioni presenti nel *Gray's Anatomy* è il frutto del lavoro di illustratori e di fotografi che hanno contribuito alle precedenti edizioni: le loro immagini sono state talvolta mantenute pressoché invariate, anche se più spesso sono state utilizzate come base per nuove immagini della presente edizione.

TERMINOLOGIA ANATOMICA

L'anatomia è lo studio del corpo umano. Si suddivide convenzionalmente in: anatomia topografica (anatomia macroscopica o macroanatomia, che a sua volta include l'anatomia regionale, l'anatomia di superficie, la neuroanatomia e l'anatomia endoscopica e radiologica); anatomia dello sviluppo (embriogenesi e successiva organogenesi); e anatomia della struttura microscopica e submicroscopica (istologia).

La terminologia anatomica è uno dei linguaggi fondamentali della medicina. La descrizione univoca di migliaia di strutture è impossibile senza un vocabolario ampio e spesso altamente specializzato. Idealmente, questi termini, che derivano sovente dal latino o dal greco, dovrebbero essere utilizzati in maniera esclusiva in tutto il mondo e si dovrebbero evitare gli eponimi. In realtà, ciò non sempre accade. Molti termini vengono volgarizzati e, in tutto il mondo, sinonimi ed eponimi continuano ad abbondare nella letteratura, nelle aule delle Facoltà di medicina e nelle cliniche. La *Terminologia Anatomica*,¹ elaborata dal Federative Committee on Anatomical Terminology (FCAT) nel 1998, continua a essere la nostra fonte di riferimento per la terminologia dell'anatomia macroscopica e il testo della 41ª edizione del *Gray's Anatomy* è quasi interamente conforme alla TA. Tuttavia, nel caso in cui la terminologia sia diversa o, più probabilmente, non sia inclusa nella TA, il termine alternativo utilizzato è citato nel rispettivo documento di consenso o position paper, oppure è largamente utilizzato in ambito clinico. Sinonimi ed eponimi sono indicati tra parentesi al primo utilizzo di un termine preferito e non vengono mostrati successivamente nel testo (per un'ulteriore discussione sugli eponimi, si veda la Prefazione a pag. xiii).

PIANI, DIREZIONI E RAPPORTI

Per evitare ambiguità, tutte le descrizioni anatomiche partono dal presupposto che il corpo umano si trovi nella convenzionale "posizione anatomica", vale a dire in posizione eretta e rivolto in avanti, con gli arti superiori lungo i fianchi e le palme delle mani rivolte in avanti, al pari degli arti inferiori e dei piedi (Fig. 1). Le descrizioni si basano su quattro piani immaginari – mediano, sagittale, coronale e orizzontale – applicati a un corpo in posizione anatomica. Il piano mediano passa longitudinalmente attraverso il corpo, dividendolo specularmente nelle metà destra e sinistra. Sagittale è ciascun piano verticale parallelo al piano mediano: pur utilizzato di frequente, il termine "parasagittale" è

ridondante. Il piano coronale (frontale) è ortogonale al piano mediano e individua una regione anteriore (situata davanti) e una posteriore (posta al di dietro) rispetto al piano stesso. Il piano orizzontale (trasversale o trasverso) è ortogonale a entrambi i piani sagittale e mediano. I radiologi fanno riferimento ai piani trasversali come (trans)assiali: per convenzione, il corpo umano viene osservato dai piedi verso la testa.

Le strutture più vicine alla testa sono dette superiori, craniali o (a volte) cefaliche, mentre le strutture più vicine ai piedi sono dette inferiori; il termine caudale è utilizzato perlopiù in embriologia per fare riferimento all'estremità inferiore dell'embrione. I termini mediale e laterale indicano la vicinanza al piano mediano, e mediale è più vicino di laterale: in posizione anatomica, mignolo è mediale rispetto al pollice, il primo dito del piede è mediale rispetto al secondo. Per indicare la posizione mediale e laterale possono essere utilizzati anche termini specifici. Così, nell'arto superiore, radiale e ulnare sono utilizzati per indicare, rispettivamente, mediale e laterale; mentre nell'arto inferiore, si usano rispettivamente tibiale e fibulare (peroniero). I termini possono basarsi sui rapporti embriologici: il margine dell'arto superiore che include il pollice e il margine dell'arto inferiore che include il primo dito del piede sono i margini preassiali, mentre i margini opposti sono detti postassiali. I vari gradi di obliquità vengono espressi mediante l'uso di termini composti, ad esempio posterolaterale.

In riferimento alle strutture del tronco e degli arti superiori sono stati utilizzati liberamente i sinonimi: anteriore, ventrale, palmare, volare e flessore, e posteriore, dorsale ed estensore. Ci rendiamo conto che questi sinonimi non sono sempre soddisfacenti: ad esempio, il lato estensorio della gamba è anteriore rispetto al ginocchio e all'articolazione della caviglia e superiore ai piedi e alle dita; la porzione plantare (flessoria) del piede è inferiore.

Distale e prossimale sono utilizzati in particolare per descrivere le strutture degli arti, prendendo come punto di riferimento l'attaccamento dell'arto al tronco (talvolta indicato come radice), in maniera tale che una struttura prossimale è più vicina all'attaccamento della parte distale di una struttura. Comunque, prossimale e distale sono utilizzati anche nella descrizione delle strutture soggette a ramificazione, ad esempio bronchi, vasi e nervi. Esterno (esteriore) e interno (interiore) si riferiscono alla distanza dal centro di un organo o cavità, ad esempio gli strati della parete del corpo, o la corticale e la midollare del rene. Superficiale e profondo si usano per descrivere i rapporti tra strutture adiacenti. Ipsilaterale (omolaterale) si riferisce allo stesso lato (del corpo, organo o struttura), bilaterale a entrambi i lati, controlaterale al lato opposto.

I denti sono descritti utilizzando termini specifici che ne indicano il rapporto con i denti vicini e la loro posizione all'interno dell'arcata dentaria: questi termini sono descritti a pagina 505.

¹La *Terminologia Anatomica* (1998) è frutto della collaborazione tra il Federative Committee on Anatomical Terminology (FCAT) e la Member Associations on the International Federation of Associations of Anatomists (IFAA).

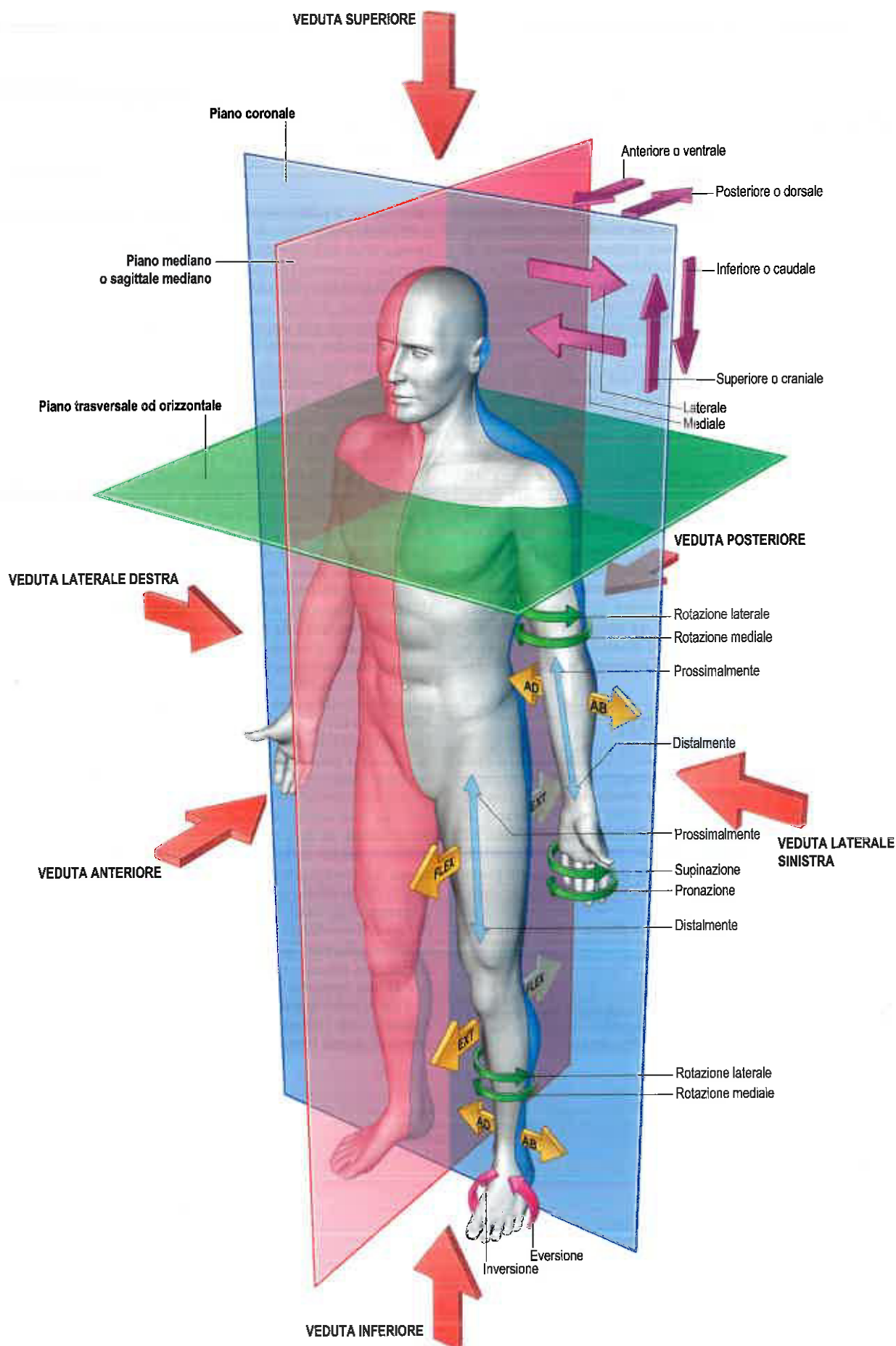


Fig. 1 Terminologia ampiamente utilizzata in anatomia descrittiva. Abbreviazioni riportate sulle frecce: AD, adduzione; AB, abduzione, FLEX, flessione (della coscia nell'articolazione dell'anca); EXT, estensione (della gamba sull'articolazione del ginocchio).

BIBLIOGRAFIA DI TITOLI SELEZIONATI

Le seguenti voci bibliografiche contengono informazioni riguardanti diversi capitoli della presente edizione. Pertanto, vengono menzionati nel seguente elenco anziché essere riportati alla fine dei singoli capitoli.

TERMINOLOGIA

Federative Committee on Anatomical Terminology 1998 Terminologia Anatomica: International Anatomical Nomenclature. Stuttgart: Thieme.
Dorland WAN 2011 Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 32nd ed. Philadelphia: Elsevier, WB Saunders.

SCIENZE DI BASE

Abrahams P, Spratt JD, Loukas M, van Schoor A-N 2013 McMinn and Abrahams' Clinical Atlas of Human Anatomy: with STUDENT CONSULT Online Access, 7th ed. London: Elsevier, Mosby.
Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P 2007 Molecular Biology of the Cell, 5th ed. New York: Garland Science.
Berkovitz BKB, Kirsch C, Moxham BJ, Alusi G, Cheeseman T 2002 Interactive Head and Neck. London: Primal Pictures.
Boron WF, Boulpaep E 2012 Medical Physiology: with STUDENT CONSULT Online Access, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier, WB Saunders.
Crossman AR 2014 Neuroanatomy: An Illustrated Colour Text, 5th ed. Edinburgh: Elsevier, Churchill Livingstone.
FitzGerald MD 2011 Clinical Neuroanatomy and Neuroscience: with STUDENT CONSULT Online Access, 6th ed. Edinburgh: Elsevier, Saunders; trad. it. Neuroanatomia con riferimenti funzionali e clinici, Edra Masson, Milano 2012.
Hall JE 2010 Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology: with STUDENT CONSULT Online Access, 12th ed. Philadelphia: Elsevier, Saunders; trad. it. Fisiologia medica, Edra, Milano, 2012.
Kerr JB 2010 Functional Histology, 2nd ed. London: Elsevier, Mosby.
Kierszenbaum AL 2014 Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology, 4th ed. St Louis: Elsevier, Mosby.
Lowe JS, Anderson PG 2014 Stevens & Lowe's Human Histology, 4th ed. London: Elsevier, Mosby.
Male D, Brostoff J, Roth D, Roitt I 2012 Immunology: with STUDENT CONSULT Online Access, 8th ed. London: Elsevier, Mosby.
Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG 2015 Before We Are Born: Essentials of Embryology and Birth Defects, 9th ed. St Louis: Elsevier.
Pollard TD, Eamshaw WC 2007 Cell Biology: with STUDENT CONSULT Access, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier, WB Saunders; trad. it. Biologia Cellulare, Elsevier, Milano, 2008.
Salmon M 1994 Anatomic Studies: Book 1 Arteries of the Muscles of the Extremities and the Trunk, Book 2 Arterial Anastomotic Pathways of the Extremities. Ed. by Taylor GI, Razaboni RM. St Louis: Quality Medical.
Young B, O'Dowd G, Woodford P 2013 Wheater's Functional Histology: A Text and Colour Atlas, 6th ed. Edinburgh: Elsevier, Churchill Livingstone; trad. it. Wheater - Istologia e anatomia microscopica, Edra, Milano, 2014.

IMAGING E RADIOLOGIA/ANATOMIA RADIOLOGICA

Butler P, Mitchell AWM, Healy JC 2011 Applied Radiological Anatomy, 2nd ed. New York: Cambridge University Press.
Ellis H, Logan BM, Dixon AK 2007 Human Sectional Anatomy: Pocket Atlas of Body Sections, CT and MRI Images, 3rd ed. CRC Press.

Haaga JR, Dogra VS, Forsting M, Gilkeson RC, Ha KH, Sundaram M 2009 CT and MR Imaging of the Whole Body, 5th ed. St Louis: Elsevier, Mosby.

Lasjaunias P, Berenstein A, ter Brugge K 2001 Surgical Neuroangiography, vol 1. Clinical Vascular Anatomy and Variations, 2nd ed. Berlin, New York: Springer.

Meyers MA 2000 Dynamic Radiology of the Abdomen: Normal and Pathologic Anatomy, 5th ed. New York: Springer.

Pomeranz SJ 1992 MRI Total Body Atlas. Cincinnati: MRI-EFI.

Spratt JD, Salkowski LR, Weir J, Abrahams PH 2010 Imaging Atlas of Human Anatomy, 4th ed. London: Elsevier, Mosby.

Sutton D, Reznick R, Murfitt J 2002 Textbook of Radiology and Imaging, 7th ed. Edinburgh: Elsevier, Churchill Livingstone.

Whaites E, Drage N 2013 Essentials of Dental Radiography and Radiology, 5th ed. Edinburgh: Elsevier, Churchill Livingstone.

Wicke L 2004 Atlas of Radiologic Anatomy, 7th ed. Philadelphia: Elsevier, WB Saunders.

CLINICA

Birch R 2010 Surgical Disorders of the Peripheral Nerves, 2nd ed. Edinburgh: Elsevier, Churchill Livingstone.

Bogduk N 2012 Clinical and Radiological Anatomy of the Lumbar Spine, 5th ed. Edinburgh: Elsevier, Churchill Livingstone.

Borges AF 1984 Relaxed skin tension lines (RSTL) versus other skin lines. Plast Reconstr Surg 73:144-50.

Burnand KG, Young AE, Lucas JD, Rowlands B, Scholefield J 2005 The New Aird's Companion in Surgical Studies, 3rd ed. Edinburgh: Elsevier, Churchill Livingstone.

Canale ST, Beaty JH 2012 Campbell's Operative Orthopaedics, 12th ed. Philadelphia: Elsevier, Mosby.

Cormack GC, Lamberty BGH 1994 The Arterial Anatomy of Skin Flaps, 2nd ed. Edinburgh: Elsevier, Churchill Livingstone.

Cramer GD, Darby SA 2013 Clinical Anatomy of the Spine, Spinal Cord, and ANS, 3rd ed. MO: Elsevier, Mosby.

Dyck PJ, Thomas PK 2005 Peripheral Neuropathy: 2-Volume Set with Expert Consult Basic, 4th ed. Philadelphia: Elsevier, WB Saunders.

Ellis H, Mahadevan V 2013 Clinical Anatomy: Applied Anatomy for Students and Junior Doctors, 13th ed. Wiley-Blackwell.

Ellis H, Feldman S, Harrop-Griffiths W 2004 Anatomy for Anaesthetists, 8th ed. Oxford: Blackwell Science.

Morris SF, Taylor GI 2013 Vascular territories. In: Neligan PC (ed.) Plastic Surgery, vol. 1. Principles, 3rd ed. London: Elsevier, Saunders.

Rosai J 2011 Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 10th ed. London: Elsevier, Mosby.

Shah J 2012 Jatin Shah's Head and Neck Surgery and Oncology: Expert Consult Online and Print, 4th ed. London: Elsevier, Mosby.

Zancolli EA, Cozzi EP 1991 Atlas of Surgical Anatomy of the Hand. Edinburgh: Elsevier, Churchill Livingstone.

ESAME CLINICO

O'Brien M 2010 Aids to the Examination of the Peripheral Nervous System, 5th ed. London: Elsevier, WB Saunders.

Lumley JSP 2008 Surface Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Examination, 4th ed. Edinburgh: Elsevier, Churchill Livingstone.

INDICE

Curatori dell'edizione italiana	v
Curatori di Sezione della 41ª edizione inglese	vii
Collaboratori della 41ª edizione inglese	viii
Prefazione	xiii
Ringraziamenti	xiv
Terminologia anatomica	xv
Bibliografia di titoli selezionati	xvii

VOLUME 1

SEZIONE 1: CELLULE, TESSUTI E SISTEMI

Curatore di Sezione: Caroline B Wigley

1 Struttura e funzioni fondamentali delle cellule	4
<i>Abraham L Kierszenbaum</i>	
2 Cellule e tessuti	31
<i>Caroline B Wigley</i>	
3 Sistema nervoso	47
<i>Helmut Kettenmann</i>	
4 Sangue, tessuto linfoide ed emopoiesi	76
<i>Andrew JT George</i>	
5 Anatomia funzionale del sistema muscoloscheletrico	91
<i>Michael A Adams</i>	
6 Muscolo liscio e sistemi cardiovascolare e linfatico	139
<i>Jeremy PT Ward</i>	
7 Cute e annessi cutanei	159
<i>John A McGrath, Joey E Lai-Cheong</i>	

SEZIONE 2: NEUROANATOMIA

Curatore di Sezione: Alan R Crossman

8 Visione d'insieme del sistema nervoso	185
<i>Alan R Crossman, Richard Tunstall</i>	
9 Sviluppo del sistema nervoso	198
<i>Zoltán Molnár</i>	

10 Sistema ventricolare e spazio subaracnoideo	235
<i>Jacob Bertram Springborg, Marianne Juhler</i>	
11 Vascolarizzazione e drenaggio linfatico dell'encefalo	244
<i>Paul D Griffiths</i>	
12 Midollo spinale: organizzazione interna	256
<i>Monty Silverdale</i>	
13 Tronco encefalico	276
<i>Duane E Haines</i>	
14 Cervelletto	300
<i>Jan Voogd</i>	
15 Diencefalo	320
<i>Ido Strauss, Nir Lipsman, Andres M Lozano</i>	
16 Nuclei della base	336
<i>Tipu Aziz, Erick AC Pereira</i>	
17 Emisferi cerebrali	346
<i>Guilherme C Ribas</i>	

SEZIONE 3: TESTA E COLLO

Curatore di Sezione: Michael Gleeson

18 Testa e collo: visione d'insieme e anatomia di superficie	380
<i>Michael Gleeson, Richard Tunstall</i>	

Testa e collo

19 Cranio	393
<i>Sue Black</i>	
20 Regione intracranica	407
<i>Juan C Fernandez-Miranda</i>	
21 Collo	421
<i>John C Watkinson, Michael Gleeson</i>	
22 Faccia e cuoio capelluto	458
<i>Simon Holmes</i>	

Tratto aerodigestivo superiore

23 Cavità orale	494
<i>Barry KB Berkovitz</i>	
24 Fosse infratemporale e pterigopalatina e articolazione temporomandibolare	524
<i>Barrie T Evan</i>	
25 Naso, cavità nasale e seni paranasali	549
<i>Claire Hopkins</i>	

26	Faringe <i>Stephen McHanwell</i>	565
27	Laringe <i>Stephen McHanwell</i>	582
28	Sviluppo della testa e del collo <i>Gillian M Morriss-Kay</i>	603
Sensi speciali		
29	Orecchio esterno e medio <i>Michael Gleeson</i>	625
30	Orecchio interno <i>David N Furness</i>	644
31	Sviluppo dell'orecchio <i>Susan Standring</i>	663
32	Sviluppo dell'occhio <i>Jane C Sowden</i>	666
33	Orbita e annessi oculari <i>John G Lawrenson, Ronald H Douglas</i>	672
34	Occhio <i>Ronald H Douglas, John G Lawrenson</i>	694

SEZIONE 4: DORSO

Curatore di Sezione: Neel Anand

35	Dorso <i>Eli M Baron, Richard Tunstall</i>	723
36	Sviluppo del dorso <i>Bodo EA Christ, Martin Scaal</i>	768
37	Midollo spinale e nervi spinali: anatomia macroscopica <i>Eli M Baron</i>	780

VOLUME 2

SEZIONE 5: CINGOLO PETTORALE E ARTO SUPERIORE

Curatore di Sezione: Rolfe Birch

38	Cingolo pettorale e arto superiore: visione d'insieme e anatomia di superficie <i>Rolfe Birch, Richard Tunstall</i>	795
39	Sviluppo del cingolo pettorale e degli arti superiori <i>Cheryll Tickle</i>	814
40	Cingolo pettorale e braccio <i>Simon M Lambert</i>	817
41	Gomito e avambraccio <i>Leela C Biant</i>	862
42	Polso e mano <i>Alistair C Ross</i>	889

SEZIONE 6: TORACE

Curatore di Sezione: Jonathan D Spratt

43	Torace: visione d'insieme e anatomia di superficie <i>Jonathan D Spratt, Richard Tunstall</i>	928
44	Sviluppo del torace <i>Andrew Bush (polmoni), Patricia Collins (torace), Antoon FM Moorman (cuore)</i>	935
45	Parete toracica e mammella <i>Thomas Collin, Julie Cox</i>	964
Polmoni e diaframma		
46	Pleura, polmoni, trachea e bronchi <i>Horia Muresian</i>	989
47	Diaframma e nervi frenici <i>Marios Loukas</i>	1008
Cuore e mediastino		
48	Mediastino <i>Horia Muresian</i>	1014
49	Cuore <i>Marios Loukas</i>	1034
50	Grossi vasi <i>Marios Loukas</i>	1066

SEZIONE 7: ADDOME E PELVI

Curatore di Sezione (addome): Mark D Stringer

Curatori di Sezione (peli): Ariana L Smith e Alan J Wein

51	Addome e pelvi: visione d'insieme e anatomia di superficie <i>Mark D Stringer, Ariana L Smith, Alan J Wein, Richard Tunstall</i>	1076
52	Sviluppo della cavità peritoneale, del tratto gastrointestinale e dei relativi annessi <i>Patricia Collins</i>	1093
53	Parete addominale anteriore <i>Michael J Rosen, Clayton C Petro, Mark D Stringer</i>	1117
54	Parete addominale posteriore e retroperitoneo <i>Alexander G Pitman, Donald Moss, Mark D Stringer</i>	1133
55	Peritoneo e cavità peritoneale <i>Paul H Sugarbaker</i>	1149
Tratto gastrointestinale		
56	Esofago addominale e stomaco <i>Hugh Barr, L Max Almond</i>	1163
57	Intestino tenue <i>Simon M Gabe</i>	1177

58 Intestino crasso	1190
<i>Peter J Lunniss</i>	
Visceri addominali	
59 Fegato	1216
<i>J Peter A Lodge</i>	
60 Vie biliari e cistifellea	1230
<i>Mark D Stringer</i>	
61 Pancreas	1236
<i>Mohamed Rela, Mettu Srinivas Reddy</i>	
62 Milza	1246
<i>Andy Petroianu</i>	
63 Ghiandola surrenale	1253
<i>Nancy Dugal Perrier</i>	
Apparato urogenitale	
64 Sviluppo dell'apparato urogenitale	1259
<i>Patricia Collins, Girish Jawaheer, Richard M Sharpe</i>	
65 Piccola pelvi, pavimento pelvico e perineo	1284
<i>John OL Delancey</i>	
66 Reni e ureteri	1302
<i>Thomas J Guzzo, Drew A Torigian</i>	
67 Vescica, prostata e uretra	1322
<i>Serge Ginzburg, Anthony T Corcoran, Alexander Kutikov</i>	
68 Apparato genitale maschile	1340
<i>Marc Goldstein, Akanksha Mehta</i>	
69 Apparato genitale femminile	1357
<i>Lily A Arya, Nadav Schwartz</i>	

SEZIONE 8: CINGOLO PELVICO E ARTO INFERIORE

Curatore di Sezione: R Shane Tubbs

70 Cingolo pelvico e arto inferiore: visione d'insieme e anatomia di superficie	1388
<i>Nihal Apaydin, Richard Tunstall</i>	
71 Sviluppo del cingolo pelvico e dell'arto inferiore	1408
<i>Cheryll Tickle</i>	
72 Cingolo pelvico, regione glutea e coscia	1412
<i>Mohammadali M Shoja</i>	
73 Anca	1455
<i>Donald A Neumann</i>	
74 Ginocchio	1462
<i>Brion Benninger</i>	
75 Gamba	1481
<i>Robert J Spinner, Benjamin M Howe</i>	
76 Caviglia e piede	1501
<i>Anthony V D'Antoni</i>	

Indice analitico

i-ixxxii

CELLULE, TESSUTI E SISTEMI

1 Struttura e funzioni fondamentali delle cellule	4	Glia centrale	55
Struttura cellulare	4	Astroцитi	55
Caratteristiche generali delle cellule	4	Barriera ematoencefalica	56
Struttura cellulare	4	Oligodendrociti	56
Organizzazione cellulare	5	Nodi di Ranvier e incisure di Schmidt-Lanterman	57
Membrana plasmatica	5	Mielina e mielinizzazione	57
Citoplasma	6	Ependima	58
Signalling cellulare	11	Plesso corioideo	59
Citoscheletro	13	Microglia	60
Nucleo	17	Ingresso delle cellule infiammatorie nell'encefalo	60
Divisione cellulare e ciclo cellulare	20	Nervi periferici	60
Mitosi e meiosi	21	Classificazione delle fibre nervose periferiche	61
Polarizzazione della cellula e domini cellulari	24	Guaine di tessuto connettivo	61
Proiezioni cellulari di superficie	24	Epinevrio	61
Giunzioni intercellulari	26	Perinevrio	61
Invecchiamento, senescenza cellulare, cancro e apoptosi	29	Endonevrio	61
Apoptosi	29	Cellule di Schwann	61
2 Cellule e tessuti	31	Assoni amielinici	62
Epiteli	31	Assoni mielinici	62
Classificazione	31	Cellule satelliti	63
Epiteli semplici o monostratificati	31	Enteroglia	63
Cellule mioepiteliali	33	Glia olfattiva	63
Epiteli pluristratificati	33	Vascularizzazione dei nervi periferici	64
Ghiandole	35	Barriera ematonervosa	64
Ghiandole esocrine	35	Gangli	64
Meccanismi secretori	35	Gangli sensitivi	64
Classificazione morfologica e funzionale	36	Gangli autonomi	65
Ghiandole endocrine	37	Gangli enterici	65
Controllo della secrezione ghiandolare	37	Sistema neuroendocrino diffuso	66
Circuiti di feedback e assi endocrini	37	Terminazioni sensitive	66
Membrana basale	38	Caratteristiche generali dei recettori sensitivi	66
Lamina reticolare	38	Classificazione funzionale dei recettori	67
Funzioni della lamina basale	38	Terminazioni nervose libere	68
Tessuto connettivo e tessuti di sostegno	38	Terminazioni incapsulate	68
Cellule del tessuto connettivo propriamente detto	39	Corpuscoli di Meissner	68
Cellule residenti	39	Corpuscoli di Pacini	68
Cellule migranti	40	Corpuscoli di Ruffini	69
Cellule dei tessuti connettivi specializzati	41	Organi tendinei di Golgi	69
Matrice extracellulare	41	Fusi neuromuscolari	69
Matrice fibrillare	42	Recettori articolari	71
Matrice interfibrillare	43	Giunzioni neuromuscolari	71
Classificazione dei tessuti connettivi	44	Muscolo scheletrico	71
Tessuto connettivo irregolare	44	Terminazioni motorie autonome	72
Tessuto connettivo regolare	44	Zona di transizione SNC-SNP	73
Tessuto mucoso	44	Conduzione dell'impulso nervoso	73
Transdifferenziamento e metaplasia	45	Potenziale di azione	74
Mucosa (tonaca mucosa)	45	4 Sangue, tessuto linfoide ed emopoiesi	76
Muco	45	Cellule del sangue periferico	76
Sierosa (tonaca sierosa)	45	Eritrociti	76
Fascia	45	Emoglobina	77
3 Sistema nervoso	47	Durata di vita	77
Neuroni	47	Gruppi sanguigni	77
Soma	48	Leucociti	77
Dendriti	48	Granulociti	77
Assoni	49	Leucociti mononucleati	79
Flusso assoplasmatico	51	Piastrine	81
Sinapsi	51	Tessuti linfoidei	82
Classificazione delle sinapsi chimiche	51	Linfonodi	82
Sviluppo e plasticità delle sinapsi	53	Struttura microscopica	82
Molecole neurotrasmettitorici	54	Vascularizzazione sanguigna e linfatica	82

Cellule e zone dei linfonodi.	83	Fattori che influenzano il movimento	114
Tessuto linfoide associato		Tipi di movimenti articolari	115
alla mucosa (Malt)	84	Muscolo	116
Epitelio associato ai follicoli	84	Classificazione dei muscoli	116
Emopoiesi	84	Muscolo scheletrico	116
Midollo osseo	84	Struttura microscopica del muscolo scheletrico	116
Midollo giallo	85	Sarcomeri	117
Midollo rosso	85	Proteine muscolari	119
Linee cellulari	85	Altre strutture sarcoplasmatiche	119
Cellule staminali emopoietiche	85	Tessuti connettivi del muscolo	120
Linfociti	85	Neurovascolarizzazione del muscolo	120
Eritrociti	87	Vascolarizzazione e drenaggio linfatico	120
Granulociti	87	Innervazione	121
Monociti	87	Contrazione muscolare	122
Piastrine	88	Fibre a contrazione lenta e a contrazione rapida	122
Fagociti e cellule presentanti l'antigene	88	Sviluppo e accrescimento del muscolo scheletrico	123
Macrofagi	88	Fattori di determinazione miogenica	123
Fagocitosi	88	Formazione delle fibre muscolari	124
Attività secretorie	89	Cellule satelliti e riparazione muscolare	125
Cellule dendritiche	89	Regolazione della massa muscolare	126
Cellule di Langerhans	89	Forma e funzione dei muscoli scheletrici	126
Cellule dendritiche interdigitate	89	Architettura delle fibre	126
Cellule dendritiche follicolari	90	Direzione della forza	127
5 Anatomia funzionale		Forza ed entità della contrazione	127
del sistema muscoloscheletrico	91	Forza, robustezza e potenza	128
Cartilagine	91	Azioni dei muscoli	128
Struttura microscopica della cartilagine	91	Tendini e legamenti	129
Matrice extracellulare	91	Tendini	129
Cellule della cartilagine	91	Struttura macroscopica e funzione	129
Cartilagine ialina	93	Inserzioni tendinee	129
Fibrocartilagine	94	Legamenti	130
Cartilagine elastica	94	Biomeccanica	130
Sviluppo e accrescimento della cartilagine	95	Concetti di meccanica	130
Osso	95	Forze, momenti e momenti torcenti	130
Struttura macroscopica dell'osso	95	Proprietà meccaniche delle strutture	131
Struttura microscopica dell'osso	96	Proprietà dei materiali	131
Matrice organica ossea	96	Energia e assorbimento delle sollecitazioni	131
Sali minerali dell'osso	97	Liquidi	132
Osteoblasti	97	Viscoelasticità	132
Osteociti	98	Proprietà fisiche dei tessuti scheletrici	132
Osteoclasti	99	Osso	132
Osso non lamellare e lamellare	99	Tendini, legamenti e fasce	133
Osso corticale	100	Cartilagine ialina	133
Osso trabecolare	100	Fibrocartilagine e cartilagine elastica	133
Periostio, endostio e midollo osseo	101	Proprietà meccaniche delle strutture scheletriche	133
Apporto neurovascolare dell'osso	102	Ossa lunghe	133
Vascolarizzazione	102	Articolazioni sinoviali	134
Innervazione	103	Dischi intervertebrali	134
Sviluppo e accrescimento dell'osso	103	Muscoli e sistemi di leve	134
Ossificazione intramembranosa	103	Architettura del collagene del muscolo	134
Ossificazione endocondrale	103	Forza muscolare intrinseca	134
Accrescimento e mantenimento		Sistemi di leve muscolari	135
postnatale dell'osso	106	Movimenti	135
Rimodellamento osseo	107	Movimenti delle ossa	135
Sviluppo delle singole ossa	107	Movimenti a livello delle superfici articolari	135
Articolazioni	108	Centro di rotazione	135
Articolazioni fibrose	108	Meccanobiologia	136
Suture	108	Rimodellamento adattativo	136
Gonfosi	109	Trasduzione meccanica	136
Sindesmosi	109	Degenerazione, traumi e riparazioni fallite	137
Articolazioni cartilaginee	109	6 Muscolo liscio e sistemi cardiovascolare	139
Articolazioni cartilaginee primarie	109	e linfatico	139
Articolazioni cartilaginee secondarie	109	Muscolatura liscia	139
Articolazioni sinoviali	110	Struttura microscopica del muscolo liscio	139
Superfici articolari	110	Neurovascolarizzazione della muscolatura liscia	141
Capsula fibrosa	111	Vascolarizzazione	141
Membrana sinoviale	112	Innervazione	141
Liquido sinoviale	112	Basi strutturali della contrazione	142
Menischi intrarticolari, dischi		Accoppiamento eccitazione-contrazione	
e cuscinetti adiposi	113	nel muscolo liscio	142
Vascolarizzazione e drenaggio linfatico	113	Origine del muscolo liscio	143
Innervazione	113	Rimodellamento del muscolo liscio	
Classificazione	113	in condizioni patologiche	143

Sistemi cardiovascolare e linfatico	143	Ghiandole apocrine	169
Organizzazione generale	143	Muscoli erettori del pelo	169
Caratteristiche generali delle pareti dei vasi	144	Ghiandole sudoripare	169
Grandi arterie elastiche	144	Apparato ungueale	171
Arterie muscolari	145	Piatto ungueale	171
Arteriole	145	Pliche ungueali	171
Capillari	145	Matrice ungueale	171
Sinusoidi	146	Letto ungueale	172
Venule	146	Iponichio	172
Vene	147	Crescita dell'unghia	172
Anastomosi e shunt vascolari	148	Vascolarizzazione, drenaggio linfatico	
Anastomosi e shunt arterovenosi	148	e innervazione	172
Anastomosi arteriose	148	Vascolarizzazione e drenaggio linfatico	172
Concetto di angiosoma e territori vascolari	149	Innervazione	173
Microstruttura dei vasi ematici	149	Sviluppo della cute e degli annessi cutanei	174
Intima	149	Epidermide e annessi	174
Media	151	Epidermide comune (interfollicolare)	174
Avventizia	152	Unità pilosebacea	175
Periciti	152	Ghiandole sudoripare eccrine	175
Vasi cerebrali	152	Creste epidermiche	175
Vasi linfatici	153	Unghie	175
Muscolo cardiaco	153	Derma	176
Struttura microscopica del muscolo cardiaco	154	Vascolarizzazione e drenaggio linfatico	176
Dischi intercalari	155	Innervazione	176
Isoforme cardiache delle proteine contrattili	156	Interazioni epitelio-mesenchimali	
Endocardio	156	nello sviluppo della cute	176
Neurovascolarizzazione del miocardio	156	Crescita neonatale	176
Vascolarizzazione	156	Pieghe e rughe fisiologiche della cute	176
Innervazione	156	Linee cutanee	176
Accoppiamento eccitazione-contrazione		Linee superficiali, linee di tensione	
nel muscolo cardiaco	156	e pieghe cutanee	177
Disfunzione del muscolo cardiaco:		Linee delle rughe	177
accoppiamento eccitazione-contrazione		Linee di flessione (articolari)	177
in condizioni patologiche	157	Creste papillari	177
Origini del muscolo cardiaco	157	Linee evidenziabili in seguito	
Plasticità cardiaca e rigenerazione		a manipolazione o incisione	178
del muscolo cardiaco	157	Cambiamenti cutanei correlati all'età	178
7 Cute e annessi cutanei	159	Invecchiamento intrinseco	178
Tipi e funzioni della cute	159	Fotoinvecchiamento	179
Classificazione della cute	159	Guarigione e cicatrizzazione delle ferite cutanee	179
Microstruttura della cute e degli annessi cutanei	159	Emostasi	179
Epidermide	159	Infiammazione	179
Cheratinociti	160	Proliferazione	179
Melanociti	163	Riepitelizzazione	179
Cellule di Langerhans	164	Formazione del tessuto di granulazione	180
Cellule di Merkel	165	Rimodellamento	180
Derma	165	Contrazione della ferita	181
Strati del derma	165	Guarigione delle ferite senza esiti cicatriziali	181
Ipoderma	166	Innesti e lembi cutanei	181
Unità pilosebacea	166	Innesti	181
Peli	166	Lembi	181
Ghiandole sebacee	168	Cellule staminali cutanee	181

Struttura e funzioni fondamentali delle cellule

STRUTTURA CELLULARE

CARATTERISTICHE GENERALI DELLE CELLULE

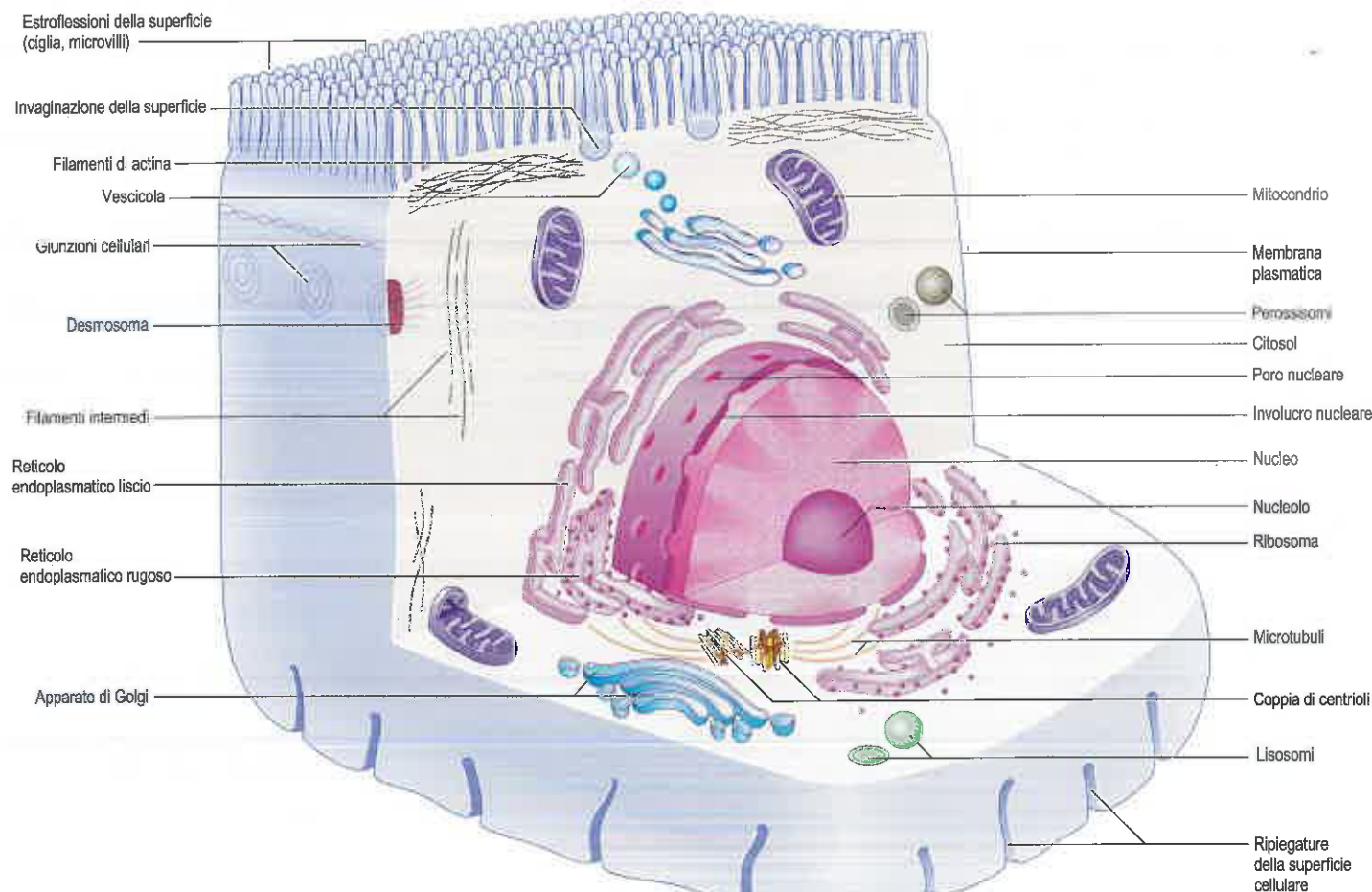
La forma delle cellule dei mammiferi varia considerevolmente in base alle loro interazioni, all'ambiente extracellulare e alla loro struttura interna. La loro superficie si presenta estremamente ripiegata durante i processi di assorbimento o di trasporto attraverso la membrana cellulare. La dimensione delle cellule è condizionata dal tasso di diffusione delle sostanze in entrata o in uscita dalla cellula o tra i diversi compartimenti subcellulari. I movimenti delle macromolecole possono essere molto accelerati e anche guidati dai processi di trasporto attivo attraverso le membrane plasmatiche e dai meccanismi di trasporto all'interno della cellula. A seconda della localizzazione delle funzioni di assorbimento o di trasporto, un'ampia superficie per il trasporto e la diffusione viene offerta dai microvilli apicali (Fig. 1.1) o dalle invaginazioni basolaterali.

La motilità è una proprietà della maggior parte delle cellule, dovuta a uno spostamento del citoplasma o di specifici organuli da una parte all'altra della cellula. Essa include anche l'estensione di porzioni della superficie cellulare come pseudopodi, lamellipodi, filopodi e microvilli; lo spostamento di tutta la cellula come nella migrazione ameboide dei macrofagi tissutali; il battito dei flagelli o delle ciglia per far muove-

re la cellula (ad es. negli spermatozoi) o i fluidi che la circondano (ad es. a livello dell'epitelio respiratorio); la divisione cellulare; e la contrazione muscolare. I movimenti della cellula sono coinvolti anche nell'assunzione di sostanze dall'ambiente (endocitosi, fagocitosi) e nella fuoriuscita dalla cellula di grandi complessi molecolari (esocitosi, secrezione).

Le cellule epiteliali operano raramente in maniera indipendente le une dalle altre e, in genere, vanno a costituire degli aggregati aderendo le une alle altre, spesso grazie anche alla presenza di giunzioni intercellulari specializzate. Possono anche comunicare tra loro mediante la generazione e la captazione di segnali molecolari che diffondono attraverso gli spazi intercellulari oppure, più rapidamente, grazie alle interazioni tra specifiche molecole di segnale legate alla membrana. Gruppi di cellule coese costituiscono i tessuti e raggruppamenti più complessi di tessuti formano sistemi funzionali od organi.

La maggior parte delle cellule ha un diametro compreso fra 5 e 50 μm : ad esempio, i linfociti quiescenti misurano 6 μm , gli eritrociti 7,5 μm , mentre le cellule degli epitelii colonnari sono alte 20 μm e larghe 10 μm (tutte le misure sono approssimate). Alcune cellule sono molto più grandi: ad esempio, i megacariociti del midollo osseo e gli osteoclasti per il rimodellamento osseo misurano più di 200 μm di diametro. I neuroni e le cellule del muscolo scheletrico hanno una forma relativamente estesa: alcuni neuroni misurano più di 1 m di lunghezza.



ORGANIZZAZIONE CELLULARE

Ogni cellula è delimitata dalla propria membrana plasmatica, che racchiude il citoplasma. Tutte le cellule, tranne gli eritrociti maturi, hanno un nucleo circondato dalla membrana o involucro nucleare (si veda Fig. 1.1; Fig. 1.2). Il nucleo contiene: i cromosomi, ove risiede il genoma della cellula; il nucleolo; e altre strutture subnucleari. Il citoplasma contiene strutture costituite da membrane a cui possono essere legati alcuni organuli. Tali formazioni costituiscono compartimenti distinti e separati del citoplasma e comprendono il reticolo endoplasmatico liscio, il reticolo endoplasmatico rugoso, l'apparato di Golgi e le vescicole da esso originate. Gli organuli comprendono i lisosomi, i perossisomi e i mitocondri. Il nucleo e i mitocondri sono delimitati da una duplice membrana, mentre lisosomi e perossisomi sono delimitati da una membrana singola. Esistono inoltre strutture non membranose, dette inclusioni, che si trovano libere nel compartimento citosolico. Esse comprendono vacuoli lipidici, aggregati di glicogeno e pigmenti (ad es. lipofusina). Inoltre, nel citosol si ritrovano i ribosomi e una rete di proteine filamentose di collegamento, definita nel complesso citoscheletro. Il citoscheletro determina la forma della cellula e dà sostegno alle estroflessioni specializzate della superficie cellulare (microvilli, ciglia, flagelli). È inoltre coinvolto nell'assemblaggio di strutture specifiche (ad es. i centrioli) e regola i processi di trasporto nel citoplasma. Infine, il citosol contiene molte proteine solubili, ioni e metaboliti.

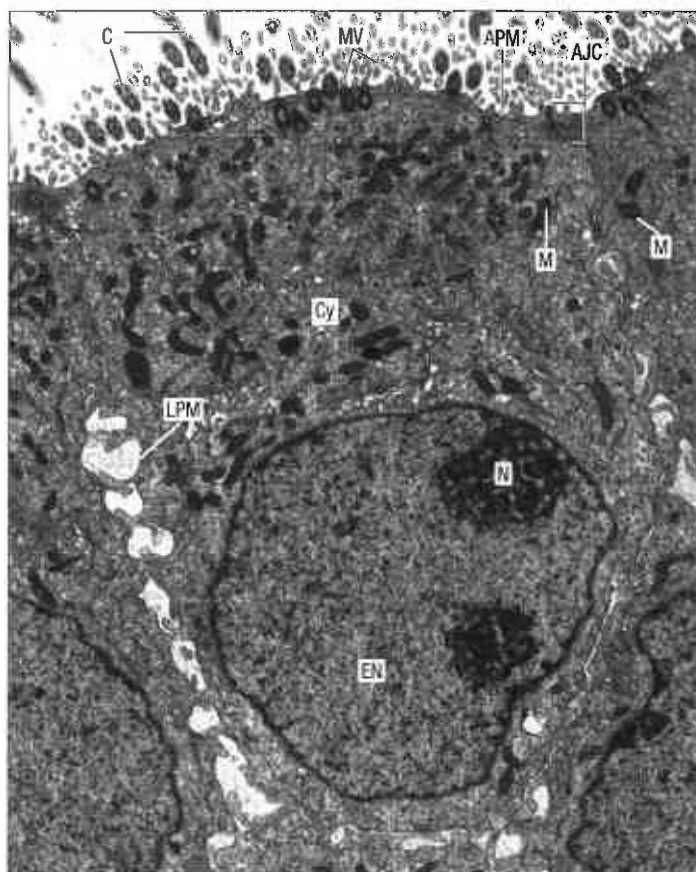


Fig. 1.2 Organizzazione strutturale e alcuni dei principali organuli di una tipica cellula. In questo esempio si osserva una cellula dell'epitelio cilindrico ciliato della mucosa nasale umana. La cellula al centro, che occupa la maggior parte del campo visivo, è strettamente accostata alle cellule vicine lungo le superfici laterali delle loro membrane plasmatiche. A livello del complesso giunzionale apicale, queste membrane formano una zona saldamente sigillata (la giunzione serrata) che in questo caso isola i tessuti sottostanti dalla cavità nasale. AJC, complesso giunzionale apicale; APM, membrana plasmatica apicale; C, ciglia; Cy, citoplasma; EN, nucleo eucromatinico; LPM, membrana plasmatica laterale; M, mitocondri; MV, microvilli; N, nucleolo. (Per gentile concessione del Dr. Bart Wagner, Histopathology Department, Sheffield Teaching Hospitals, UK.)

Membrana plasmatica

Le cellule sono circondate da una membrana plasmatica specifica, che presenta aspetti in comune con i sistemi di membrane che suddividono in compartimenti il citoplasma e circondano il nucleo. Tutte le membrane sono formate da lipidi (soprattutto fosfolipidi, colesterolo e glicolipidi) e proteine, in percentuali approssimativamente uguali. I lipidi della membrana plasmatica sono disposti a formare un doppio strato lipidico, avente cioè lo spessore di due molecole lipidiche affrontate. L'estremità idrofobica di ogni molecola lipidica è rivolta verso l'interno della membrana, mentre l'estremità idrofila è rivolta verso l'esterno. La maggior parte delle proteine si trova inserita nel doppio strato lipidico oppure galleggia al suo interno, costituendo una sorta di mosaico fluido. Alcune proteine, a causa della presenza di grandi regioni idrofobiche nelle loro catene polipeptidiche, attraversano l'intero spessore della membrana (proteine transmembrana), mentre altre sono attaccate solo superficialmente al doppio strato mediante gruppi lipidici. Entrambe sono proteine integrali (intrinseche) di membrana, da distinguere dalle proteine periferiche (estrinseche) di membrana, che sono legate alla membrana solo mediante la loro associazione ad altre proteine. I carboidrati, sotto forma di oligosaccaridi o di polisaccaridi, si legano sia alle proteine (a formare glicoproteine) sia ai lipidi (a formare glicolipidi), e si estendono soprattutto nel dominio extracellulare (Fig. 1.3).

Al microscopio elettronico, le membrane fissate e impregnate di metalli pesanti come il tetrossido di osmio appaiono in sezione come due strati intensamente colorati separati da una zona elettrone trasparente, la classica unità di membrana. Lo spessore di ciascuno strato è all'incirca di 7,5 nm. Lo spessore complessivo della membrana plasmatica è generalmente di 15 nm. I piani di clivaggio con la metodica del *freeze fracture* passano solitamente lungo la parte idrofobica del doppio strato, dove le code idrofobiche dei fosfolipidi si incontrano, e dividono il doppio strato in due foglietti.

Ciascuno dei due foglietti così separati ha una faccia superficiale e una faccia interna. La faccia superficiale di ciascun foglietto è rivolta verso il versante extracellulare (ES) o verso il versante intracellulare o protoplasmatico (citoplasmatico) (PS). La faccia extracellulare (EF) e la faccia protoplasmatica (PF) di ciascun foglietto si formano artificialmente in seguito al taglio della membrana. Questa tecnica ha anche dimostrato la presenza di particelle intramembrana inserite nel doppio strato lipidico; nella maggior parte dei casi, queste particelle intramembrana sono formate da grandi molecole proteiche transmembrana o da complessi proteici.

Le particelle transmembrana sono distribuite in modo asimmetrico tra le due metà del doppio strato lipidico: di solito aderiscono di più a uno dei due foglietti del doppio strato che all'altro. Nelle membrane plasmatiche, il foglietto interno contiene la maggior parte delle particelle, che si vedono sulla sua superficie intracellulare (la PF). Laddove sono stati identificati, i gruppi (cluster) di particelle rappresentano in genere dei canali per il passaggio di ioni o molecole tra cellule adiacenti (*gap junction*, giunzioni comunicanti).

Misurazioni biofisiche hanno dimostrato che il doppio strato lipidico è molto fluido e permette processi di diffusione all'interno della membrana. Le proteine possono pertanto muoversi liberamente sui piani della membrana, a meno che non siano ancorate all'interno della cellula. Le membrane in generale, e la membrana plasmatica in particolare, costituiscono dei confini che vanno a limitare selettivamente la diffusione e che creano compartimenti fisiologicamente distinti. Il doppio strato lipidico è impermeabile ai soluti idrofili e agli ioni e, in questo modo, le membrane regolano attivamente il passaggio di ioni e di piccole molecole organiche, come i nutrienti, mediante l'attività delle proteine di trasporto di membrana. Le sostanze liposolubili, invece, possono attraversare direttamente la membrana: per tale motivo, gli ormoni steroidei, ad esempio, possono entrare liberamente nel citoplasma. I loro recettori di natura proteica si trovano infatti nel citosol o nel nucleo, piuttosto che sulla superficie cellulare.

Le membrane plasmatiche possono generare gradienti elettrochimici e differenze di potenziale mediante il trasporto selettivo di ioni, e possono importare o esportare attivamente piccole molecole attraverso processi energia-dipendenti. Forniscono inoltre superfici per l'ancoraggio degli enzimi, siti per la ricezione di segnali esterni, inclusi ormoni e altri ligandi, e siti per il riconoscimento e l'adesione di altre cellule. Dal lato interno, la membrana plasmatica può servire come sede di ancoraggio per strutture intracellulari, in particolare per quelle coinvolte

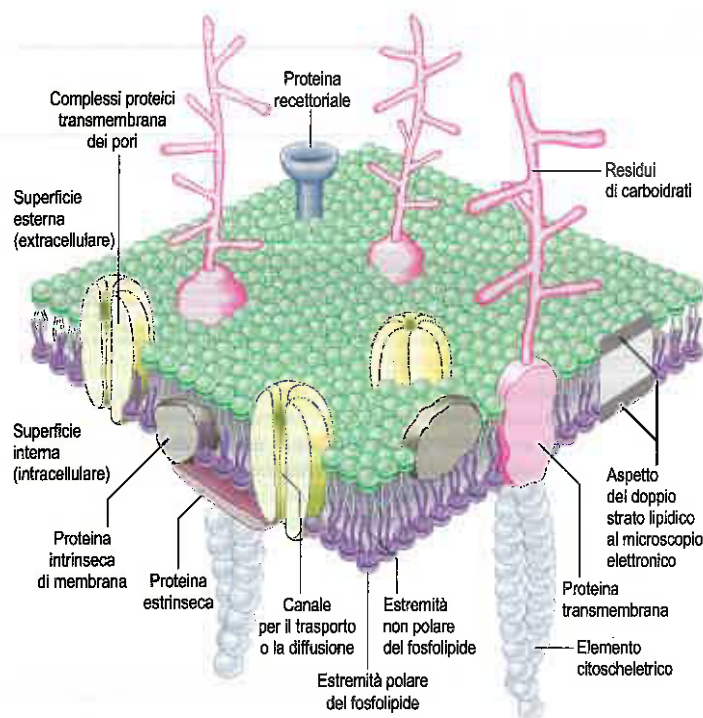


Fig. 1.3 Organizzazione molecolare della membrana plasmatica in base al modello del mosaico fluido. Nella categoria delle proteine intrinseche o integrali di membrana sono compresi anche i complessi che formano i canali per il trasporto di sostanze, le proteine recettoriali e le molecole di adesione. Queste possono attraversare l'intero spessore della membrana (si parla infatti di proteine transmembrana) e possono avere domini sia extracellulari che citoplasmatici. Le proteine transmembrana possiedono regioni idrofobiche che attraversano il doppio strato fosfolipidico e permettono alla proteina di "galleggiare" nel piano della membrana. Alcune proteine hanno una libertà di movimento limitata nei punti in cui i loro domini citoplasmatici sono ancorati al citoscheletro.

nella motilità e nelle altre funzioni del citoscheletro. Le membrane cellulari sono sintetizzate dal reticolo endoplasmatico rugoso in collaborazione con l'apparato di Golgi.

Mantello cellulare (glicocalice)

La superficie esterna della membrana plasmatica differisce strutturalmente dalle membrane interne in quanto possiede un rivestimento glucidico esterno di aspetto lanuginoso, il glicocalice. Questo mantello cellulare è parte integrante della membrana plasmatica e si proietta, sotto forma di un diffuso strato filamentoso, dalla superficie lipoproteica per 2-20 nm o più. Il mantello cellulare è costituito dalle porzioni glucidiche delle glicoproteine e dei glicolipidi incastonati nella membrana plasmatica (si veda Fig. 1.3).

La composizione del glicocalice varia secondo il tipo cellulare; molti antigeni tessuto- o cellulo-specifici sono localizzati nel mantello, tra di essi ad esempio sono compresi gli antigeni del complesso maggiore di istocompatibilità e gli antigeni dei gruppi sanguigni sugli eritrociti. Pertanto il glicocalice svolge un ruolo significativo per quanto riguarda l'istocompatibilità, di particolare interesse per i trapianti di organo. Il glicocalice distribuito sui microvilli apicali degli enterociti, le cellule che formano l'epitelio di rivestimento intestinale, comprende enzimi impegnati nel processo digestivo. I microvilli intestinali sono estroflessioni cilindriche (lunghe 1-2 μm e aventi un diametro di circa 0,1 μm) formanti uno strato fortemente organizzato detto orletto a spazzola, che amplifica la superficie assorbente degli enterociti.

Citoplasma

Compartimenti e organizzazione funzionale

Il citoplasma è formato dal citosol, un materiale simile a gel delimitato dalla membrana cellulare o plasmatica. Il citosol è formato da proteine colloidalie come gli enzimi, da carboidrati e da piccole molecole protei-

che, insieme a ribosomi e acidi ribonucleici. Il citoplasma contiene due sistemi di citomembrane, il reticolo endoplasmatico e l'apparato di Golgi, oltre a organuli delimitati da membrane (lisosomi, perossisomi e mitocondri), inclusioni prive di membrana (goccioline lipidiche, di glicogeno e pigmenti) e il citoscheletro. Il contenuto nucleare, o nucleoplasma, è separato dal citoplasma per mezzo della membrana nucleare.

Reticolo endoplasmatico

Il reticolo endoplasmatico è un sistema di canali delimitati da membrane e interconnessi fra loro, situato all'interno del citoplasma (Fig. 1.4). Questi canali assumono varie forme, tra cui quelle di cisterne (sacchi appiattiti), tubuli e vescicole. Le membrane dividono il citoplasma in due compartimenti principali. Il compartimento all'interno delle membrane o intramembrana, o spazio cisternale, comprende lo spazio in cui i prodotti destinati alla secrezione vengono immagazzinati o trasportati al complesso di Golgi e quindi successivamente all'esterno della cellula. Lo spazio cisternale si continua con lo spazio perinucleare. Dal punto di vista strutturale, il sistema di canali può essere suddiviso in reticolo endoplasmatico rugoso o granulare (RER), che presenta ribosomi attaccati sulla sua superficie citosolica esterna, e reticolo endoplasmatico liscio o agranulare (REL), che è privo di ribosomi. Le funzioni del reticolo endoplasmatico sono molteplici e comprendono: sintesi, ripiegamento (*folding*) e trasporto delle proteine; sintesi e trasporto di fosfolipidi e composti steroidei; deposito di calcio nello spazio cisternale e suo rilascio controllato nel citoplasma. In generale il RER è ben sviluppato nelle cellule che producono abbondanti proteine; il REL è abbondante nelle cellule che producono steroidi e nelle cellule muscolari lisce. Una variante del reticolo endoplasmatico nelle cellule muscolari è il reticolo sarcoplasmatico, dove il calcio viene immagazzinato per essere poi rilasciato nella contrazione muscolare. Per ulteriori approfondimenti circa il reticolo endoplasmatico, si veda Bravo et al. (2013).

Reticolo endoplasmatico liscio

Il reticolo endoplasmatico liscio (si veda Fig. 1.4) è associato al metabolismo dei carboidrati e a molti altri processi metabolici, tra cui i processi di detossificazione e la sintesi di lipidi, colesterolo e altri composti steroidei. Le membrane del reticolo endoplasmatico liscio offrono ancoraggio a numerosi sistemi enzimatici, tra cui, ad esempio, il citocromo P450, che è coinvolto in importanti meccanismi di detossificazione e risulta così accessibile ai suoi substrati, che generalmente sono lipofili. Queste membrane cooperano inoltre con il reticolo endoplasmatico rugoso e con l'apparato di Golgi per sintetizzare nuove membrane; le componenti proteiche, glucidiche e lipidiche vengono aggiunte a livello di compartimenti strutturali diversi. Il reticolo endoplasmatico liscio degli epatociti contiene la glucosio 6 fosfatasi che converte il glucosio 6 fosfato in glucosio, un passaggio intermedio della gluconeogenesi.

Reticolo endoplasmatico rugoso

Il reticolo endoplasmatico rugoso è sede della sintesi proteica; la sua superficie citosolica è ricoperta di ribosomi (Fig. 1.5E).

I ribosomi si legano al reticolo endoplasmatico solo quando le proteine destinate alla secrezione cominciano a essere sintetizzate.

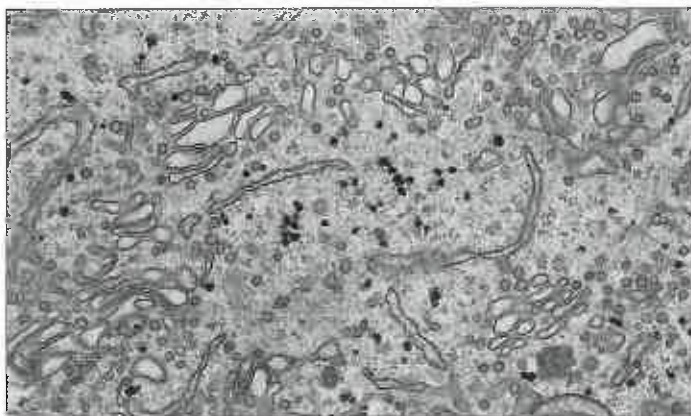


Fig. 1.4 Reticolo endoplasmatico liscio con vescicole associate. Le particelle dense sono granuli di glicogeno. (Per gentile concessione di Rose Watson, Cancer Research UK.)

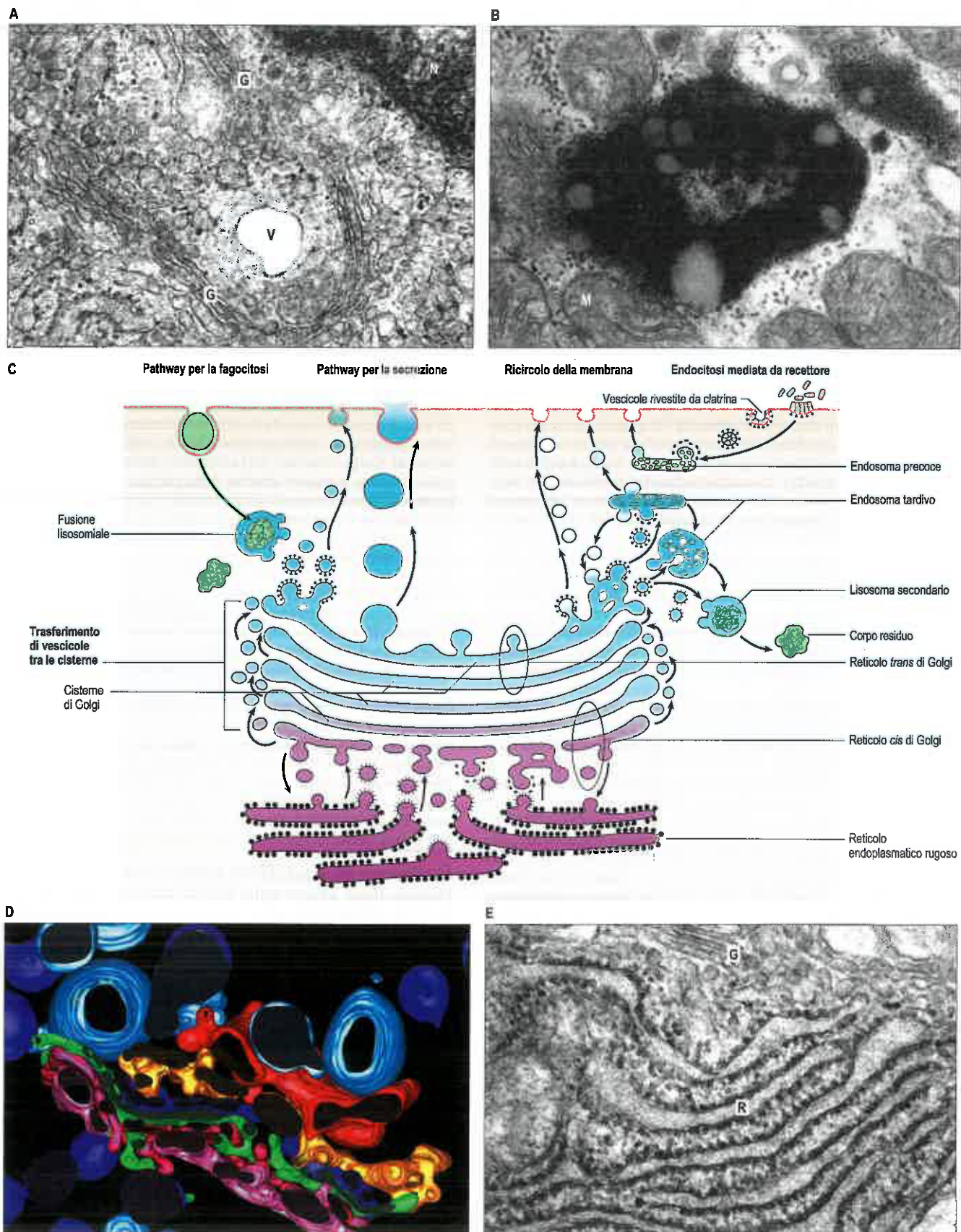


Fig. 1.5 Apparato di Golgi e organuli funzionalmente correlati. **A.** Apparato di Golgi (G) adiacente al nucleo (N) (V = vescicola). **B.** Un grande corpo residuo (lisosoma terziario) in una cellula muscolare cardiaca (M = mitocondrio). **C.** Relazioni funzionali tra l'apparato di Golgi e strutture cellulari associate. **D.** Ricostruzione tridimensionale dell'apparato di Golgi in una cellula β del pancreas che mostra pile di cisterne di Golgi a partire dalla faccia *cis* (rosa) e cisterne *cis* medialti (rosso, verde) alla rete *trans* di Golgi (blu, giallo, arancio-rosso); i granuli di proinsulina immatura (vescicole di condensazione) sono rappresentati in blu chiaro e i granuli di insulina matura (cristallina) in blu scuro. Le aree di colore uniforme rappresentano le facce tagliate delle cisterne e delle vescicole. **E.** Reticolo endoplasmatico rugoso (R), associato all'apparato di Golgi (G). (D. Per gentile concessione del Dr. Brad Marsh, Institute for Molecular Bioscience, University of Queensland, Brisbane. A,B,E. Da tessuti umani, per gentile concessione del Dr. Bart Wagner, Histopathology Department, Sheffield Teaching Hospitals, UK.)

La maggior parte delle proteine passa attraverso le sue membrane e si accumula nelle sue cisterne, sebbene alcune proteine intrinseche di membrana, come ad esempio i recettori di membrana, siano inserite nella membrana del reticolo endoplasmatico rugoso, dove poi rimangono. Dopo il passaggio attraverso il reticolo endoplasmatico rugoso, le proteine rimangono all'interno di organuli citoplasmatici circondati da membrana come i lisosomi, oppure sono incorporate in una nuova membrana plasmatica, o sono secrete dalla cellula. Anche alcuni carboidrati sono sintetizzati da enzimi presenti nelle cavità del reticolo endoplasmatico rugoso, e possono essere uniti alle proteine neoformate (glicosilazione). Le vescicole gemmano dal reticolo endoplasmatico rugoso, per il trasporto nel Golgi in una fase del processo cellulare di targeting delle proteine.

Ribosomi, poliribosomi e sintesi proteica

I ribosomi sono complessi macromolecolari che catalizzano la sintesi delle proteine a partire dagli aminoacidi; la loro sintesi e il loro assemblaggio in subunità avvengono nel nucleolo e comprendono l'associazione di RNA ribosomiale (rRNA) a proteine ribosomiali traslocate nel nucleolo dalla loro sede di sintesi nel citoplasma. Le singole subunità sono poi trasportate al citoplasma dove rimangono separate le une dalle altre fino a quando non sintetizzano attivamente le proteine. I ribosomi sono granuli di circa 25 nm di diametro, composti da molecole di rRNA e proteine distribuite in due diverse subunità. Le subunità possono essere separate mediante una ultracentrifugazione in base al loro coefficiente di sedimentazione (S) in due componenti: uno, con coefficiente di sedimentazione 60S più grande e un componente con coefficiente di sedimentazione 40S, più piccolo. Le subunità sono associate a 73 proteine diverse (40 nella subunità grande e 33 in quella piccola), che rivestono funzioni strutturali ed enzimatiche. La subunità maggiore è formata da tre piccoli filamenti di rRNA estremamente convoluti (28S, 5.8S e 5S), mentre la subunità minore è formata da un singolo filamento (18S).

Una cellula contiene milioni di ribosomi. Essi possono formare dei gruppi (detti poliribosomi o polisomi) attaccati all'RNA messaggero (mRNA), che è da essi tradotto durante la sintesi proteica per formare proteine che saranno utilizzate fuori dal sistema dei compartimenti di membrane, come ad esempio gli enzimi del citosol e le proteine citoscheletriche. Alcuni di questi prodotti citosolici includono proteine che saranno inserite direttamente nelle membrane (o attraverso le membrane) di specifici organuli, come i mitocondri e i perossisomi. I ribosomi possono essere attaccati alle membrane del reticolo endoplasmatico rugoso (si veda Fig. 1.5E).

In un polisoma maturo, tutti i siti di legame dell'mRNA sono occupati mentre i ribosomi si muovono lungo l'mRNA stesso, sintetizzando le proteine in base alla sequenza nucleotidica. Di conseguenza, il numero e gli spazi di intervallo tra i ribosomi in un polisoma sono indicativi della lunghezza della molecola di mRNA e quindi delle dimensioni della proteina che si sta formando. Le due subunità svolgono ruoli diversi nella sintesi proteica. La subunità 40S è il sito di legame e traduzione dell'mRNA. La subunità 60S è responsabile del rilascio della proteina neoformata e, qualora indicato, del legame al reticolo endoplasmatico mediante una proteina di attacco intermedia che guida le proteine neo-sintetizzate attraverso la membrana fin dentro alle cisterne.

Apparato di Golgi (complesso di Golgi)

L'apparato di Golgi è un sistema separato di citomembrane, localizzato in prossimità del nucleo e del centrosoma. Esso è particolarmente evidente nelle cellule secretorie quando viene colorato con argento o altri sali metallici. Il traffico tra il reticolo endoplasmatico e l'apparato di Golgi è bidirezionale e avviene tramite vescicole di trasporto che si formano per gemmazione da un sito donatore, vanno a coniugarsi e si fondono con il sito di destinazione.

Le golgine sono lunghe proteine, avvolte a spirale, che aderiscono alla superficie citoplasmatica delle membrane cisternali e formano una matrice fibrillare che circonda l'apparato di Golgi per renderlo stabile; esse sono implicate nel traffico delle vescicole (per ulteriori approfondimenti sulle golgine, si veda Munro 2011). L'apparato di Golgi ha molte funzioni: è correlato al flusso anterograde e retrograde di proteine e lipidi nei processi di secrezione; è la sede in cui si verifica la glicosilazione di proteine e lipidi, e fornisce le superfici di membrana alle quali si legano le proteine che funzionano nel *signalling* e nello smistamento.

Dal punto di vista ultrastrutturale, l'apparato di Golgi (Fig. 1.5A) ha un aspetto simile a un nastro continuo costituito da una pila di numerose cisterne membranose appiattite e da gruppi di vescicole che ne cir-

condano le superfici. Le cisterne differiscono per il contenuto e per l'attività enzimatica. Le piccole vescicole di trasporto provenienti dal reticolo endoplasmatico rugoso, generate mediante un processo di gemmazione, vengono captate da una faccia delle cisterne del complesso di Golgi, la faccia *cis* convessa (superficie di ingresso o di formazione), dove rilasciano il proprio contenuto alla prima cisterna della serie mediante fusione delle membrane. Dai confini della cisterna, la proteina è trasportata alla cisterna successiva mediante gemmazione di vescicole e successiva fusione, e tale processo si ripete finché non viene raggiunta l'ultima cisterna a livello della faccia *trans* concava (superficie di uscita o di condensazione). Qui, si formano le vescicole più grandi per raggiungere altre parti della cellula.

Le reti di membrane *cis*-Golgi e *trans*-Golgi sono parte integrante dell'apparato di Golgi. Il network *cis* di Golgi è un'area costituita da complessi canali formati da membrane interposti fra il reticolo endoplasmatico rugoso e la faccia *cis* di Golgi che riceve e trasferisce le vescicole in entrambe le direzioni. La sua funzione è quella di selezionare, tra le proteine sintetizzate dal reticolo endoplasmatico rugoso, quelle adatte a essere trasferite, tramite vescicole, al complesso delle cisterne di Golgi, mentre quelle inappropriate vengono riportate indietro al reticolo endoplasmatico rugoso.

Anche il network *trans* di Golgi, all'altro lato del complesso, è un'area di canali formati da membrane interconnessi fra loro e coinvolti nello smistamento delle proteine. Qui, le proteine modificate nelle cisterne di Golgi, vengono impacchettate selettivamente in vescicole e quindi inviate a regioni diverse della cellula. L'impacchettamento dipende dal riconoscimento, da parte della rete *trans* di Golgi, di particolari sequenze aminoacidiche che fungono da segnali e fanno sì che la proteina venga inserita in una vescicola formata da una membrana dalla composizione adatta, in modo tale che sia poi possibile effettuare ulteriori modifiche: ad esempio, estraendo l'acqua per aumentare la concentrazione (vescicole che rientrano nel processo dell'esocitosi) o pompando protoni all'interno della vescicola stessa per acidificarne il contenuto (lisosomi destinati ai processi di smistamento intracellulare).

A livello delle cisterne dell'apparato di Golgi, le proteine vanno incontro a una serie di modificazioni chimiche successive a opera di enzimi presenti nel Golgi e sintetizzati nel reticolo endoplasmatico rugoso. Queste comprendono: glicosilazione (cambiamenti nei gruppi glicosidici, ad esempio rimozione di mannosio e aggiunta di *N*-acetilglucosamina e acido sialico); solfatazione (aggiunta di gruppi solfato ai glicosaminoglicani); e fosforilazione (aggiunta di gruppi fosfato). Alcuni cambiamenti servono come segnale per indirizzare proteine e lipidi verso la loro destinazione all'interno della cellula, come lisosomi e membrana plasmatica. Anche i lipidi formati nel reticolo endoplasmatico sono indirizzati alle vescicole per esservi incorporati.

Pathway di esocitosi (secrezione)

Proteine, lipidi, glicoproteine, piccole molecole come ammine e altri prodotti cellulari destinati a essere esportati fuori dalle cellule, sono trasportati verso la membrana plasmatica in piccole vescicole rilasciate dalla faccia *trans* dell'apparato di Golgi. Questo processo può essere costitutivo, con trasporto e secrezione che si verificano più o meno continuamente, come la produzione delle immunoglobuline nelle plasmacellule, o essere regolato da segnali esterni, come il controllo della secrezione salivare a opera della stimolazione da parte del sistema nervoso autonomo. Nella secrezione controllata, il prodotto di secrezione è stoccato temporaneamente in granuli secretori delimitati da membrana o vescicole. L'esocitosi avviene mediante fusione della membrana della vescicola secretoria con la membrana plasmatica e conseguente rilascio del contenuto della vescicola nell'ambiente extracellulare. Nelle cellule dotate di polarità, ad esempio la maggior parte delle cellule epiteliali, l'esocitosi si verifica in corrispondenza della membrana apicale. Le cellule epiteliali ghiandolari riversano il prodotto di secrezione nel lume di un dotto, come nel caso del pancreas, o in corrispondenza della superficie libera, come nel caso dell'epitelio di rivestimento dello stomaco. Negli epatociti, la bile è secreta attraverso un'area molto ristretta della membrana plasmatica che forma la parete del canalicolo biliare. La regione è detta membrana plasmatica apicale ed è la sede della secrezione esocrina, mentre la secrezione delle proteine plasmatiche da parte degli epatociti nel flusso ematico avviene specificamente in corrispondenza delle superfici basolaterali delle cellule che si affacciano sui sinusoidi. L'impacchettamento dei diversi prodotti di secrezione nelle vescicole appropriate avviene nella porzione *trans* di Golgi.

L'invio delle vescicole secretorie alle giuste aree della membrana plasmatica avviene grazie alla presenza di specifiche sequenze di smistamento presenti nelle estremità citoplasmatiche delle proteine della membrana delle vescicole.

Pathway di endocitosi (internalizzazione)

Il processo di endocitosi inizia a livello della membrana plasmatica e termina nei lisosomi implicati nella degradazione del materiale endocitato grazie all'attività enzimatica delle idrolasi lisosomiali. Il materiale da endocitare viene internalizzato a livello della membrana plasmatica negli endosomi precoci e quindi negli endosomi tardivi. Questi ultimi trasportano il loro contenuto ai lisosomi dove il materiale viene degradato in seguito alla fusione e al rimescolamento dei contenuti degli endosomi e dei lisosomi. Gli endosomi precoci derivano dalle vescicole endocitotiche (caveole e vescicole rivestite di clatrina). Una volta internalizzate, le vescicole endocitotiche perdono il loro rivestimento di adaptina e clatrina e si fondono a formare l'endosoma precoce dove le molecole recettoriali rilasciano e molecole legate precedentemente. La membrana e i recettori provenienti dagli endosomi precoci possono essere riciclati in corrispondenza della superficie cellulare come vescicole di esocitosi.

L'endocitosi clatrina-dipendente ha luogo a livello di zone specializzate della membrana plasmatica chiamate invaginazioni rivestite (*coated pits*); questo meccanismo è utilizzato anche per internalizzare i ligandi legati alle molecole recettoriali di superficie ed è detto anche endocitosi recettore-mediata. Le *caveolae* (piccole cavità) sono vescicole di pinocitosi strutturalmente distinte, utilizzate soprattutto dalle cellule dell'endotelio e del muscolo liscio, quando queste sono coinvolte in meccanismi di transitosi, di trasduzione del segnale e probabilmente anche in altre funzioni. Oltre che con gli endosomi tardivi, i lisosomi possono fondersi anche con fagosomi, autofagosomi e porzioni di membrana plasmatica destinate alla riparazione delle membrane. Le idrolasi lisosomiali processano e degradano materiali esogeni (fagocitosi o eterofagia) e materiale endogeno (autofagia).

La fagocitosi consiste nell'introdurre all'interno di cellule specializzate agenti patogeni che hanno invaso l'organismo, o cellule apoptotiche o altri materiali estranei. I lisosomi sono numerosi nelle cellule con elevata fagocitosi, ad esempio macrofagi e granulociti neutrofili nei quali i lisosomi sono responsabili della distruzione delle particelle fagocitate, come i batteri. In queste cellule, il fagosoma, una vescicola che può contenere un microorganismo patogeno, può fondersi con parecchi lisosomi.

L'autofagia consiste nella degradazione e nel riciclo all'interno di un autofagosoma di componenti citoplasmatiche non più necessarie, compresi gli organuli. L'assemblaggio dell'autofagosoma coinvolge molte proteine tra cui le proteine correlate all'autofagia (Atg), come la Hsc70 chaperone, che trasportano il substrato nel lisosoma (Boya et al. 2013). Gli autofagosomi sequestrano componenti citoplasmatici e quindi li fondono con i lisosomi senza la partecipazione di un endosoma tardivo. Il proteosoma 26S (si veda oltre) è anche implicato nella degradazione cellulare, ma l'autofagia si riferisce specificamente a un processo di degradazione-riciclo lisosomiale. Gli autofagosomi si osservano in risposta al digiuno e alla crescita cellulare.

Gli endosomi tardivi ricevono enzimi lisosomiali da lisosomi primari, derivati dall'apparato di Golgi, in seguito all'accollamento e alla fusione delle membrane dell'endosoma tardivo e del lisosoma, seguiti dalla diffusione del contenuto dei lisosomi nel lume dell'endosoma. Il pH interno all'organulo ibrido di fusione, detto lisosoma secondario, è basso (circa 5,0) e ciò attiva le idrolasi acide lisosomiali per la degradazione del contenuto dell'endosoma. I prodotti dell'idrolisi possono passare attraverso la membrana nel citosol o possono essere trattenuti nel lisosoma secondario. I lisosomi secondari possono aumentare notevolmente di dimensioni per fusione vescicolare e formare corpi multivescicolari, la concentrazione enzimatica può aumentare fortemente per formare grandi lisosomi (Fig. 1.5B).

Lisosomi

I lisosomi sono organuli delimitati da membrana, del diametro di 80-800 nm, spesso contenenti complesse inclusioni di materiale che va incontro a idrolisi (lisosomi secondari). Due classi di proteine partecipano alla funzione lisosomiale: idrolasi acide solubili e proteine lisosomiali integrali di membrana. Ciascuna delle 50 idrolasi acide note (tra cui proteasi, lipasi, glicosidasi, esterasi e nucleasi), degrada un substrato specifico. Esistono circa 25 proteine lisosomiali di membrana che partecipano all'acidificazione del lume lisosomiale, al trasporto di proteine

dal citosol, alla fusione con la membrana e al trasporto dei prodotti di degradazione al citoplasma. I materiali che sono stati idrolizzati nei lisosomi secondari, possono essere completamente degradati a prodotti solubili, ad esempio aminoacidi, che vengono riciclati mediante vie metaboliche. Tuttavia, di solito la degradazione è incompleta, e residuano alcuni detriti. Una vescicola piena di detriti è detta corpo residuo o lisosoma terziario (si veda Fig. 1.5B) e può essere trasferita alla superficie cellulare, dove è espulsa mediante esocitosi; in alternativa, può rimanere all'interno della cellula come un corpo residuo inerte. All'interno delle cellule a vita lunga può accumularsi un numero considerevole di corpi residui che spesso si fondono a dare grandi vacuoli densi con complesse inclusioni lamellari. Poiché i loro contenuti hanno spesso una pigmentazione scura, essi possono cambiare il colore del tessuto: nei neuroni, ad esempio, il prodotto finale della digestione lisosomiale, la lipofusina (neuromelanina o pigmento senile), dà ai cervelli di età avanzata una colorazione bruno-giallastra. Gli enzimi lisosomiali possono anche essere secreti, spesso di un processo che va a modificare la matrice extracellulare, come si riscontra nell'erosione osteoclastica durante il riassorbimento osseo. Per ulteriori approfondimenti circa la biogenesi dei lisosomi, si veda Saftig e Klumperman (2009).

Disfunzioni dei lisosomi

Le malattie da accumulo lisosomiale (*Lysosomal Storage Disease, LSD*), dipendono da disfunzioni lisosomiali. Sono state identificate circa 60 forme diverse di LSD in base al tipo di materiale accumulato nelle cellule (come mucopolisaccaridi, sfingolipidi, glicoproteine, glicogeno e lipofuscine). Le LSD sono caratterizzate da grave neurodegenerazione, declino mentale e anomalie cognitive e comportamentali. L'alterazione dell'autofagia, causata da difetti dell'accoppiamento lisosoma-autofagosoma, determina una sequenza patogenetica indotta dall'accumulo di substrati che contribuiscono allo sviluppo di malattie neurodegenerative quali malattia di Parkinson, malattia di Alzheimer, corea di Huntington e diverse tauopatie.

Si conoscono molte malattie da accumulo lisosomiale, e tra queste si annovera, ad esempio, la malattia di Tay-Sachs (gangliosidosi GM2), nella quale l'alterazione di una β -esosaminidasi A determina l'accumulo nei neuroni di un ganglioside glicosfingolipide GM2, con conseguente decesso durante l'infanzia. Nella malattia di Danon, una malattia vacuolare del muscolo scheletrico e del miocardio con neurodegenerazione che colpisce maschi eterozigoti, i lisosomi non si possono fondere con gli autofagosomi a causa di una mutazione della proteina della membrana lisosomiale LAMP-2 (*Lysosomal Associated Membrane Protein-2*).

Proteasoma 26S

Una proteina può essere degradata con meccanismi diversi, a seconda del tipo cellulare e delle diverse situazioni patologiche. Inoltre lo stesso substrato può seguire diverse vie di proteolisi (Park e Cuervo 2013). Nelle cellule eucariotiche sono attivi tre meccanismi principali di degradazione proteica per eliminare le proteine cellulari non funzionali: la via autofagosomica-lisosomiale (si veda sopra); la via apoptotica procaspasi-caspasi (si veda oltre); e la via di ubiquitinazione-proteasoma 26S. Il proteasoma 26S è una proteasi multicatalitica, presente nel citosol e nel nucleo, che degrada proteine intracellulari coniugate tramite una cascata enzimatica a una catena di poliubiquitina. Il proteasoma 26S è formato da molte subunità organizzate in due estremità polari 19S preposte al riconoscimento delle proteine e alla loro processazione adenosina 5-trifosfato (ATP)-dipendente, confinanti con una struttura cilindrica centrale 20S dotata di una camera proteolitica interna (Tomko e Hochstrasser 2013). Il proteasoma 26S prende parte alla rimozione di proteine ripiegate o assemblate erroneamente, alla degradazione di cicline implicate nel controllo del ciclo cellulare, alla processazione e alla degradazione dei regolatori della trascrizione, alla risposta immune cellulare-mediata, all'arresto del ciclo cellulare e all'apoptosi.

Perossisomi

I perossisomi sono piccoli (0,2-1 μ m di diametro) organuli delimitati da membrana, presenti nella maggior parte delle cellule dei mammiferi. Contengono più di 50 enzimi responsabili di numerosi processi catabolici e di sintesi biochimica, in particolare della β -ossidazione di acidi grassi a catena molto lunga (>C22) e del metabolismo del perossido di idrogeno (da cui il nome di perossisomi). I perossisomi originano dal reticolo endoplasmatico tramite trasferimento di proteine in vescicole perossisomiali che nascono per gemmazione da aree specifiche

STRUTTURA E FUNZIONI FONDAMENTALI DELLE CELLULE

del reticolo endoplasmatico, e tramite una via lipidica non vescicolare. Tutte le proteine della matrice e alcune proteine della membrana dei perossisomi sono sintetizzate dai ribosomi del citosol e contengono un segnale per i perossisomi in modo tale da consentire l'importazione da parte di proteine dette perossine (Braverman et al. 2013, Theodoulou et al. 2013). I perossisomi maturi si dividono in piccoli perossisomi figli che originano dal perossisoma parentale più grande.

I perossisomi spesso contengono inclusioni cristalline composte principalmente dall'enzima urato ossidasi in concentrazioni elevate. Le ossidasi usano ossigeno molecolare per ossidare substrati organici specifici (come L-aminoacidi, D-aminoacidi, urato, xantina e acidi grassi a catena molto lunga) e producono perossido di idrogeno che viene detossificato (degradato) da una catalasi dei perossisomi. I perossisomi sono particolarmente numerosi negli epatociti. Essi sono importanti nella detossificazione ossidativa di vari substrati assunti o prodotti dalle cellule, tra cui l'etanolo. La mutazione della perossina è un aspetto caratteristico della sindrome di Zellweger (dismorfismo craniofaciale e malformazioni cerebrali, epatiche, oculari e renali; sindrome cerebroepatorenale).

La leucodistrofia neonatale è una malattia dei perossisomi legata al cromosoma X che interessa soprattutto i maschi, causata da deficit di β -ossidazione degli acidi grassi a catena molto lunga. L'accumulo di acidi grassi a catena molto lunga nel sistema nervoso e nei surreni determina il deterioramento progressivo della funzione cerebrale e insufficienza surrenalica (malattia di Addison). Per ulteriori approfondimenti, si veda Braverman et al. (2013).

Mitocondri

Al microscopio elettronico, i mitocondri in genere appaiono come corpi rotondeggianti o ellittici lunghi 0,5-2,0 μm (Fig. 1.6), formati da: una membrana mitocondriale esterna; una membrana mitocondriale interna separata da quella esterna mediante uno spazio intermembrana; creste, invaginazioni della membrana interna che ospitano ATP sintetasi per la formazione dell'ATP; matrice mitocondriale, uno spazio delimitato dalla membrana interna e da numerose creste. La permeabilità delle due membrane mitocondriali differisce considerevolmente: la membrana esterna è liberamente permeabile a molte sostanze per la presenza di grandi canali aspecifici formati da proteine (le porine), mentre la membrana interna è permeabile solo a uno spettro (range) ristretto di molecole. La presenza di cardiolipina, un fosfolipide, nella membrana interna può contribuire a tale impermeabilità relativa.

I mitocondri sono la sorgente principale di energia chimica nella maggior parte delle cellule. Essi sono la sede del ciclo dell'acido citrico (o ciclo di Krebs) e della catena di trasporto degli elettroni (catena dei citocromi) per mezzo della quale molecole organiche complesse sono alla fine ossidate in anidride carbonica e acqua. Questo processo fornisce l'energia necessaria per la produzione di ATP dall'adenosina difosfato (ADP) e fosfato inorganico (fosforilazione ossidativa). I vari enzimi del ciclo dell'acido citrico sono localizzati nella matrice mitocondriale, mentre quelli del sistema dei citocromi e della fosforilazione ossidativa sono localizzati principalmente nella membrana mitocondriale interna.

Lo spazio tra le membrane ospita il citocromo *c*, una molecola implicata nell'attivazione dell'apoptosi.

Il numero di mitocondri in una determinata cellula riflette le sue esigenze energetiche; ad esempio nell'epatocita ve ne possono essere fino a 2.000, mentre nel linfocita a riposo di solito ve ne sono molto pochi. Gli eritrociti maturi sono del tutto privi di mitocondri. Le cellule con pochi mitocondri di solito utilizzano ampiamente la glicolisi per le loro necessità energetiche. Queste comprendono alcune cellule molto attive, ad esempio le fibre muscolari scheletriche a contrazione rapida, che sono in grado di agire rapidamente solo per periodi limitati. I mitocondri appaiono al microscopio ottico come strutture sottili e allungate nel citoplasma della maggior parte delle cellule, specie quelle con intenso metabolismo come le cellule secernenti delle ghiandole esocrine. Nelle cellule viventi i mitocondri cambiano continuamente forma e posizione intracellulare; crescono e si moltiplicano per divisione e possono andare incontro a fusione.

La matrice mitocondriale è un ambiente acquoso che contiene una varietà di enzimi e filamenti di DNA mitocondriale con la capacità di trascrivere e tradurre un unico set di geni mitocondriali (mRNA e RNA transfer mitocondriali, ribosomi mitocondriali con rRNA). Il DNA forma un anello di circa 5 μm di diametro; di cui in ogni mitocondrio sono presenti numerose copie identiche. Il rapporto tra le basi si differenzia da quello del DNA nucleare, e anche le sequenze di RNA differi-

scono nello specifico codice genetico utilizzato per la sintesi proteica. Almeno 13 enzimi della catena respiratoria della matrice e della membrana interna vengono codificati dal piccolo numero di geni presenti nel DNA mitocondriale. La stragrande maggioranza delle proteine mitocondriali è codificata da geni nucleari, sintetizzata nel citosol e quindi inserita attraverso canali speciali nelle membrane mitocondriali, per raggiungere le proprie destinazioni. I lipidi delle membrane mitocondriali vengono sintetizzati nel reticolo endoplasmatico.

È stato dimostrato che i mitocondri sono di origine materna, poiché i mitocondri dello spermatozoo generalmente non vengono incorporati nell'ovulo al momento della fecondazione. I mitocondri (come anche le variazioni e le mutazioni genetiche mitocondriali) vengono pertanto trasmessi solo attraverso la linea femminile.

I mitocondri sono distribuiti nelle cellule in base al fabbisogno energetico distrettuale, ad esempio vicino alle radici delle ciglia degli epiteli ciliati, nel versante basale delle cellule dei tubuli contorti prossimali della corticale renale (dove ha luogo un notevole trasporto attivo) e vicino al segmento prossimale del flagello, il cosiddetto segmento intermedio, negli spermatozoi. Essi possono essere coinvolti in reazioni metaboliche tessuto-specifiche: i mitocondri delle cellule epatiche, ad esempio, contengono vari enzimi per la produzione di urea. Inoltre, un certo numero di malattie genetiche mitocondriali interessano esclusivamente particolari tessuti, come ad esempio le miopatie mitocondriali (che col-

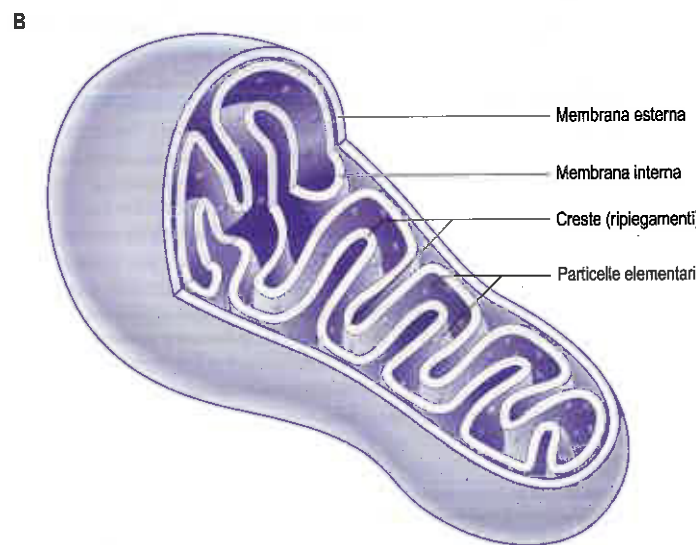


Fig. 1.6 A. Mitocondri nel muscolo cardiaco umano. Le creste ripiegate (freccie) si proiettano nella matrice dalla membrana mitocondriale interna. **B.** Localizzazione delle particelle elementari che accoppiano reazioni di ossidazione e di fosforilazione. (A. Per gentile concessione del Dr. Bart Wagner, Histo-pathology Department, Sheffield Teaching Hospitals, UK.)

piscono il muscolo scheletrico) e le neuropatie mitocondriali (che interessano il tessuto nervoso). Per ulteriori approfondimenti sulla genetica e sulle patologie mitocondriali, si veda Chinnery e Hudson (2013).

Inclusioni citoplasmatiche

Il citosol acquoso circonda gli organuli membranosi descritti nei paragrafi precedenti. Esso contiene anche varie inclusioni non circondate da membrana, tra cui ribosomi liberi, componenti del citoscheletro e altre inclusioni come granuli di accumulo (ad es. glicogeno), pigmenti (come granuli di lipofusina, residui del metabolismo ossidativo lipidici presenti nella corticale del surrene) e vacuoli lipidici.

Vacuoli lipidici

I vacuoli lipidici sono corpi sferici di dimensioni variabili presenti in molte cellule, ma particolarmente abbondanti soprattutto negli adipociti (o cellule adipose) del tessuto connettivo adiposo. Non appartengono al sistema dei vacuoli connesso al Golgi. Non sono circondati da membrana, ma sono goccioline di lipidi disperse nel citosol e circondate dalle proteine perilipine che regolano l'accumulo dei lipidi e la lipolisi. Per ulteriori approfondimenti sull'obesità e sulle perilipine, si veda Smith e Ordovàs (2012). Nelle cellule specializzate per l'immagazzinamento lipidico i vacuoli raggiungono gli 80 μm e oltre di diametro. Essi funzionano negli adipociti come depositi di energia chimica, isolanti termici e anche come ammortizzatori degli insulti meccanici. In molte cellule, possono rappresentare i prodotti finali di altre vie metaboliche, come, ad esempio, nelle cellule che sintetizzano steroidi, dove costituiscono una componente preminente del citoplasma. Possono anche essere secreti, come avviene nell'epitelio alveolare della mammella durante l'allattamento.

Trasporto attraverso le membrane cellulari

Il doppio strato lipidico è sempre più impermeabile alle molecole in funzione dell'aumentare delle loro dimensioni e della loro idrofobicità. La presenza di meccanismi di trasporto è quindi indispensabile per trasportare molecole polari essenziali, come ioni, nutrienti, nucleotidi e metaboliti di vario tipo, attraverso la membrana plasmatica e dentro o fuori dai compartimenti intracellulari delimitati da membrane. Il trasporto è facilitato da una varietà di proteine di trasporto di membrana, ognuna dotata di specificità per una particolare classe di molecole, come, ad esempio, gli zuccheri. Le proteine di trasporto appartengono per la maggior parte a due classi principali, le proteine channel (che formano canali) e le proteine carrier (di trasporto).

Le proteine channel creano nella membrana dei pori acquosi, la cui apertura o chiusura è regolata da segnali intracellulari, ad esempio le proteine G, per permettere il flusso di soluti (solitamente ioni inorganici) di una determinata dimensione e carica. Il trasporto attraverso canali ionici è sempre passivo e il flusso di ioni attraverso un canale aperto dipende solo dal gradiente di concentrazione e dalla carica degli ioni, nonché dalla differenza di potenziale attraverso la membrana. Questi fattori si combinano per generare un gradiente elettrochimico che guida il flusso ionico. Le proteine channel sono utilizzate in maniera particolarmente efficace a livello delle membrane plasmatiche eccitabili delle cellule nervose, il cui potenziale a riposo può passare transitoriamente da circa -80 mV (interno della cellula negativo) a $+40$ mV (interno della cellula positivo) quando vengono stimulate da un neurotrasmettitore (come risultato dell'apertura e successiva chiusura di canali selettivamente permeabili al sodio e al potassio).

Le proteine carrier legano soluti specifici, come gli aminoacidi, e li trasportano attraverso la membrana mediante una serie di cambiamenti conformazionali. Questo secondo meccanismo è più lento rispetto al trasporto ionico attraverso i canali di membrana.

Il trasporto mediato da proteine carrier può avvenire in modo passivo, mediante diffusione, o attivo, contro il gradiente elettrochimico del soluto. Pertanto, il trasporto attivo deve essere accoppiato a una fonte di energia, come l'idrolisi dell'ATP, o il rilascio di energia per mezzo del contemporaneo spostamento di uno ione secondo il proprio gradiente elettrochimico. Il cotrasporto può avvenire nella stessa direzione del soluto, nel qual caso la proteina carrier è detta proteina di simporto, oppure in direzione opposta, quando il carrier agisce come proteina di antiporto.

Traslocazione di proteine attraverso le membrane intracellulari

Generalmente, le proteine sono sintetizzate sui ribosomi presenti nel citoplasma o a livello del reticolo endoplasmatico rugoso. Solo poche

proteine sono prodotte sui ribosomi mitocondriali. Una volta sintetizzate, molte proteine rimangono nel citosol, dove svolgono le proprie funzioni. Altre, come le proteine intrinseche di membrana o le proteine di secrezione, sono traslocate attraverso le membrane intracellulari per subire le modificazioni post-traduzionali ed essere indirizzate alle proprie destinazioni. Tutto questo avviene grazie alla sequenza segnale, un sistema di indirizzamento contenuto nella sequenza aminoacidica della proteina, che viene riconosciuta dai recettori o dai traslocatori a livello della membrana appropriata. In questo modo, le proteine sono distribuite in base alla loro sequenza segnale (o a insiemi di sequenze che sono raggruppati spazialmente a costituire una zona segnale quando le proteine si ripiegano e assumono la loro conformazione terziaria), così da essere riconosciute ed entrare nel compartimento delimitato da membrane intracellulari appropriate.

Signalling cellulare

I sistemi cellulari dell'organismo comunicano tra loro allo scopo di coordinare e integrare le loro funzioni. Ciò avviene mediante una serie di processi, definiti complessivamente come meccanismi di *signalling* cellulare, nell'ambito dei quali una molecola segnale prodotta da una cellula è captata da un'altra, quasi sempre grazie a specifiche proteine recettoriali. La cellula che riceve il segnale, che nella maggior parte dei casi è rilevato a livello della membrana plasmatica, lo trasduce in messaggi chimici intracellulari che modificano il comportamento della cellula.

Il segnale può agire su lunghe distanze, come avviene ad esempio nel *signalling* del sistema endocrino, mediante il rilascio di ormoni nel torrente ematico, oppure nel *signalling* sinaptico neuronale mediante la trasmissione di impulsi elettrici lungo gli assoni e il successivo rilascio di trasmettitori chimici a livello delle sinapsi o delle giunzioni neuromuscolari. Un tipo particolare di *signalling* endocrino (detto neurocrino o neuroendocrino) si ha quando i neuroni o i paraneuroni (ad es. le cellule cromaffini della midollare del surrene) secernono un ormone nel fluido interstiziale o nel torrente ematico.

In alternativa, il *signalling* può avvenire a breve raggio attraverso un meccanismo paracrino, in cui cellule di un certo tipo rilasciano molecole nel fluido interstiziale circostante. Tali molecole sono poi captate dalle cellule vicine di tipo diverso che esprimono proteine recettoriali specifiche. Il *signalling* neuroendocrino utilizza messaggeri chimici che sono utilizzati anche nel sistema nervoso centrale, i quali possono agire in modo paracrino attraverso il fluido interstiziale, oppure possono raggiungere tessuti bersaglio più lontani mediante il flusso ematico. Le cellule possono produrre e rispondere allo stesso segnale. È questo il *signalling* autocrino, un fenomeno che rafforza le funzioni coordinate di un gruppo di cellule analoghe, che rispondono insieme a un'alta concentrazione di una molecola *signalling* locale.

La forma più estrema di *signalling* a breve distanza è quella contatto-dipendente (si parla di *signalling* giustacrino), in cui una cellula risponde alle proteine transmembrana di una cellula adiacente che si legano ai recettori di superficie presenti sulla membrana plasmatica della cellula stessa.

Il *signalling* contatto-dipendente include anche la risposta cellulare che fa seguito al legame delle integrine espresse sulla membrana agli elementi della matrice extracellulare. Il *signalling* giustacrino è importante durante lo sviluppo e nella risposta immunitaria. Questi diversi meccanismi di *signalling* intercellulare sono illustrati nella Figura 1.7. Per ulteriori approfondimenti circa il *signalling* cellulare, si veda Kierszenbaum e Tres (2012).

Molecole di signalling e loro recettori

La maggior parte delle molecole di *signalling* (ligandi) è idrofila e quindi non può attraversare la membrana plasmatica di una cellula ricevente per operare dei cambiamenti al suo interno se prima non si lega a una proteina recettoriale sulla membrana plasmatica. I ligandi sono principalmente proteine (di solito glicoproteine), polipeptidi o amine biogene altamente cariche, e comprendono: i classici ormoni peptidici del sistema endocrino; le citochine, prodotte principalmente dalle cellule di derivazione ematica e coinvolte nelle risposte infiammatorie e nel rimodellamento tissutale (ad es. gli interferoni, le interleuchine, il fattore di necrosi tumorale, il fattore inibente la leucemia); i fattori di crescita polipeptidici (ad es. la superfamiglia del fattore di crescita epiteliale, il fattore di crescita neuronale, il fattore di crescita derivato dalle piastrine, la famiglia del fattore di crescita dei

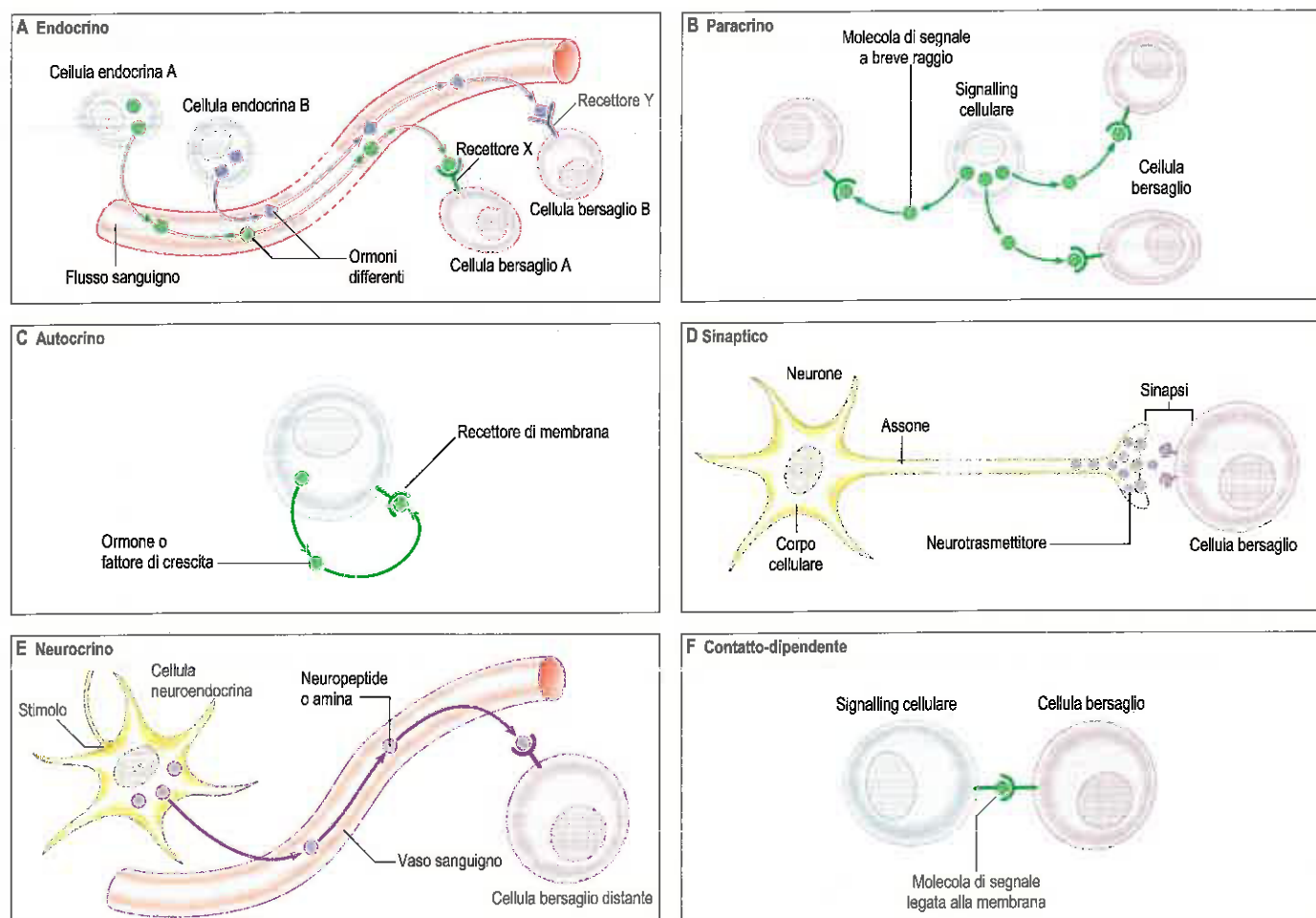


Fig. 1.7 Le diverse modalità di signalling intercellulare.

fibroblasti, il fattore di crescita trasformante- β e i fattori di crescita insulino-simili). I fattori di crescita polipeptidici sono molecole polifunzionali prodotte da e attive su un numero di tipi cellulari maggiore di quanto suggeriscano i loro nomi. Questi fattori e i loro recettori sono spesso mutati o espressi in modo aberrante in certi tumori. La variante genica che è causa di tumore è definita oncogene trasformante, mentre la versione normale (selvaggia, *wild-type*) del gene è l'oncogene cellulare o proto-oncogene. Il recettore attivato funziona come un trasduttore che genera segnali intracellulari, i quali possono essere piccoli secondi messaggeri che diffondono con facilità (ad es. il calcio, il cAMP o il diacilglicerolo liposolubile della membrana plasmatica) oppure complessi proteici più grandi che amplificano il segnale e lo ritrasmettono ai sistemi di controllo della cellula.

Alcune molecole segnale sono idrofobiche, per cui possono attraversare liberamente la membrana plasmatica. Esempi classici sono gli ormoni steroidei, gli ormoni tiroidei, i retinoidi e la vitamina D. Gli steroidi, ad esempio, entrano nelle cellule in maniera non selettiva, ma danno origine a una risposta specifica solo in quelle cellule bersaglio che esprimono specifici recettori citoplasmatici o nucleari. Anche gli stimoli luminosi attraversano la membrana plasmatica dei fotorecettori e, almeno nei bastoncelli, interagiscono con le proteine recettoriali fotosensibili legate alla membrana. I ligandi idrofobici vengono trasportati nel torrente ematico o nei fluidi interstiziali, generalmente legati a proteine di trasporto, e spesso hanno un'emivita più lunga ed effetti più duraturi sui propri bersagli rispetto ai ligandi idrosolubili.

Un altro gruppo di molecole signalling in grado di attraversare liberamente la membrana plasmatica è rappresentato dai gas, in particolare l'ossido nitrico. Il principale bersaglio del signalling a breve raggio dell'ossido nitrico è il muscolo liscio che, in risposta a esso, si rilassa. L'ossido nitrico è rilasciato dall'endotelio vascolare come risultato dell'azione del sistema nervoso autonomo che innerva la parete vasale, e va a determinare a livello locale il rilassamento del muscolo liscio e la dilatazione dei vasi. Nel pene, questo meccanismo è responsabile

dell'erezione. L'ossido nitrico si distingue dalle altre molecole di signalling in quanto non si lega a una specifica proteina recettoriale: agisce infatti direttamente sugli enzimi che attivano la risposta intracellulare.

Proteine recettoriali

Esistono almeno 20 diverse famiglie di proteine recettoriali, ognuna delle quali comprende numerose isoforme che rispondono a ligandi diversi. La maggior parte di questi recettori è costituita da proteine transmembrana. I membri di ogni famiglia condividono alcune caratteristiche strutturali relative al dominio extracellulare dove si trovano i siti di legame per il ligando, oppure al dominio citoplasmatico che attiva meccanismi di trasduzione del segnale, oppure a entrambi i domini. Vi sono scarse correlazioni tra la natura di un ligando e sia la famiglia di proteine recettoriali a cui esso si lega e che attiva, sia i meccanismi di trasduzione del segnale mediante i quali si realizza la risposta intracellulare. Lo stesso ligando può attivare tipi di recettori fondamentalmente diversi in cellule differenti.

I recettori polipeptidici espressi sulla superficie cellulare sono generalmente classificati denominati in base al loro collegamento con uno dei seguenti tre sistemi intracellulari: recettori legati a canali ionici, recettori accoppiati a proteine G e recettori connessi a sistemi enzimatici. Esistono altri recettori non si inseriscono perfettamente in nessuna di queste categorie. Tutti i recettori noti accoppiati a proteine G appartengono a una categoria di proteine strutturali che attraversano la membrana sette volte con una serie di anse. Per questo, tali recettori sono conosciuti come recettori a sette domini transmembrana o, poiché le regioni transmembrana sono formate da domini ad α -elica, come recettori a sette eliche. In quest'ampia categoria di recettori, antichi dal punto di vista filogenetico, quelli meglio conosciuti sono le proteine del sistema olfattivo che legano le molecole odorose, il recettore luce-sensibile, la rodopsina e molti recettori per farmaci clinicamente utili. Un elenco completo delle proteine recettoriali, dei ligandi che le attivano ed esempi delle funzioni biologiche che ne derivano è presente in Pollard ed Earnshaw (2008).

Signalling intracellulare

Esiste un'ampia varietà di piccole molecole che trasportano i segnali a livello della cellula, trasferendoli dalla sede di origine (ad es. il recettore attivato della membrana plasmatica) ai bersagli (ad es. il nucleo). Questi secondi messaggeri trasmettono il segnale modificando la loro concentrazione locale, in seguito a variazioni intercorse nella velocità della loro sintesi o della loro degradazione a opera di enzimi specifici (ad es. le classi coinvolte nella sintesi dei nucleotidi ciclici [cAMP, cGMP]) o, nel caso del calcio, in base all'attività dei canali e delle pompe per il calcio. Altri secondi messaggeri di natura lipidica, come il fosfatidilinositolo, derivano dalle membrane e possono agire nella membrana stessa per provocare effetti successivi. Per ulteriori approfondimenti sulla complessità delle vie di signalling intracellulare, si veda Pollard ed Earnshaw (2008).

Citoscheletro

Il citoscheletro è una rete tridimensionale di proteine filamentose intracellulari di diverse forme, dimensioni e composizione, distribuite in tutto il citoplasma. Esso fornisce un supporto meccanico, mantiene la forma e la rigidità cellulare e rende le cellule capaci di assumere forme estremamente asimmetriche o irregolari. Svolge un ruolo importante nello stabilire la polarità strutturale e i diversi domini funzionali a livello della cellula. Fornisce anche un supporto meccanico alle estroflessioni permanenti della superficie cellulare (si veda oltre) come i microvilli persistenti e le ciglia, nonché ai processi transitori come le sottili protrusioni digitiformi dette filopodi (0,1-0,3 μm) e lamellipodi (0,1-0,2 μm). I filopodi sono formati da fasci paralleli di filamenti di actina e hanno un ruolo nella migrazione cellulare, nella guarigione delle ferite e nella crescita neuritica. Le sottili e ampie protrusioni dette lamellipodi, che si trovano lungo il bordo delle cellule mobili, contengono una rete ramificata di filamenti di actina.

Il citoscheletro confina strutture specifiche in particolari distretti cellulari, ad esempio l'apparato di Golgi vicino al nucleo e al reticolo endoplasmatico, e i mitocondri vicino alle sedi che richiedono energia. Inoltre, il citoscheletro fa da guida per il trasporto intracellulare (ad es. lo spostamento di vescicole e macromolecole, dette cargo, verso i diversi siti citoplasmatici), per il movimento dei cromosomi durante la divisione cellulare (mitosi e meiosi), o per il movimento dell'intera cellula nella morfogenesi embrionale o nella migrazione chemiotattica extravascolare dei leucociti durante l'*homing*. Esempi di funzioni altamente sviluppate e specializzate del citoscheletro comprendono la contrazione del sarcomero nelle cellule muscolari striate e la flessione dell'assonema di ciglia e flagelli.

L'elenco delle proteine strutturali del citoscheletro è vasto e in continua espansione. Le principali strutture filamentose localizzate in cellule non muscolari sono i microfilamenti (7 nm di spessore), i microtubuli (25 nm di spessore) e i filamenti intermedi (10 nm di spessore). Altre componenti importanti sono rappresentate dalle proteine che si legano ai principali tipi di filamento per collegarli o scollegarli, per regolarne la stabilità o per generare il movimento. Tra queste rientrano le proteine leganti l'actina come la miosina, che in alcune cellule si possono assemblare a dare filamenti spessi, e le proteine associate ai microtubuli. Patologie caratterizzate da anomalie del citoscheletro comprendono: ciliopatie (dipendenti da anomalie dell'assemblaggio e della funzione di centrioli, corpi basali e ciglia); malattie neurodegenerative (conseguenti a difetti nel trasporto anterogrado di neurotrasmettitori lungo i microtubuli negli assoni) e sterilità (determinata da difetti o assenza di dineina associata ai microtubuli negli assonemi, ad esempio nella sindrome di Kartagener).

Filamenti di actina (microfilamenti)

I filamenti di actina sono filamenti flessibili, con uno spessore di 7 nm (Fig. 1.8). Nella maggior parte dei tipi cellulari, l'actina è la proteina più abbondante e, in alcune cellule mobili la sua concentrazione può essere superiore a 200 μM (10 mg di proteina per mL di citoplasma). I filamenti sono formati dalla polimerizzazione ATP-dipendente di monomeri di actina (con una massa molecolare di 43 kDa) e hanno un aspetto caratteristico a filo di perle in cui le subunità si dispongono a formare un'elica ristretta con i giri distanziati di 13 subunità (Dominguez 2010). La forma filamentosa polimerizzata è detta F-actina (actina fibrillare) mentre quella non polimerizzata monomerica è detta G-actina (actina globulare). Ogni monomero ha una struttura asimmetrica. Quando i monomeri polimerizzano, conferiscono una polarità definita al filamento: l'estremità positiva, o uncinata, favorisce l'aggiunta di monomeri, mentre quella negativa, o appuntita, ne favorisce il distacco.

Il processo di *treadmilling* consiste nella simultanea polimerizzazione di un filamento di actina a una estremità e depolimerizzazione all'altra estremità per mantenere invariata la sua lunghezza.

Per ulteriori approfondimenti, si veda Bray (2001).

Proteine leganti l'actina

Un'ampia varietà di proteine leganti l'actina è in grado di modificarne la forma all'interno della cellula. Queste interazioni sono fondamentali per l'organizzazione del citoplasma e per determinare la forma cellulare. L'actina del citoscheletro è organizzata in strette file parallele di filamenti che formano fasci, o in filamenti lassamente intrecciati a formare reticoli (Fig. 1.9A). Le proteine leganti l'actina mantengono uniti i fasci o i reticoli formati dai filamenti di actina. Esse possono essere raggruppate in proteine leganti la G-actina (monomerica) e in proteine che legano la F-actina (polimerica), rivestendola, collegandola e separandola. Le proteine leganti l'actina possono avere più di una funzione.

Le proteine di rivestimento legano le estremità del filamento di actina per stabilizzarlo o per disassemblarlo (si veda Fig. 1.8).

Le proteine di collegamento o coinvolte nella formazione dei fasci, legano insieme i filamenti di actina in file longitudinali per formare gruppi, fasci o strutture del core. I fasci possono essere fortemente impacchettati nei microvilli e nei filopodi, dove filamenti paralleli sono legati fra loro a formare fasci rigidi orientati nella stessa direzione. Le proteine di collegamento del fascio centrale di actina del microvillo comprendono la fimbrina e la villina.

Altre proteine implicate nella formazione di fasci di actina formano fasci di filamenti più allentati che decorrono in direzioni antiparallele rispetto alle loro estremità positive e negative. Esse comprendono la miosina II, che forma legami trasversali connessi all'attività motrice ATP-dipendente e consente ai filamenti adiacenti di actina di scivolare gli uni sugli altri nel sarcomero del muscolo scheletrico, nonché di cambiare la forma della cellula o (se i fasci di actina sono ancorati alla membrana a entrambe le estremità) di mantenere un certo grado di rigidità attiva. La filamina interconnette i filamenti di actina adiacenti per formare un reticolo filamentoso lasso simile a gel composto di F-actina orientata in maniera casuale. La F-actina può essere ramificata. L'assemblaggio dei reticoli di filamenti ramificati di actina coinvolge un complesso di sette proteine 2/3 correlate all'actina (Arp2/3), simile strutturalmente all'estremità uncinata dell'actina.

Per ulteriori approfondimenti, si veda Rotty et al. (2013).

L'actina ramificata generata dal complesso proteico Arp2/3 si localizza nella porzione più proiettata in avanti delle cellule migranti, nei lamellipodi e nei fagosomi (coinvolti nella captazione per endocitosi e fagocitosi, da parte delle cellule immunitarie, di particelle e patogeni estranei). La formina può allungare filamenti di actina preesistenti rimuovendo le proteine di rivestimento in corrispondenza dell'estremità uncinata.

Altre classi di proteine leganti l'actina collegano l'actina del citoscheletro alla membrana plasmatica, sia direttamente sia indirettamente, attraverso una varietà di proteine associate alla membrana. Queste ultime possono formare collegamenti anche alla matrice extracellulare per mezzo di proteine transmembrana. Tra queste, le proteine più note sono rappresentate dalla famiglia delle molecole spettro-simili, che possono legarsi all'actina o fra loro, o a varie proteine associate alla membrana per creare reti di sostegno sotto la membrana plasmatica. I tetrameri formati dalle catene α e β della spectrina giacciono sul lato intracellulare della membrana plasmatica degli eritrociti e ne mantengono l'integrità associandosi a brevi filamenti di actina in corrispondenza di ciascuna estremità del tetramero.

Le miosine di classe V sono proteine associate al movimento non convenzionali che trasportano carichi (come vescicole e organuli) lungo i filamenti di actina. Le miosine di classe I sono implicate nella dinamica della membrana e nell'organizzazione dell'actina in corrispondenza della cortex cellulare, influenzando, pertanto, la migrazione cellulare, l'endocitosi, la pinocitosi e la fagocitosi. La tropomiosina, un'importante proteina regolatrice delle fibre muscolari, è presente anche in cellule non muscolari, dove la sua funzione primaria è probabilmente quella di stabilizzare i filamenti di actina contro la depolimerizzazione.

Miosine, le proteine motrici

La famiglia dei microfilamenti di miosina viene spesso classificata in una categoria distinta di proteine motrici. Le proteine di miosina hanno una testa globulare formata da una catena pesante e una leggera. La catena pesante possiede una coda ad α -elica di lunghezza variabile. La

testa ha un'attività ATPasica e ha la capacità di legarsi ai filamenti di actina, per spostarsi lungo di essi: è questa la base del funzionamento della miosina come proteina motrice. La classe più conosciuta è la miosina II, che si trova nel muscolo e in molte cellule non muscolari. Le sue molecole possiedono due teste e due code, intrecciate a formare una lunga bastoncello. I bastoncelli si possono legare fra loro per formare filamenti lunghi e spessi, come quelli che sono stati individuati nelle fibre del muscolo liscio e striato e nelle cellule mioepiteliali. Le molecole di miosina II si possono anche assemblare in gruppi più piccoli, soprattutto dimeri, che possono formare legami trasversali con i singoli filamenti di actina delle fibre di stress e con altre file di F-actina. Lo scorrimento ATP-dipendente della miosina sull'actina è la base della contrazione muscolare e dell'allungamento dei fasci di microfilamenti, come si osserva nella motilità cellulare o nella contrazione dell'anello di actina e miosina intorno al solco di scissione delle cellule in divisione. I sottotipi di miosina II conosciuti sono molti; si assemblano in modo diverso e hanno diverse proprietà dinamiche. Nel muscolo scheletrico, le molecole di miosina formano filamenti bipolari spessi 15 nm. Dal momento che questi filamenti presentano un arrangiamento simmetrico antiparallelo delle proprie subunità, la zona centrale è priva di regioni testa. Nel muscolo liscio, le molecole formano nastri più spessi e appiattiti e sono orientate in direzioni casuali sulle due facce del nastro. Queste disposizioni hanno importanti conseguenze sulle caratteristiche della forza contrattile dei diversi tipi di cellule muscolari.

Tra le molecole correlate c'è la sottofamiglia della miosina I contenente molecole a una sola testa e con code di lunghezza variabile. Le funzioni della miosina I includono il movimento delle membrane nell'endocitosi, la formazione di filopodi nei coni di crescita neuritica, lo scivolamento actina-actina e l'adesione dell'actina alle membrane,

come si osserva nei microvilli. Come detto in precedenza, le molecole motrici della famiglia della miosina V sono implicate nella movimentazione dei carichi sui filamenti di actina. Così, ad esempio, la miosina V trasporta vescicole lungo le guide di F-actina in modo analogo al trasporto di chinesina e carichi citoplasmatici dineina-correlati lungo i microtubuli. Ciascuna classe di proteine motrici ha proprietà diverse ma, durante gli spostamenti dei carichi, tali proteine spesso operano contemporaneamente in modo coordinato. Per ulteriori approfondimenti sulle miosine di classe V, si veda Hammer III e Sellers (2012).

Altri filamenti sottili

In alcune cellule è presente un gruppo eterogeneo di strutture filamentose con diametri di 2-4 nm. Le due forme maggiormente studiate, la titina e la nebulina, costituiscono circa il 13% delle proteine totali del muscolo scheletrico. Esse si annoverano fra le più grandi molecole conosciute e il peso delle loro subunità è di circa 10⁶; le molecole native sono lunghe circa 1 µm. La loro struttura simile a grani ripetuti conferisce loro proprietà elastiche che sono importanti per il funzionamento effettivo del muscolo e, probabilmente, anche per il funzionamento di altre cellule.

Microtubuli

I microtubuli sono polimeri di tubulina aventi forma di cilindri cavi, relativamente rigidi, con diametro di circa 25 nm e lunghezza variabile (fino a 70 µm nei flagelli degli spermatozoi). Sono presenti nella maggior parte dei tipi cellulari e sono particolarmente abbondanti nei neuroni, nei leucociti e nelle piastrine. Sono i costituenti principali del fuso mitotico nelle cellule in divisione e formano anche parte dell'assonema della ciglia, dei flagelli e dei centrioli.

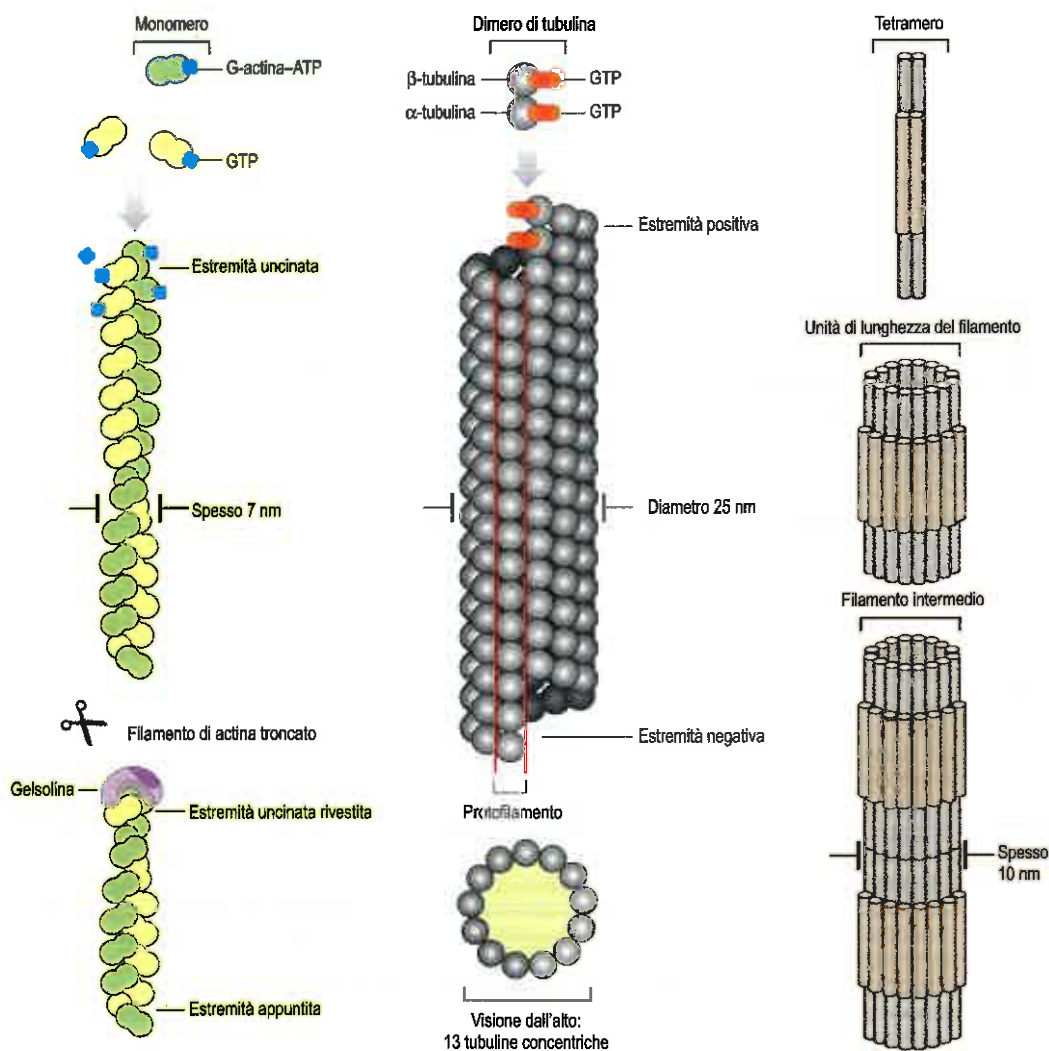


Fig. 1.8 Aspetti molecolari e strutturali dei componenti del citoscheletro.

A. Il filamento di actina (F-actina) è una catena polimerica spessa 7 nm, formata da monomeri di G-actina legati all'ATP. La F-actina consta di un'estremità uncinata (positiva), sito di inizio dell'actina, e un'estremità appuntita (negativa), sito di dissociazione della F-actina. La F-actina può essere tagliata e ricoperta in corrispondenza dell'estremità uncinata dalla gelsolina. **B.** Il microtubulo è un polimero di 25 nm di diametro formato da dimeri di α -tubulina e β -tubulina legate al GTP. Il dimeri si assembla all'estremità positiva e si depolimerizza a quella negativa. Una catena lineare di dimeri di α -tubulina/ β -tubulina è detta protofilamento. All'estremità superiore, un microtubulo presenta 13 subunità di tubulina disposte in modo concentrico. **C.** Complessi tetramericici di subunità di filamenti intermedi si associano lateralmente a formare un'unità di lunghezza del filamento comprendente otto tetrameri. Ulteriori unità di lunghezza del filamento si associano longitudinalmente a formare un filamento intermedio maturo spesso 10 nm.

I microtubuli sono formati da dimeri di tubulina e da proteine associate ai microtubuli. Esistono due classi principali di tubulina: l' α - e la β -tubulina. Prima dell'assemblaggio dei microtubuli, le tubuline sono associate in dimeri con una massa molecolare complessiva di 100 kDa (50 kDa ciascuna). Ogni subunità proteica è larga circa 5 nm ed è disposta secondo l'asse maggiore in file dritte di tubuline α e β alternate a formare dei protofilamenti (si veda Fig. 1.8). Tipicamente, 13 protofilamenti (il numero può variare da 11 a 16) si dispongono ad anello per formare la parete di un microtubulo cilindrico cavo. Ogni fila longitudinale è leggermente disallineata rispetto a quella vicina, cosicché, quando un microtubulo viene osservato lateralmente, appare formato da subunità alternate di tubulina α e β disposte a spirale. Esiste un equilibrio dinamico tra i dimeri e i microtubuli assemblati: l'asimmetria dei dimeri determina la polarità (le α -tubuline sono tutte orientate verso l'estremità negativa, le β -tubuline verso l'estremità positiva). La tubulina viene aggiunta preferibilmente all'estremità positiva; l'estremità negativa è a crescita relativamente lenta. I microtubuli aumentano e diminuiscono rapidamente e continuamente, un comportamento co-

nosciuto come instabilità dinamica in cui i tubuli in crescita possono andare incontro a una "catastrofe" passando rapidamente da una netta crescita a una rapida riduzione. Il principale fattore che determina se i microtubuli aumentano o diminuiscono è la velocità dell'idrolisi del GTP. Le tubuline sono proteine leganti il GTP e la loro crescita è accompagnata dall'idrolisi del GTP che regola la dinamica dei tubuli. La crescita dei microtubuli inizia in siti specifici, i centri di organizzazione microtubulare, tra i quali i più conosciuti sono i centrosomi (da cui polimerizza la maggior parte dei microtubuli cellulari) e i corpi basali centrioli-derivati (da cui crescono le ciglia). I centri di organizzazione dei microtubuli comprendono un'isoforma specializzata di tubulina, nota come γ -tubulina, essenziale per la nucleazione (interazione tra tubulina γ e β) e la polimerizzazione dei microtubuli.

Diversi farmaci (ad es. la colcemide, la vinblastina, la griseofulvina e il nocodazolo) provocano depolimerizzazione dei microtubuli legando i dimeri solubili di tubulina e quindi spostando l'equilibrio verso lo stato depolimerizzato. La scomposizione dei microtubuli provoca un'ampia varietà di effetti, compresa l'inibizione della divisione cellulare mediante distruzione del fuso mitotico. Al contrario, il farmaco paclitaxel (taxolo) è un inibitore della depolimerizzazione dei microtubuli in quanto li stabilizza e ne promuove un assemblaggio anormale. Sebbene questo possa causare una neuropatia periferica, il paclitaxel è ampiamente utilizzato come agente chemioterapico nel trattamento del cancro della mammella e dell'ovaio.

Proteine associate ai microtubuli

Alcune proteine che si possono legare alle tubuline assemblate possono essere associate a proprietà strutturali o alla motilità. Una classe importante di proteine associate ai microtubuli (MAP) è costituita da proteine che, legandosi all'estremità positiva dei microtubuli, ne regolano l'instabilità dinamica e le interazioni con altre strutture subcellulari. Le MAP formano ponti trasversali tra microtubuli adiacenti o tra microtubuli e altre strutture come i filamenti intermedi, i mitocondri e la membrana plasmatica. Le proteine associate ai microtubuli che si trovano nei neuroni comprendono: le MAP 1A e 1B, che sono presenti nei dendriti e negli assoni; le MAP 2A e 2B, che si localizzano principalmente nei dendriti; e la proteina tau, che si trova solo negli assoni. La MAP 4 è la principale proteina associata ai microtubuli in molti altri tipi cellulari. Le proteine associate ai microtubuli sono implicate nella formazione dei microtubuli, nel loro mantenimento e nella loro depolimerizzazione e hanno quindi un'importanza considerevole nella morfogenesi cellulare, nella divisione mitotica, nonché nel mantenimento e nella modulazione della forma cellulare. Le proteine associate ai microtubuli sono coinvolte nei processi di trasporto in cui il movimento avviene sulla superficie microtubulare, ad esempio il trasporto di materiali, la curvatura di ciglia e flagelli, e alcuni movimenti dei fusi mitotici. Esse includono una grande famiglia di proteine motrici, tra cui le meglio conosciute sono le dineine e le chinesine. Un'altra proteina, la dinamina, è coinvolta nell'endocitosi. Le proteine del cinetocoro si assemblano al centromero cromosomico durante la mitosi e la meiosi e si legano (legando così i cromosomi) ai microtubuli del fuso. Alcune delle proteine del cinetocoro sono responsabili dei movimenti cromosomici nell'anafase della mitosi e della meiosi.

Tutte queste proteine associate ai microtubuli si legano ai microtubuli e scorrono attivamente lungo le loro superfici oppure promuovono la polimerizzazione o la depolimerizzazione dei microtubuli. Le chinesine e le dineine si possono legare alle membrane come quelle delle vescicole di trasporto e contemporaneamente promuoverne il trasporto lungo i microtubuli per distanze considerevoli, consentendo così la distribuzione selettiva dei materiali nella cellula. Tali movimenti avvengono in entrambe le direzioni lungo i microtubuli. La motilità chinesina-dipendente avviene di solito verso l'estremità positiva dei microtubuli, ad esempio dal corpo cellulare verso i terminali assonici nei neuroni, e lontano dal centrosoma nelle altre cellule. I movimenti correlati alla dineina avvengono invece nella direzione opposta, quindi verso l'estremità negativa dei microtubuli. Le dineine formano anche le braccia dei microtubuli periferici nelle ciglia e nei flagelli, dove formano ponti trasversali di raccordo dinamici con le coppie di microtubuli adiacenti. Quando queste dineine legate provano a muoversi, le forze di torsione risultanti fanno sì che i microtubuli dell'assonema si pieghino, generando i movimenti ritmici delle ciglia e dei flagelli. Le chinesine costituiscono una grande e diversificata famiglia di ATPasi correlate alla stimolazione dei microtubuli. Alcune chinesine movimentano materiali, altre favoriscono la depolime-

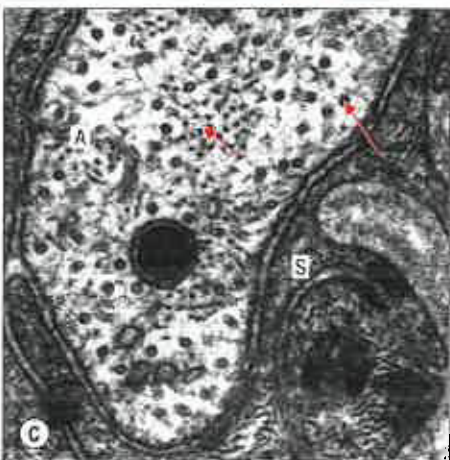
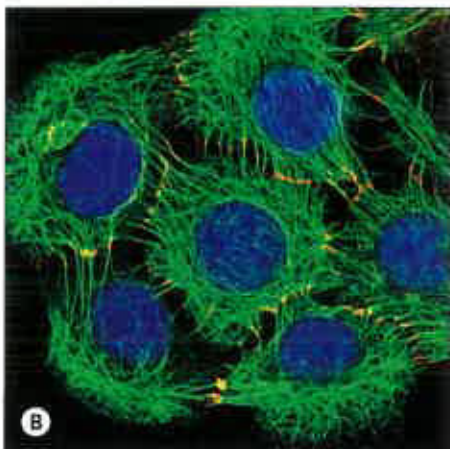
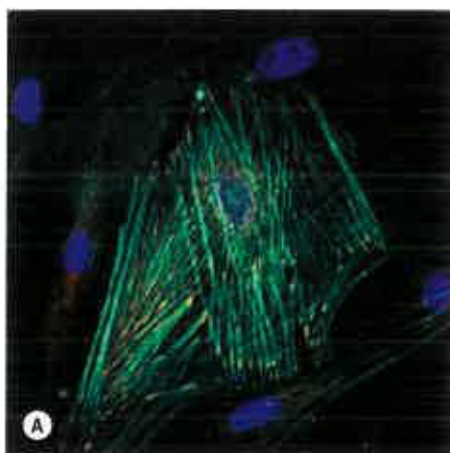


Fig. 1.9 Citoscheletro. A. Microfotografia in immunofluorescenza di microfilamenti di α -actina (verdi) in cellule muscolari lisce delle vie aeree umane in coltura. La vinculina (rossa), una proteina che lega l'actina, è localizzata alle estremità dei fasci di filamenti di actina; i nuclei sono blu. **B.** Microfotografia in immunofluorescenza di filamenti intermedi di cheratina (verdi) in cheratinociti umani in coltura. Le giunzioni desmosomiali sono evidenziate mediante anticorpi rivolti contro la desmoplachina (rossi). I nuclei sono colorati in blu (Hoechst). **C.** Microfotografia elettronica di un nervo umano che mostra i microtubuli (piccole strutture cave in sezione trasversale, freccia lunga) nella sezione trasversale di un assonone non mielinizzato (A), avvolto da una cellula di Schwann (S). I filamenti intermedi neuronali (neurofilamenti) mostrano un profilo pieno, elettron-denso, anche in sezione trasversale (freccia corta). (A. Per gentile concessione del Dr. T Nguyen, del Prof. J Ward e del Dr. S J Hirst, King's College London. B. Per gentile concessione del Dr. Bart Wagner, Histopathology Department, Sheffield Teaching Hospitals, UK.)

rizzazione dei microtubuli, mentre altre ancora si connettono ai microtubuli del fuso mitotico per allontanare i due centrioli durante la profase mitotica. Per ulteriori approfondimenti, si veda Bay (2001).

Centrioli, centrosomi e corpi basali

I centrioli sono formazioni cilindriche di 0,2 μm di diametro e 0,4 μm di lunghezza (Fig. 1.10). Sono costituiti da nove triplette di microtubuli, disposte circolarmente, collegate da un certo numero di altre proteine. In tutte le cellule animali vi sono almeno due centrioli, che permettono la divisione mitotica (gli ovociti, che vanno incontro a meiosi, anziché a mitosi, sono privi di centrioli). Per ulteriori approfondimenti su struttura e assemblaggio dei centrioli, si veda Gönczy (2012). I centrioli si trovano generalmente vicini, disposti ad angolo retto o, più tipicamente, secondo un'angolatura obliqua (una disposizione spesso definita diplosoma), a livello del centrosoma, una regione densamente filamentosa del citoplasma situata al centro della cellula. Il centrosoma è il principale centro di organizzazione microtubulare della maggior parte delle cellule: è la sede in cui vengono formati i nuovi microtubuli e in cui è generato il fuso mitotico durante la divisione cellulare. La biogenesi del centriolo è un processo complesso. All'inizio della fase S (fase di replicazione del DNA) del ciclo cellulare (si veda oltre), si forma un nuovo centriolo figlio ad angolo retto rispetto a ciascun centriolo parentale. Ogni coppia formata dal centriolo preesistente e dal centriolo neoformato costituisce un polo del futuro fuso mitotico e il centriolo figlio diventa completamente maturo solo quando le cellule figlie si apprestano a entrare nella mitosi successiva. I centrosomi, essendo centri di organizzazione microtubulare, giacciono al centro di una rete di microtubuli, ognuno dei quali ha la propria estremità negativa prossima al centrosoma.

Il centro di organizzazione microtubulare contiene complessi di γ -tubulina che, durante il processo di nucleazione, promuovono la polimerizzazione dei microtubuli all'estremità negativa dei microtubuli stessi. I corpi basali sono centri di organizzazione microtubulare strettamente correlati ai centrioli, tanto che si pensa che derivino da essi. Sono localizzati alla base delle ciglia e dei flagelli, che essi ancorano alla superficie cellulare. Le coppie di microtubuli esterni dell'assonema di ciglia e flagelli originano da due microtubuli di ciascuna tripletta del corpo basale.

Trasporto di materiali lungo i microtubuli

Il trasporto di materiali lungo i microtubuli tramite le proteine motrici chinesina e dineina citoplasmatica, è, rispettivamente, il meccanismo con cui i neurotrasmettitori sono trasportati lungo gli assoni alle sinapsi neuronali (trasporto assonale anterograde) e le vescicole delimitate da membrana sono riportate al soma neuronale per essere riciclate (trasporto assonale retrograde) (pag. 51). Oltre alle proteine motrici anterograde e retrograde, l'assemblaggio e il mantenimento di tutte le ciglia

e tutti i flagelli comporta la partecipazione di complessi macromolecolari proteici non circondati da membrana, detti particelle di trasporto intraflagellare (*IntraFlagellar Transport*, IFT). Le particelle IFT si localizzano lungo i microtubuli polarizzati dell'assonema, sotto la membrana delle ciglia e dei flagelli. Esse comprendono due sottocomplessi proteici: IFT-A (implicate nel ritorno del materiale dall'estremità dell'assonema al corpo cellulare) e IFT-B (implicati nel trasporto del materiale dal corpo cellulare all'estremità dell'assonema). Per ulteriori approfondimenti, si vedano Scholey (2008) e Hao e Scholey (2009).

Durante la formazione delle ciglia (ciliogenesi), sono necessarie la chinesina-2 per il movimento anterograde e la IFT-dineina per il movimento retrograde per trasportare complessi formati da materiali e particelle IFT in direzioni opposte lungo i microtubuli, dal corpo basale all'estremità dell'assonema ciliare e viceversa (trasporto intraciliare). Le IFT non sono limitate ai microtubuli di ciglia e flagelli. Durante lo sviluppo degli spermatozoi, complessi particelle IFT-proteine motrici-materiali appaiono utilizzare i microtubuli della guaina caudale, una struttura transitoria contenente microtubuli, per trasportare dimeri di tubulina e altre proteine all'interno di tale struttura mentre si formano le code degli spermatozoi (Kierszenbaum et al. 2011). Le IFT si osservano anche lungo il cilio modificato dei fotorecettori retinici. Mutazioni delle proteine IFT determinano l'assenza di ciglia e sono letali durante l'embriogenesi. Le ciliopatie, molte delle quali correlate a difetti della funzione sensitiva e/o meccanica delle ciglia, comprendono la degenerazione retinica, la nefropatia policistica, la sindrome di Bardet-Biedl, la distrofia toracica asfissante di Jeune, le malattie respiratorie e il difetto di determinazione dell'asse sinistra-destra. Il complesso di sette proteine noto come BBSoma (sindrome di Bardet-Biedl, caratterizzata da obesità/retinopatia, ciliopatia) è una componente del corpo basale e partecipa alla formazione del ciglio primario regolando l'esportazione e/o l'importazione di proteine ciliari. Il trasporto del BBSoma in diverse direzioni lungo le ciglia si verifica in associazione con i movimenti anterogradi delle IFT-B e retrogradi delle IFT-A. Per ulteriori approfondimenti circa il BBSoma, si veda Jin e Nachury (2009). Per ulteriori approfondimenti circa la ciliogenesi, si veda Baldari e Rosenbaum (2010).

Filamenti intermedi

I filamenti intermedi sono spessi circa 10 nm e sono formati da gruppi eterogenei di proteine filamentose. Contrariamente ai filamenti di actina e ai microtubuli che sono formati da proteine globulari assemblate, capaci di legare dei nucleotidi e di attivare l'idrolisi, i filamenti intermedi sono formati da monomeri filamentosi privi di attività enzimatica. Le proteine dei filamenti intermedi si aggregano a formare filamenti lineari in un processo in tre fasi. In primo luogo, un paio di subunità proteiche del filamento intermedio, ciascuna costituita da un dominio centrale a bastoncino ad α -elica di circa 310 aminoacidi affiancato da domini testa-coda non ad α -elica di dimensioni variabili, forma un dimer in cui i domini bastoncellari centrali ad α -elica sono paralleli e avvolti l'uno all'altro. La variabilità delle subunità proteiche dei filamenti intermedi risiede nella lunghezza e nella sequenza aminoacidica dei domini testa-coda, che si ritiene siano implicati nella regolazione delle interazioni dei filamenti intermedi con altre proteine. In secondo luogo, si forma un'unità tetramerica a partire da due dimeri antiparalleli avvolti e semisfalsati. Infine, otto tetrameri si associano lateralmente a formare un'unità di lunghezza del filamento (*Unit Length Filament*, ULF), spessa 16 nm. Le singole ULF si uniscono con le estremità terminali a formare brevi filamenti che continuano a crescere longitudinalmente congiungendosi ad altre ULF e ad altri filamenti già esistenti (si veda Fig. 1.8). L'allungamento del filamento è seguito da una compattazione all'interno che porta a un filamento intermedio di 30 nm di spessore. La stretta associazione di dimeri, tetrameri e ULF conferisce ai filamenti intermedi notevole forza di tensione e notevole resistenza a forze di stiramento, compressione, torsione e piegamento. Contrariamente ai filamenti di actina e ai microtubuli, i filamenti intermedi non hanno polarità (a causa dell'allineamento antiparallelo dei tetrameri costitutivi) e non si legano ai nucleotidi (come la G-actina e i dimeri di tubulina). Inoltre, le ULF si connettono alle estremità terminali (in contrasto con la F-actina polarizzata e con i microtubuli, che hanno un'estremità, quella positiva, che si accresce più rapidamente dell'altra, negativa). Per ulteriori approfondimenti, si veda Herrmann et al. (2007).

I filamenti intermedi si osservano in diversi tipi cellulari e sono spesso presenti in gran numero, per fornire stabilità strutturale ove necessario (si veda Fig. 1.9B,C) o per fare da impalcatura per l'attacco di



Fig. 1.10 Coppia di centrioli duplicata in un campione di carcinoma umano. Ogni coppia di centrioli consiste in una struttura madre e una struttura figlia, orientate approssimativamente ad angolo retto in modo tale che una sia sezionata trasversalmente (T) e l'altra longitudinalmente (L). I centrioli sezionati trasversalmente si vedono come anelli di triplette di microtubuli (freccia). (Per gentile concessione del Dr. Bart Wagner, Histopathology Department, Sheffield Teaching Hospitals, UK.)

altre strutture. Essi formano un'ampia rete nel citoplasma che si estende dall'area perinucleare con una disposizione "a gabbia" alla superficie cellulare. Filamenti intermedi di classi molecolari diverse sono caratteristici di particolari tessuti o stadi maturativi e sono, pertanto, importanti indici delle origini delle cellule e del loro grado di differenziazione, oltre ad avere molta rilevanza in istopatologia.

Le proteine dei filamenti intermedi sono state classificate in cinque tipi diversi, in base alla loro struttura primaria e all'espressione tessuto-specifica. Delle diverse classi di filamenti intermedi, le cheratine (citocheratina) si trovano negli epiteli, in cui i filamenti di cheratina sono sempre composti in uguale rapporto da cheratine di tipo I (acide) e di tipo II (basiche o neutre), a formare eteropolimeri. Si conoscono circa 20 tipi sia per le proteine di cheratina acida sia basica/neutra. Per ulteriori approfondimenti sulle cheratine negli epiteli normali e patologici, si veda Pan et al. (2012). A livello dell'epidermide, l'espressione degli eteropolimeri di cheratina varia a mano a mano che i cheratinociti maturano durante la loro transizione dagli strati basali a quelli superficiali. È noto che anomalie genetiche delle cheratine interferiscono con la stabilità meccanica degli epiteli. Ad esempio, la malattia epidermolisi bollosa semplice è causata dalla lisi delle cellule epidermiche basali e dalla formazione di bolle cutanee in seguito a traumi meccanici. Difetti dei geni che codificano per le cheratine 5 e 14 determinano instabilità del citoscheletro che porta a fragilità delle cellule basali epidermiche. Quando sono interessate le cheratine 1 e 10, le cellule dello strato spinoso dell'epidermide si lisano e ciò determina la caratteristica formazione di bolle intraepidermiche nell'ipercheratosi epidermolitica. Per ulteriori approfondimenti, si veda Porter e Lane (2003).

Le proteine dei filamenti intermedi di tipo III, che comprendono vimentina, desmina, proteina gliale fibrillare acida e periferina, formano omopolimeri di filamenti intermedi. La vimentina è espressa in cellule del tessuto connettivo derivate dal mesenchima e in alcune cellule ectodermiche durante le fasi iniziali dello sviluppo; le desmine sono espresse nelle cellule muscolari; le proteine gliali fibrillari acide nelle cellule gliali; e la periferina negli assoni periferici. I filamenti intermedi tipo IV comprendono neurofilamenti, nestina, sincoilina e α -internessina. I neurofilamenti (NF) formano la componente più importante del citoscheletro dei neuroni, specie negli assoni (si veda Fig. 1.9C), in cui rappresentano la proteina più espressa. Essi sono eteropolimeri di basso (NF-L), medio (NF-M) e alto (NF-H) peso molecolare (la forma NF-L è spesso presente in associazione con la forma NF-M o con la forma NF-H). L'accumulo anomalo di neurofilamenti (grovigli di neurofibrille) è un aspetto caratteristico di varie patologie neurologiche. La nestina rappresenta una proteina dei neurofilamenti che si trova nei filamenti intermedi specificamente delle cellule staminali neuroectodermiche. Il gruppo dei filamenti intermedi di tipo V comprende le lamine nucleari A, B1 e B2 che rivestono la superficie interna della membrana nucleare di tutte le cellule nucleate. La lamina C è una variante dovuta a *splicing* della lamina A. Le lamine formano un'impalcatura meccanica per il nucleo e fungono da siti di legame per varie proteine che organizzano la cromatina alla periferia del nucleo. Sono proteine inusuali in quanto formano una rete irregolare di filamenti che si collegano tra loro, piuttosto che fasci lineari. Per ulteriori approfondimenti, si veda Burke e Stewart (2013).

Nucleo

Il nucleo (si vedano Figg. 1.1 e 1.2) è, in generale, la più grande struttura intracellulare e, di solito, ha una forma sferica o ellissoidale, con un diametro di 3-10 μ m. Le colorazioni istologiche convenzionali, come ematossilina o blu di toluidina, evidenziano le componenti acide (gruppi fosfato) dell'acido desossiribonucleico (DNA) e dell'acido ribonucleico (RNA) nelle cellule e nelle sezioni di tessuto. Le molecole di DNA ed RNA sono dette basofile per l'affinità di legame dei loro gruppi fosfato carichi negativamente per i coloranti basici come l'ematossilina. Una colorazione specifica per il DNA è la reazione di Feulgen.

Involucro nucleare

Il nucleo è circondato dall'involucro nucleare che consiste in una membrana nucleare interna (*Inner Nuclear Membrane*, INM) e una membrana nucleare esterna (*Outer Nuclear Membrane*, ONM), separate da uno spazio perinucleare di 40-50 nm che è attraversato dai complessi proteici dei pori nucleari (*Nuclear Pore Complex*, NPC). Lo spazio perinucleare si continua con il lume del reticolo endoplasmatico. L'ONM ha molte

pliche connessioni con il reticolo endoplasmatico, con il quale condivide le proprie componenti proteiche di membrana. L'INM contiene specifiche proteine integrali di membrana (recettore della lamina B ed emerin, che forniscono entrambi siti di legame per le proteine leganti la cromatina). Una mutazione del gene che codifica per l'emerina, causa la distrofia muscolare legata al cromosoma X di Emery-Dreifuss (*Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy*, EDMD), caratterizzata da distrofia muscolare e cardiomiopatia.

La lamina nucleare, una densa rete proteica dello spessore di 15-20 nm, si associa alla superficie interna dell'INM. Le componenti principali della lamina nucleare sono le lamine, le proteine dei filamenti intermedi di tipo V distinte nelle classi di tipo A e di tipo B.

La lamina nucleare rinforza l'involucro nucleare da un punto di vista meccanico, condiziona la forma del nucleo e offre un sito di legame per varie proteine che ancorano la cromatina al citoscheletro. La lamina nucleare A, con più di 350 mutazioni, è la proteina con il più alto numero di mutazioni correlata a patologie nell'uomo. Queste sono dette laminopatie e sono caratterizzate da anomalie strutturali del nucleo che ne determinano l'indebolimento strutturale portando a danni di tipo meccanico. Le mutazioni della lamina A determinano un range sorprendentemente ampio di malattie, dalla progeria a varie distrofie tra cui la forma autosomica dominante dell'EDMD. La forma farnesilata tronca della lamina A, nota come progerina, determina difetti della proliferazione cellulare e danni al DNA delle cellule staminali mesenchimali e delle cellule muscolari lisce dei vasi. I pazienti affetti presentano malattie cardiovascolari e muoiono in giovane età. Topi privi della lamina B1 e della lamina B2 sopravvivono fino alla nascita; comunque lo sviluppo neuronale è compromesso in assenza della lamina B1 o della lamina B2. La sovraespressione della lamina B1 si associa a una leucodistrofia autosomica dominante, caratterizzata da demielinizzazione graduale del sistema nervoso centrale. Per ulteriori approfondimenti sulle lamine e sulle laminopatie, si vedano Worman (2012) e Burke e Stewart (2013).

La cromatina condensata (eterocromatina) tende ad aggregarsi alla membrana nucleare durante l'interfase. Alla fine della profase mitotica o meiotica (si veda oltre), i filamenti di lamina si disaggregano per fosforilazione, provocando la dissoluzione in vescicole delle membrane nucleari e la loro dispersione nel reticolo endoplasmatico. Durante le fasi finali della mitosi (la telofase), le proteine della periferia nucleare, tra cui anche le lamine, si associano alla superficie dei cromosomi, costituendo siti di ancoraggio per le vescicole di membrana. La fusione di queste vescicole ricostituisce il compartimento nucleare, compresa la lamina nucleare, in seguito alla sua defosforilazione. Per ulteriori approfondimenti circa il nucleoscheletro, si veda Simon e Wilson (2011).

Il trasporto di molecole tra il nucleo e il citoplasma avviene per mezzo di pori nucleari specializzati che perforano la membrana nucleare (Fig. 1.11A). Questi funzionano come filtri molecolari direzionali altamente selettivi che permettono a proteine come gli istoni e le proteine regolatrici dei geni (che sono sintetizzate nel citoplasma ma svolgono la propria azione nel nucleo) di entrare nel nucleo, e permettono alle molecole che sono sintetizzate nel nucleo ma destinate al citoplasma (ad es. le subunità ribosomiali, gli RNA transfer e gli RNA messaggeri) di lasciare il nucleo.

Dal punto di vista ultrastrutturale, i pori nucleari appaiono come strutture discoidali con un diametro esterno di 130 nm e un poro interno con un diametro effettivo per la diffusione di 9 nm (Fig. 1.11B). La membrana nucleare di una cellula attiva presenta fino a 4.000 pori. Il complesso del poro nucleare ha una simmetria ottagonale ed è formato dall'assemblaggio di più di 50 proteine, le nucleoporine. Le membrane nucleari interna ed esterna si fondono intorno al complesso del poro (si veda Fig. 1.11A). I pori nucleari sono liberamente permeabili a piccole molecole, ioni e proteine fino a 17 kDa. Per ulteriori approfondimenti circa la composizione dei complessi dei pori nucleari, si veda Raices e D'Angelo (2012). La maggior parte delle proteine che entrano nel nucleo forma complessi con specifiche proteine recettoriali di trasporto conosciute come importine. Le importine vanno avanti e indietro tra il nucleo e il citoplasma. Per consentire il legame dei materiali da trasportare, le importine necessitano di una corta sequenza di aminoacidi conosciuta come sequenza di localizzazione nucleare (*Nuclear Localization Sequence*, NLS) e tale legame può essere diretto o mediato da una proteina adattatrice. Le interazioni dell'importina con le componenti del poro nucleare determinano il suo movimento insieme con il suo carico, attraverso il poro, mediante un processo energia-indipen-

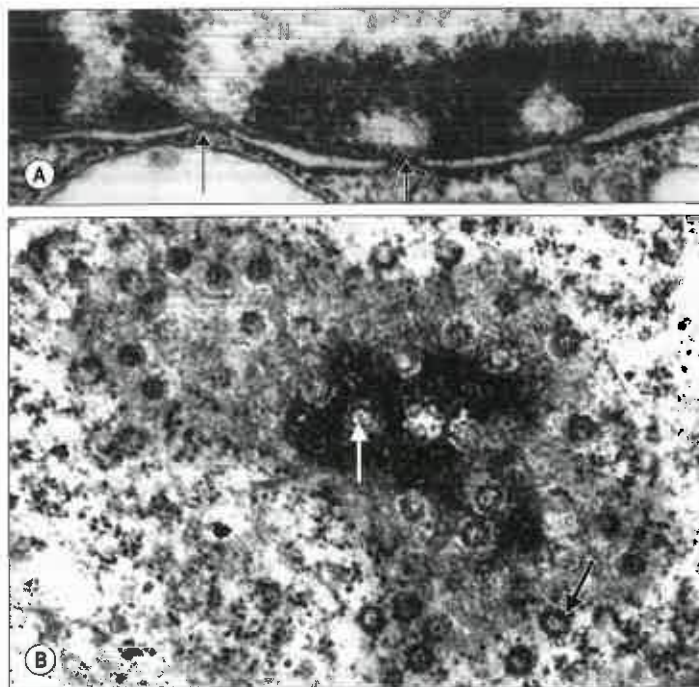


Fig. 1.11 A. Involucro nucleare con i pori nucleari (freccie) in sezione trasversale, che mostra la continuità tra gli strati fosfolipidici interno ed esterno dell'involucro su entrambi i lati del poro. La sottile "membrana" che sembra attraversare il poro è formata da proteine del complesso del poro. Si noti che la cromatina è meno condensata nella regione dei pori nucleari. Abbreviazioni: N, nucleo; C, citoplasma. B. Pori nucleari visti "di fronte" come strutture sferiche (freccie) in una sezione tangenziale attraverso l'involucro nucleare. L'aspetto della membrana nucleare presenta una diversa densità elettronica quando il piano di sezione passa attraverso regioni diverse della doppia membrana curva, che è interrotta a intervalli dai pori che attraversano l'involucro (si veda anche Fig. 1.1). Il citoplasma circostante contenente i ribosomi è meno elettrondenso. Tessuti umani. (Per gentile concessione del Dr. Bart Wagner, Histopathology Department, Sheffield Teaching Hospitals, UK.)

dente. Un ciclo complementare agisce per esportare proteine e molecole di RNA dal nucleo al citoplasma utilizzando recettori di trasporto conosciuti come esportine. Una piccola GTPasi, detta proteina nucleare Ras-correlata (Ran), regola l'importazione e l'esportazione di proteine attraverso l'involucro nucleare. Per ulteriori approfondimenti circa la via della Ran e delle esportine/importine, si vedano Clarke e Zhang (2008) e Raices e D'Angelo (2012).

Cromatina

All'interno del nucleo, il DNA è organizzato in un complesso DNA-proteine conosciuto come cromatina. Le proteine che costituiscono la cromatina sono gli istoni e le proteine non-istoniche. Le proteine non-istoniche sono un gruppo estremamente eterogeneo che include proteine strutturali, DNA e RNA polimerasi e proteine regolatrici dei geni. Gli istoni sono il gruppo più abbondante di proteine della cromatina e sono i principali responsabili dell'avvolgimento del DNA cromosomico nel suo livello primario di organizzazione, il nucleosoma. Esistono quattro proteine istoniche del core: H2A, H2B, H3 e H4 che si combinano in rapporti uguali a formare un compatto core (o nucleo centrale) nucleosomico ottamerico. Un quinto istone, H1, è coinvolto nell'ulteriore compattazione della cromatina. La molecola di DNA (una per cromosoma) si avvolge due volte intorno a ogni core del nucleosoma, impiegando fino a 165 coppie di nucleotidi. Questo tipo di avvolgimento fa sì che il DNA venga organizzato a formare una fibra di cromatina di 11 nm di diametro, la quale assume l'aspetto di un filo di perle (come si può vedere al microscopio elettronico), in cui ogni perla è separata dalle altre da una lunghezza variabile di DNA, in genere estesa per circa 35 coppie di nucleotidi. La regione core del nucleosoma, insieme a una delle regioni linker, costituisce il nucleosoma propriamente detto, che tipicamente è lungo 200 coppie di nucleotidi. La cromatina, tuttavia, raramente esiste in questa forma semplice ed è in genere avvolta in una fibra spessa 30 nm, comprendente un solo istone H1 per nu-

cleosoma, che interagisce sia con il DNA sia con le proteine per compattare maggiormente il nucleosoma. Di solito, le fibre spesse 30 nm sono ulteriormente arrotolate o ripiegate in domini più grandi. Si pensa che i singoli domini vadano incontro a despiralizzazione (decondensazione) ed estensione durante la trascrizione attiva. In una tipica interfase del nucleo, l'eucromatina (una regione nucleare che appare pallida in sezioni tissutali colorate in modo appropriato o relativamente elettrone-trasparente nelle microfotografie al microscopio elettronico; si veda Fig. 1.2) è probabilmente formata soprattutto da fibre di 30 nm e anse e contiene geni trascrizionalmente attivi. Le cellule trascrizionalmente attive, come la maggior parte dei neuroni, possiedono nuclei che sono prevalentemente eucromatinici. Per ulteriori approfondimenti sul nucleosoma e sulla struttura della cromatina, si veda Luger et al. (2012).

L'eterocromatina (regioni nucleari che appaiono scure in sezioni tissutali colorate in modo appropriato o elettrondense nelle microfotografie al microscopio elettronico) si localizza caratteristicamente soprattutto in corrispondenza della periferia del nucleo, tranne che sopra i pori nucleari (si veda Fig. 1.11A) e vicino al nucleolo (si veda Fig. 1.2). Si tratta di una forma di cromatina relativamente compatta, in cui le proteine istoniche presentano una serie specifica di modificazioni post-traduzionali, tra cui la metilazione di particolari residui, risultando in una facilitazione del legame di specifiche proteine associate all'eterocromatina. L'eterocromatina include regioni di DNA non codificanti, come le regioni del centromero, che sono conosciute come eterocromatina costitutiva. Il DNA diviene trascrizionalmente inattivo in alcune cellule, a mano a mano che queste si differenziano durante lo sviluppo o la maturazione cellulare, ed entra a far parte dell'eterocromatina; esso è conosciuto come eterocromatina facoltativa. Il cromosoma X inattivo nelle donne è un esempio di eterocromatina facoltativa e può essere identificato al microscopio ottico come il corpuscolo di Barr intensamente colorato, spesso localizzato alla periferia nucleare o in corrispondenza di un'estensione a bacchetta di tamburo di un lobo nucleare di un leucocita neutrofilo maturo plurilobato.

Nelle cellule trascrizionalmente inattive, la cromatina si trova soprattutto (fino al 90% del totale) nella forma condensata, eterocromatinica. Esempi di cellule di questo tipo sono i leucociti neutrofili maturi (in cui la cromatina condensata è presente in un nucleo plurilobulare, intensamente colorato) e i nuclei altamente condensati degli eritroblasti ortocromatici (stadio maturativo avanzato dei precursori degli eritrociti). Nella maggior parte delle cellule mature si trovano entrambe le forme, il che indica che solo una parte del DNA è in corso di trascrizione. Ne sono un esempio particolare le plasmacellule derivate dai linfociti B, in cui la maggior parte della cromatina è in stato condensato ed è disposta in masse regolari intorno al perimetro del nucleo, determinando il cosiddetto nucleo "a quadrante di orologio" (si vedano Figg. 4.6 e 4.12). Sebbene in queste cellule vi sia un'intensa attività di trascrizione, gran parte della sintesi proteica riguarda un solo tipo di immunoglobulina e quindi un'elevata percentuale del genoma è in forma inattiva.

Durante la mitosi, la cromatina è ulteriormente riorganizzata e condensata per formare i cromosomi estremamente rimpiccioliti caratteristici della metafase. Questo accorciamento è raggiunto mediante un ulteriore impacchettamento della cromatina. I cromosomi condensati sono stabilizzati da complessi proteici conosciuti come condensine. Il ripiegamento progressivo del DNA cromosomico per interazione con proteine specifiche può ridurre il DNA cromosomico, lungo 5 cm, di 10.000 volte, fino alla lunghezza di 5 µm nel cromosoma in mitosi.

Cromosomi e telomeri

Il DNA nucleare delle cellule eucariote è organizzato in unità lineari chiamate cromosomi. Il DNA di una cellula umana diploide normale contiene 6×10^9 coppie di nucleotidi organizzate a formare 46 cromosomi (44 cromosomi autosomici e 2 cromosomi sessuali). Il più grande cromosoma umano (il numero 1) contiene $2,5 \times 10^8$ coppie di nucleotidi, mentre il più piccolo (il cromosoma Y) ne contiene 5×10^7 coppie.

Ogni molecola di DNA cromosomico contiene un certo numero di sequenze nucleotidiche specializzate che sono responsabili della sua conservazione. Una è la regione centromerica del DNA. Durante la mitosi, una struttura discoide composta da una serie complessa di proteine, il cinetocoro, forma una substruttura della regione centromerica del DNA cui si attaccano i microtubuli del fuso. Un'altra regione, il telomero, delimita l'estremità terminale di ciascuna molecola di DNA cromosomico. I telomeri consistono di centinaia di ripetizioni della sequenza nucleotidica (TTAGGG)_n. Le estremità dei cromosomi non possono es-

sere replicate dalla stessa DNA polimerasi che replica il resto del cromosoma e sono conservate da uno specifico enzima chiamato telomerasi che contiene una subunità di RNA che funziona come stampo per allungare le unità ripetute di TTAGGG. Per ulteriori approfondimenti sul reclutamento della telomerasi per i telomeri, si veda Nandakumar e Cech (2013). Pertanto, la telomerasi è un tipo specializzato di polimerasi detta trascrittasi inversa che retrotrascrive sequenze di RNA in DNA. Il numero di ripetizioni in tandem nella sequenza di DNA telomerico è variabile. Sembra che il telomero si accorci a mano a mano che la cellula si divide, in quanto l'attività telomerica è ridotta o assente nelle cellule differenziate con una durata di vita limitata. Nei mammiferi, la telomerasi è attiva nella linea cellulare germinale e nelle cellule staminali, ma la sua espressione nelle cellule somatiche può determinare o favorire il cancro. La mancata preservazione dei telomeri nelle cellule in attiva proliferazione, ne determina la riduzione finché le cellule smettono di dividersi, una condizione nota come senescenza replicativa. Per ulteriori approfondimenti sui telomeri e sul danno progressivo al DNA, si veda Sahin e DePinho (2012).

Il ruolo dei telomeri nell'invecchiamento e nella senescenza cellulare è discusso ulteriormente al termine del presente capitolo.

Cariotipi: classificazione dei cromosomi umani

Un certo numero di anomalie genetiche può essere direttamente collegato al pattern cromosomico. La caratterizzazione o cariotipizzazione del numero e della struttura dei cromosomi riveste, quindi, una considerevole importanza diagnostica. Gli aspetti tipici dei singoli cromosomi possono essere osservati più facilmente durante la metafase, sebbene durante la profase si possano condurre analisi più dettagliate.

Linfociti ottenuti da campioni di sangue, o cellule prelevate da altri tessuti, sono utilizzati come fonte di cromosomi. Lo studio del pattern cromosomico fetale generalmente viene eseguito su campioni di liquido amniotico contenente cellule fetali prelevati dall'utero mediante amniocentesi, oppure su piccole porzioni di villi coriali prelevati dalla placenta. Indipendentemente dalla loro origine, le cellule sono coltivate in vitro e indotte a dividersi mediante un trattamento con agenti che promuovono la divisione cellulare. La mitosi viene poi interrotta in metafase mediante inibitori del fuso. I cromosomi vengono dapprima dispersi provocando il rigonfiamento cellulare in una soluzione ipotonica, quindi le cellule sono sottoposte a blanda fissazione, rotte meccanicamente e i cromosomi sono distesi su un vetrino. Diverse modalità di colorazione consentono l'identificazione dei singoli cromosomi in base alle dimensioni, alla forma e alla distribuzione della colorazione (Fig. 1.12). Le tecniche generali mostrano gli aspetti più evidenti, ad esempio la lunghezza dei bracci cromosomici e la posizione dei restringimenti. Le tecniche di bandeggio evidenziano diversi pattern di colo-

Tabella 1.1 Principali classi di cromosomi

Gruppo	Aspetti
1-3 (A)	Grandi cromosomi metacentrici
4-5 (B)	Grandi cromosomi submetacentrici
6-12 + X (C)	Metacentrici di media dimensione
13-15 (D)	Acrocentrici di media dimensione con satelliti
16-18 (E)	Metacentrici più corti (16) o submetacentrici (17,18)
19-20 (F)	Metacentrici più corti
21-22 + Y (G)	Acrocentrici corti; 21, 22 con satelliti, Y senza satelliti

razione, caratteristici per ogni tipo cromosomico. La colorazione con sostanze fluorescenti, come le mostarde di chinacrina e i composti correlati, produce bande Q, mentre la colorazione con metodo di Giemsa (dopo un trattamento che denatura parzialmente la cromatina) dà bande G (Fig. 1.12A). Altri metodi meno utilizzati includono: la colorazione di Giemsa inversa, in cui le aree chiare e scure sono invertite (bande R); la colorazione dell'eterocromatina costitutiva con sali di argento (bandeggio C); e il bandeggio T per colorare le estremità (telomeri) dei cromosomi. Nel complesso, questi metodi consentono la classificazione dei cromosomi in coppie di autosomi numerate, in base alle dimensioni, in ordine decrescente da 1 a 22, più i cromosomi sessuali.

Un compendio delle classi principali di cromosomi è riportato nella Tabella 1.1.

I progressi metodologici nelle tecniche di bandeggio hanno migliorato il riconoscimento di pattern cromosomici abnormi. L'utilizzo dell'ibridazione in situ con sonde fluorescenti di DNA specifiche per ciascun cromosoma (Fig. 1.12B) consente l'identificazione di anomalie anche molto piccole.

Nucleolo

I nucleoli rappresentano la caratteristica preminente del nucleo in interfase (si veda Fig. 1.2). Essi sono la sede della maggior parte della sintesi dell'RNA ribosomiale (rRNA) e dell'assemblaggio delle subunità ribosomiali. I nucleoli si organizzano alla fine della mitosi e comprendono cluster ripetuti di DNA ribosomiale (rDNA) e molecole attivamente coinvolte nella formazione delle subunità ribosomiali. La fase iniziale dell'assemblaggio di una subunità ribosomiale consiste nella trascrizione dei geni dell'rDNA a opera della RNA polimerasi I. I geni dell'rDNA, arrangiati in sequenze ripetute in tandem dette regioni organizzative nucleolari (*Nucleolar Organizing Regions*, NOR), sono localizzati su cromosomi acrocentrici. Nell'uomo esistono cinque coppie di cromosomi acrocentrici. Il trascritto iniziale dell'rRNA precursore 47S viene clivato

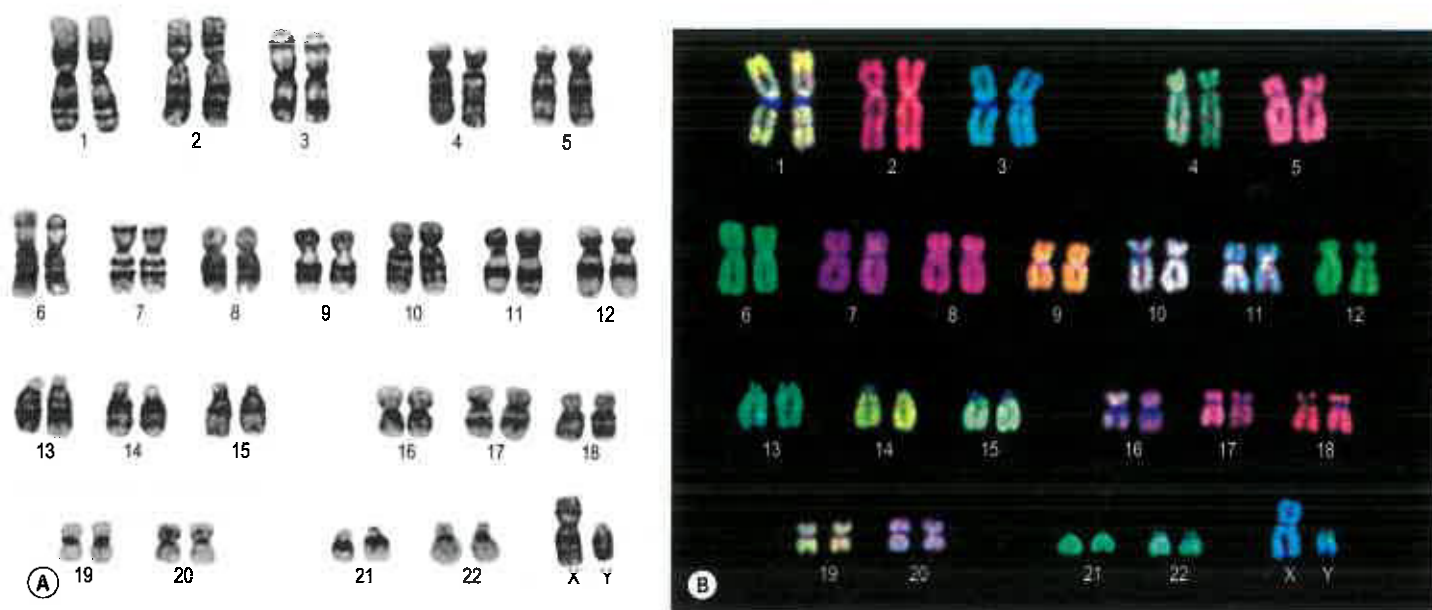


Fig. 1.12 Cromosomi maschili normali, disposti in base al cariotipo. A. Preparazione con bandeggio G. B. Preparazione colorata con ibridazione in situ a fluorescenza per identificare ciascun cromosoma. (Per gentile concessione del Dr. Denise Sheer, Cancer Research UK.)

STRUTTURA E FUNZIONI FONDAMENTALI DELLE CELLULE

a formare gli rRNA maturi 28S, 18S e 5.8S, assemblati con l'rRNA 5S (sintetizzato dall'RNA polimerasi III al di fuori del nucleolo) e accoppiati a piccole ribonucleoproteine nucleolari e ad altre proteine non ribosomiali per formare le subunità preribosomiali 60S (contenenti rRNA 28S, rRNA 5.8S e rRNA 5S) e 40S (contenenti rRNA 18S). Queste vengono successivamente esportate nel citoplasma attraverso i pori nucleari come subunità ribosomiali mature. Nell'uomo sono state identificate circa 726 proteine nucleolari tramite purificazione proteica e spettrometria di massa. Per ulteriori approfondimenti sulle funzioni nucleolari, si veda Boisvert et al. (2007).

La biogenesi dei ribosomi avviene in subregioni distinte del nucleolo, visualizzate al microscopio elettronico. Tre subregioni nucleolari sono i centri fibrillari (*Fibrillar Centre*, FC), le componenti fibrillari dense (*Dense Fibrillar Component*, DFC) e le componenti granulari (*Granular Component*, GC). La trascrizione delle sequenze ripetute di rDNA ha luogo al confine tra FC e DFC; i pool di RNA polimerasi I risiedono nelle regioni FC; la processazione dei trascritti e l'accoppiamento a piccole ribonucleoproteine nucleolari ha luogo nelle DFC; e l'assemblaggio delle subunità ribosomiali viene completato nelle regioni GC.

Il nucleolo si disassembla quando le cellule entrano in mitosi e la trascrizione si disattiva. Esso si riforma dopo la riorganizzazione dell'involucro nucleare in telofase, nell'ambito di un processo associato all'inizio della trascrizione nei centri organizzativi nucleolari su ciascun cromosoma specifico, e diviene funzionale durante la fase G₁ del ciclo cellulare. Un pool adeguato di subunità ribosomiali, durante la crescita e la divisione delle cellule, richiede un'attività nucleolare stabile per supportare la sintesi proteica. Molte DNA elicasi, un gruppo conservato di enzimi che srotolano il DNA, si accumulano nel nucleolo in particolari condizioni, come la sindrome di Bloom (una malattia autosomica recessiva caratterizzata da deficit di crescita, immunodeficienza e predisposizione al cancro) e la sindrome di Werner (una condizione autosomica recessiva caratterizzata dalla comparsa precoce di varie patologie associate all'invecchiamento).

DIVISIONE CELLULARE E CICLO CELLULARE

Durante lo sviluppo prenatale, la maggior parte delle cellule va incontro a ripetute divisioni a mano a mano che il corpo cresce in dimensioni e in complessità. Nel maturare, le cellule si differenziano strutturalmente e funzionalmente. Alcune, come i neuroni, perdono la capacità di dividersi. Altre possono persistere per tutta la vita dell'individuo come cellule progenitrici capaci di replicarsi, come, ad esempio, le cellule del tessuto emopoietico del midollo osseo. Molte cellule progenitrici si dividono raramente, ma danno origine a cellule figlie che vanno incontro a cicli ripetuti di divisioni mitotiche in quanto cellule proliferanti (o transitorie). Le loro divisioni possono avvenire in rapida successione, come avviene nelle linee cellulari a breve durata di vita, con un turnover e un tempo di sostituzione altrettanto rapidi. Le cellule transitorie proliferanti sono tutte destinate a differenziarsi e, alla fine, a morire ed essere rimpiazzate, diversamente da quanto accade per la popolazione di cellule progenitrici, che si autorinnova.

Le modalità e la velocità della divisione cellulare nei tessuti sono molto variabili. In molti epitelii, come le cripte tra i villi intestinali, la sostituzione di cellule danneggiate o invecchiate mediante la divisione di cellule progenitrici può essere rapida. La velocità della divisione cellulare può variare anche in base alle necessità, come avviene nella guarigione delle ferite cutanee, in cui la proliferazione cellulare aumenta fino a raggiungere un picco e quindi ritorna ai livelli normali. La velocità della divisione cellulare è strettamente associata alle necessità legate alla crescita e al processo di sostituzione cellulare. Laddove questo accoppiamento sia difettoso, i tessuti possono cessare di crescere o di rimpiazzare le proprie cellule oppure possono andare incontro a crescita eccessiva, producendo neoplasie.

Il ciclo cellulare è una sequenza ordinata di eventi che termina con la crescita e la divisione della cellula per produrre due cellule figlie. Generalmente dura almeno 12 ore, ma nella maggior parte dei tessuti adulti può essere molto più lungo, ed è suddiviso in quattro fasi distinte, che sono conosciute come G₁ (gap 1, prima pausa), S (sintesi del DNA), G₂ (gap 2, seconda pausa) e M (mitosi). La combinazione delle fasi G₁, S, G₂ è conosciuta come interfase. La fase M è la fase mitotica. G₁ è il periodo in cui la cellula risponde ai fattori di crescita che la inducono a iniziare un nuovo ciclo cellulare; una volta avviata, questa fase è irreversibile.

Essa è anche la fase in cui viene attivata la maggior parte dei meccanismi molecolari necessari per completare un nuovo ciclo cellulare. I centrosomi si duplicano durante la fase S di preparazione alla mitosi. Le cellule che sono ancora capaci di proliferare, ma che non si stanno più dividendo, entrano in una fase chiamata G₀ e sono dette quiescenti nonostante possano essere fisiologicamente molto attive. I fattori di crescita possono stimolare le cellule quiescenti a lasciare la fase G₀ e a rientrare nel ciclo cellulare, mentre le proteine codificate da alcuni geni oncosoppressori (ad es. il gene mutato nel retinoblastoma, Rb) bloccano il ciclo cellulare in G₁. La sintesi del DNA (replicazione del genoma) avviene durante la fase S, al termine della quale il DNA contenuto nella cellula risulta duplicato. Durante la fase G₂, la cellula si prepara per la divisione; questo periodo termina con l'inizio dell'addensamento cromatinico dei cromosomi e la rottura dell'involucro nucleare. I tempi richiesti dalle fasi S, G₂ e M sono simili per la maggior parte dei tipi cellulari e durano rispettivamente 6-8, 2-4 e 1-2 ore. La durata della fase G₁ presenta, invece, notevoli variazioni, oscillando da meno di 2 ore nelle cellule a rapida divisione a più di 100 ore all'interno dello stesso tessuto.

Una cellula entra nelle diverse fasi del ciclo cellulare con il controllo di proteine del citoplasma: cicline e chinasi ciclino-dipendenti (*Cyclin-dependent kinases*, Cdk; Fig. 1.13). Le cicline comprendono cicline G₁ (ciclina D), cicline della fase S (ciclina E e A) e cicline mitotiche (ciclina B). Le Cdk, proteinchinasi attivate dal legame di una subunità di ciclina, comprendono la G₁ Cdk (Cdk4), una Cdk della fase S (Cdk2) e una Cdk della fase M (Cdk1). La progressione del ciclo cellulare è regolata in parte da cambiamenti dell'attività delle Cdk. Ciascuna fase del ciclo cellulare è caratterizzata dall'attività di una o più coppie Cdk-ciclina. I passaggi tra le fasi del ciclo cellulare sono indotti dalla proteolisi altamente specifica a opera del proteasoma 26S delle cicline e di altre componenti chiave.

Per fare un esempio, il passaggio da G₂ alla mitosi è indotto dall'attivazione della Cdk1 a opera delle cicline a essa associate, le cicline tipo A e B; le variazioni caratteristiche della struttura cellulare che si verificano quando la cellula entra in mitosi, sono dovute soprattutto alla fosforilazione di proteine da parte dei complessi attivi Cdk1-ciclina A e Cdk1-ciclina B. Le cellule escono dalla mitosi quando una ubiquitina ligasi E3, il complesso promuovente l'anafase, anche detto ciclosoma

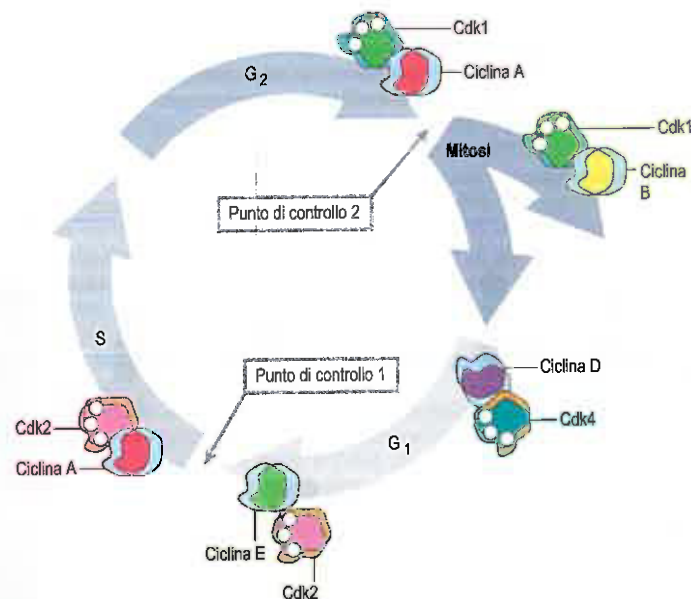


Fig. 1.13 Il ciclo cellulare consiste di un'interfase (fase G₁, fase S e fase G₂), seguita dalla mitosi. Il complesso ciclina D/Cdk4 si assembla all'inizio di G₁; il complesso ciclina E/Cdk2 si assembla verso la fine di G₁, quando la cellula si sta preparando ad attraversare il checkpoint 1 per l'inizio della sintesi del DNA (durante la fase S). Il complesso ciclina A/Cdk2 si assembla quando inizia la sintesi del DNA. Il completamento di G₂ è indicato dall'avvenuto assemblaggio del complesso ciclina A/Cdk1. Una cellula attraversa il checkpoint 2 per iniziare la mitosi quando si assembla il complesso ciclina B/Cdk1. Il complesso ciclina B/Cdk1 è degradato dal proteasoma 26S e un complesso assemblato ciclina D/Cdk4 indica l'inizio della fase G₁ del nuovo ciclo cellulare. Per i dettagli, si veda il testo. (Modificata da Kierszenbaum AL, Tres LL. *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology*. 3rd ed, Philadelphia: Elsevier, Saunders; 2011, con autorizzazione.)

(APC/C), contrassegna le cicline per la distruzione. Inoltre, l'APC/C induce la degradazione della ciclina mitotica B e la distruzione delle coesine, consentendo ai cromatidi fratelli di dividersi.

Nel ciclo cellulare vi sono importanti checkpoint (si veda Fig. 1.13). Il checkpoint 1 comporta il legame delle cicline G₁ con le loro rispettive Cdk per segnalare alla cellula di prepararsi alla sintesi di DNA. Il fattore promuovente la fase S (*S-phase Promoting Factor*, SPF; ciclina A legata alla Cdk2) entra nel nucleo per stimolare la sintesi del DNA. Il checkpoint 2 richiede che il fattore promuovente la fase M (ciclina mitotica B legata alla Cdk1 della fase M) stimoli l'assemblaggio del fuso mitotico, la rottura dell'involucro nucleare, l'arresto della trascrizione genica e la condensazione dei cromosomi.

Durante la metafase della mitosi, il fattore promuovente la fase M attiva l'APC/C che determina la distruzione delle coesine, i complessi proteici che mantengono uniti tra loro i cromatidi fratelli. Quindi, in anafase, i cromatidi separati si muovono ai poli opposti del fuso. Infine, le cicline B sono distrutte in seguito al loro legame con l'ubiquitina, che le espone alla distruzione a opera del proteasoma 26S. Con l'inizio della fase G₁, le cicline D, legate al Cdk4, iniziano la preparazione del nuovo ciclo cellulare.

Il checkpoint 2 agisce da controllo di qualità ritardando la progressione del ciclo cellulare quando il DNA è stato danneggiato da radiazioni o da mutageni chimici. Le cellule con difetti dei checkpoint, come la perdita della proteina p53 che rappresenta un importante fattore di controllo negativo della divisione cellulare in tutte le cellule, sono frequentemente coinvolte nello sviluppo di neoplasie maligne.

Un esempio è la sindrome di Li Fraumeni in cui il gene difettoso p53 determina un'elevata frequenza del cancro nei soggetti affetti. Nelle cellule, la proteina p53 si lega al DNA e stimola un altro gene a produrre la proteina p21 che interagisce con la Cdk2 per prevenire l'attività promotrice della fase S. Quando la p53 mutante non può più legarsi al DNA per stimolare la produzione di p21 volta a interrompere la sintesi del DNA, le cellule acquisiscono i caratteri propri delle cellule tumorali. Il gene p53 è un esempio di gene oncosoppressore. Per ulteriori approfondimenti sulle mutazioni di p53 e il cancro, si veda Muller e Vousden (2013).

Mitosi e meiosi

La mitosi è il processo che porta alla distribuzione di copie identiche del genoma della cellula parentale alle due cellule figlie somatiche. Nella meiosi, le divisioni immediatamente precedenti alla produzione finale dei gameti dimezzano il numero dei cromosomi al numero aploide, di modo che con la fecondazione venga ristabilito il numero diploide. La meiosi include inoltre una fase in cui si ha lo scambio di materiale genetico tra i due cromosomi omologhi. Ciò consente un riarrangiamento dei geni, il che significa che le cellule figlie differiscono dalla cellula parentale sia nell'esatta sequenza genica sia nel loro stato aploide. La mitosi e la meiosi sono simili sotto molti aspetti e si differenziano soprattutto per il comportamento dei cromosomi durante le fasi precoci della divisione cellulare. Nella meiosi si hanno due divisioni in successione, senza una fase S intermedia. La meiosi I è diversa dalla mitosi, mentre la meiosi II è più simile alla mitosi.

Mitosi

Durante la fase S dell'interfase del ciclo cellulare viene sintetizzato nuovo DNA. Questo significa che la quantità di DNA nelle cellule diploidi è raddoppiata e si ottiene una quantità tetraploide rispetto all'inizio della mitosi, sebbene il numero dei cromosomi sia ancora diploide. Durante la mitosi, questa quantità viene divisa tra le due cellule figlie, cosicché la quantità di DNA e il numero dei cromosomi sono diploidi in entrambe le cellule. I cambiamenti cellulari che permettono questa distribuzione sono convenzionalmente suddivisi in quattro fasi chiamate profase, metafase, anafase e telofase (Figg. 1.14 e 1.15).

Profase

Durante la profase, i filamenti di cromatina, che si sono molto distesi durante l'interfase, si accorciano, si ispessiscono e si evidenziano come cromosomi riconoscibili. Ogni cromosoma è formato dai cromatidi duplicati (i prodotti della replicazione del DNA) uniti a livello dei centromeri. Fuori dal nucleo, le due coppie di centrioli iniziano a separarsi e si muovono verso i poli opposti della cellula. Tra le due coppie vengono assemblati microtubuli paralleli per creare il fuso mitotico, mentre altri si irradiano a formare i microtubuli astrali, che vanno a formare i poli

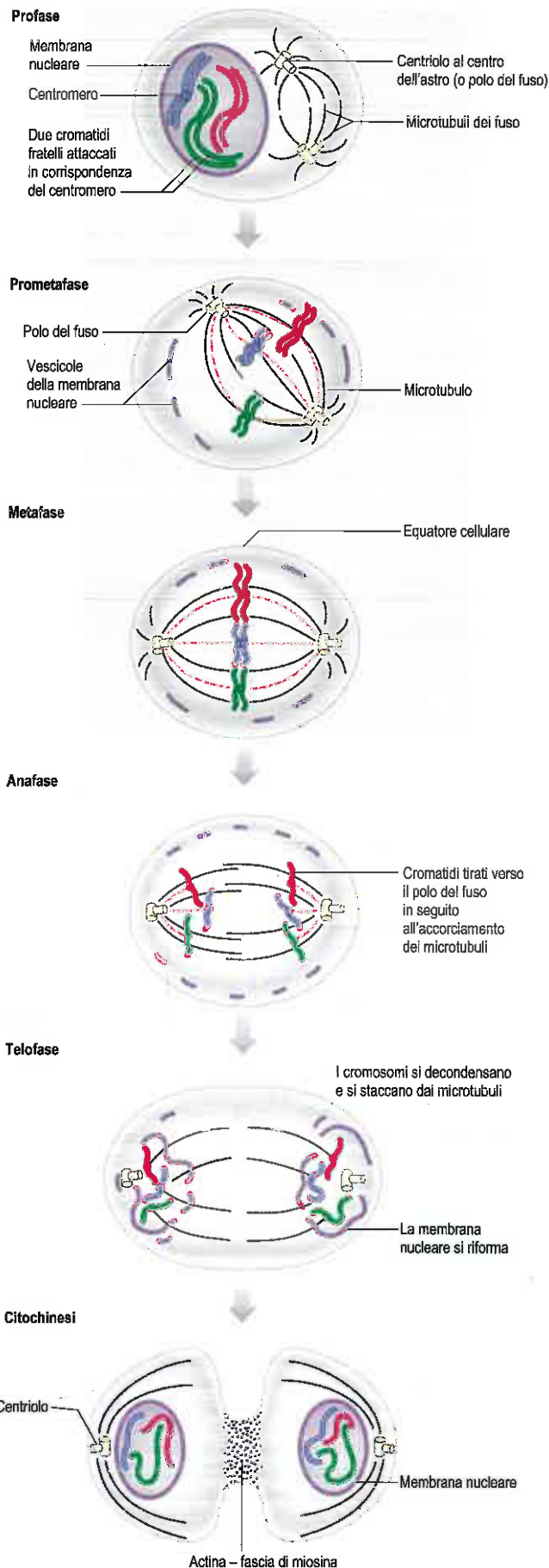


Fig. 1.14 Le fasi della mitosi, incluse la comparsa e la distribuzione dei cromosomi.

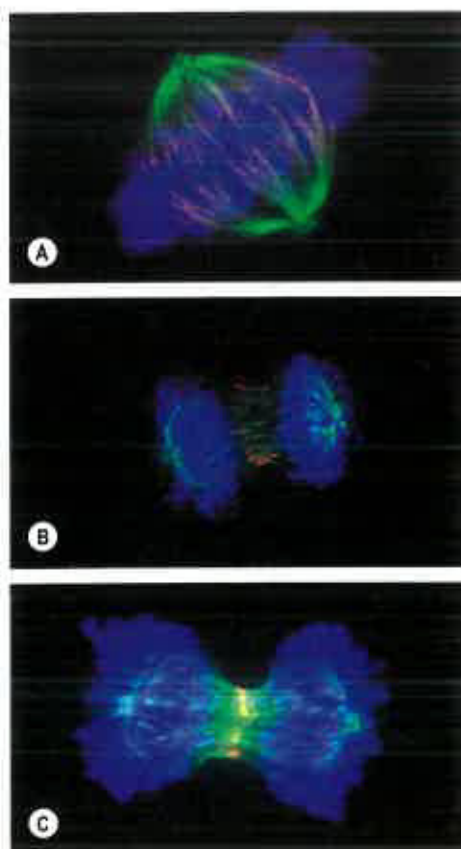


Fig. 1.15 immagini in immunofluorescenza degli stadi della mitosi in cellule di carcinoma umano in coltura. **A.** Metafase, con i microtubuli del fuso (verde), le proteine stabilizzanti i microtubuli (HURP; rosso) e il DNA cromosomico (blu). **B.** Anafase, con i microtubuli del fuso (verde), il fuso centrale (Aurora-B chinasi, rosso) e i cromosomi segregati (blu). **C.** Anafase tardiva, con i microtubuli del fuso (verde), il fuso centrale (Plk1 chinasi, rosso, che appare giallo dove co-localizza con le proteine del microtubulo) e i cromosomi segregati (blu). (Per gentile concessione del Dr. Herman Silljé, Max-Planck-Institute für Biochemie, Martinsried, Germany.)

del fuso o centro mitotico. A mano a mano che la profase prosegue, i nucleoli scompaiono e l'involucro nucleare si disintegra all'improvviso per rilasciare i cromosomi, un evento che segna la fine della profase.

Prometafase-metafase

Quando l'involucro nucleare scompare, i microtubuli del fuso si estendono nella regione centrale della cellula, attaccandosi ai cromosomi che di conseguenza si muovono verso l'equatore del fuso (prometafase). Il fuso è formato dai microtubuli del cinetocoro attaccati al cinetocoro, una struttura multiproteica assemblata in corrispondenza della regione centromerica del DNA, e dai microtubuli polari che non si legano ai cromosomi ma si sovrappongono tra loro al centro della cellula. Il raggruppamento dei cromosomi all'equatore del fuso è detto piastra metafase o equatoriale. I cromosomi, attaccati ai loro centromeri, sembrano essere disposti ad anello se osservati da entrambi i poli della cellula, oppure sembrano giacere con disposizione lineare attraverso questo piano se osservati da sopra. I movimenti citoplasmatici durante la tarda metafase portano a una distribuzione approssimativamente uguale dei mitocondri e delle altre strutture cellulari nella periferia cellulare.

Anafase

Alla fine della metafase ogni cromosoma consiste in una coppia di cromatidi fratelli attaccati ai poli opposti del fuso mediante fasci di microtubuli associati al cinetocoro. L'anafase inizia con il clivaggio proteolitico, a opera dell'enzima separasi, di subunità chiave formate da complessi proteici conosciuti come coesine. Questi tengono insieme i cromatidi fratelli replicati consentendo loro di resistere alla separazione anche quando esposti alle forze di trazione esercitate dai microtubuli. Il clivaggio proteolitico determina la perdita della coesione tra i cromatidi fratelli, che si muovono quindi verso i poli opposti del fuso a

mano a mano che i fasci di microtubuli attaccati ai cinetocori si accorciano e si muovono verso i poli. Al termine dell'anafase, i cromatidi fratelli sono raggruppati a entrambe le estremità della cellula, ed entrambi i gruppi sono in numero diploide. Inizia quindi un'invaginazione a livello dell'equatore della cellula che andrà approfondendosi durante la telofase come solco di scissione.

Telofase

Durante la telofase si riforma l'involucro nucleare, iniziando con l'associazione di vescicole costituite da membrane sulla superficie dei cromosomi. Più tardi, dopo che le vescicole si sono fuse e l'involucro nucleare si è completato, la cromatina cromosomica diviene meno addensata e si riformano i nucleoli. Contemporaneamente, la divisione del citoplasma, che in genere inizia nell'anafase precoce, continua finché non si separano le nuove cellule, ognuna con il proprio nucleo. Il fuso residuo a questo punto si dissolve. Mentre il solco di scissione è attivo, una banda o cintura periferica di actina e miosina compare nella zona di restringimento; la contrazione di questa banda è responsabile della formazione del solco.

Qualche volta si può avere un fallimento nella disgiunzione dei cromatidi, cosicché i cromatidi fratelli si portano allo stesso polo. Delle due nuove cellule, una sarà dotata di un numero maggiore l'altra di un numero minore di cromosomi rispetto al numero diploide. L'esposizione alle radiazioni ionizzanti favorisce la non-disgiunzione e può, mediante danno cromosomico, inibire completamente la mitosi. Un sintomo tipico dell'esposizione a radiazioni è l'incapacità degli epitelii a rapida moltiplicazione di rimpiazzare le proprie cellule, con conseguente ulcerazione della cute e delle mucose. La mitosi può essere interrotta anche da agenti chimici, in particolare vinblastina e paclitaxel (taxolo) e loro derivati. Questi composti provocano la disaggregazione dei microtubuli del fuso oppure interferiscono con le loro dinamiche per cui la mitosi si arresta in metafase.

Meiosi

Durante la meiosi si hanno due divisioni cellulari consecutive: meiosi I e II (Fig. 1.16). I dettagli di questo processo sono diversi, a livello cellulare, per le linee maschili e femminili.

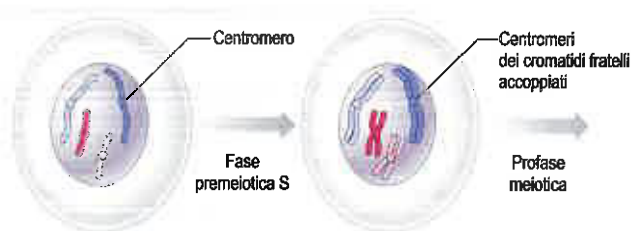
Meiosi I Profase I

La profase meiotica I è una fase lunga e complessa che differisce molto dalla profase mitotica ed è abitualmente suddivisa in cinque sottofasi, chiamate leptotene, zigotene, pachitene, diplotene e diacinesi. Vi sono tre aspetti caratteristici della profase meiotica maschile che non si osservano nella profase mitotica: l'appaiamento, o sinapsi, dei cromosomi omologhi di origine paterna e materna a formare strutture bivalenti; l'organizzazione dei nucleoli da parte dei bivalenti autosomici; e la sintesi significativa di RNA non ribosomiale a opera dei bivalenti autosomici (in contrasto con l'inattività trascrizionale della coppia cromosomica XY) (Tres 2005). Nella femmina, la profase meiotica I inizia durante la gonadogenesi fetale, si arresta allo stadio di diplotene e riprende con la pubertà. Nel maschio la meiosi inizia alla pubertà.

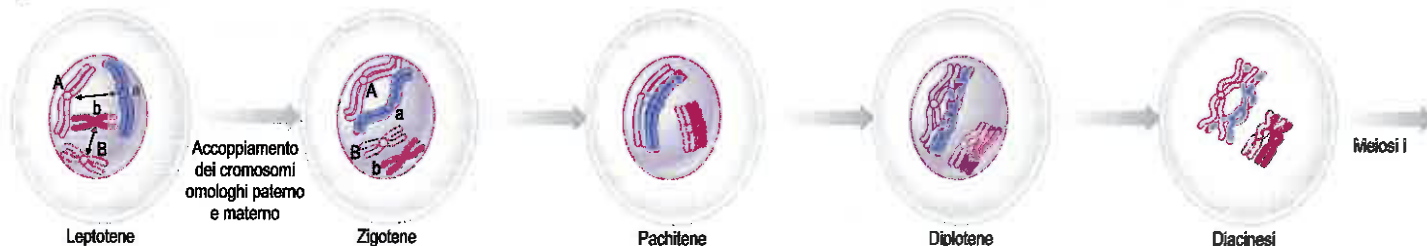
Stadio di leptotene Durante il leptotene, i cromosomi omologhi (le copie materna e paterna dello stesso cromosoma), replicati nella precedente fase S e ognuno dei quali consiste di cromatidi fratelli uniti a livello del centromero (si veda sopra), si dispongono nel nucleo uno vicino all'altro e inizia il processo di ricombinazione genica. Dal punto di vista citologico, i cromosomi iniziano ad addensarsi, apparendo come filamenti singoli che sono attaccati all'involucro nucleare mediante i loro telomeri. Spesso mostrano granulazioni caratteristiche per tutta la loro lunghezza.

Stadio di zigotene Durante lo zigotene, i cromosomi omologhi iniziano l'appaiamento o sinapsi, nel quale si associano strettamente fra loro. L'appaiamento può iniziare vicino ai telomeri, alla superficie interna della membrana nucleare, e durante questa fase i telomeri spesso si raggruppano da un lato del nucleo (uno stadio conosciuto con il nome di stadio del bouquet perché i cromosomi assomigliano a un mazzo di fiori). Le coppie di omologhi che si sono appaiate, dette anche bivalenti, sono legate insieme da un nastro tripartito, il complesso sinaptonemico, formato da due elementi densi laterali e da un elemento centrale lineare meno denso.

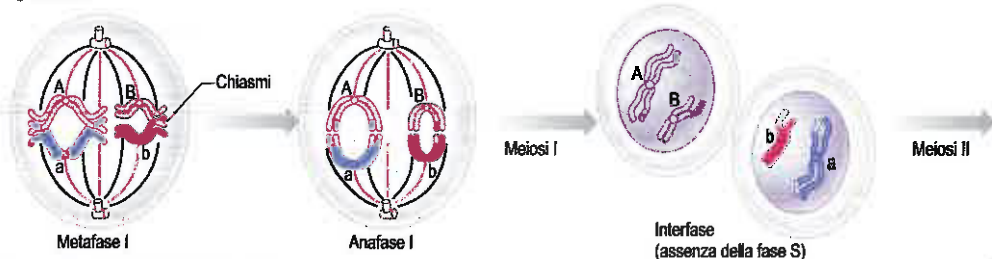
A Eventi che precedono la meiosi



B Profase meiotica



C Meiosi I



D Meiosi II

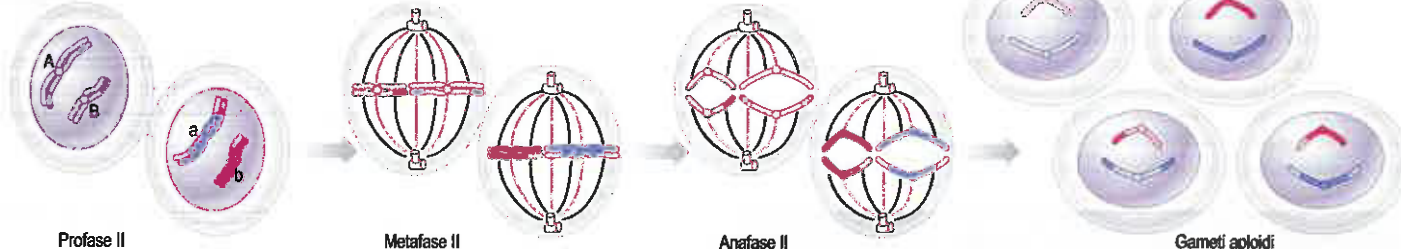


Fig. 1.16 Le fasi della meiosi, rappresentate mediante due coppie di omologhi materni e paterni (colori scuri e chiari). Sono evidenziati i cambiamenti del DNA e dei cromosomi complementari e lo scambio di informazioni genetiche tra gli omologhi.

Anche i cromosomi sessuali cominciano ad appaiarsi durante lo zigotene. Nei maschi, che hanno differenti cromosomi X e Y, l'appaiamento avviene in una regione della sequenza condivisa di DNA, conosciuta come regione pseudoautosomica. Il bivalente XY assume una particolare struttura addensata detta vescicola sessuale, che si associa successivamente durante lo stadio di pachitene a masse nucleolari migratorie che si formano nei bivalenti autosomici.

Il comportamento dei cromosomi nella meiosi è strettamente connesso con il processo di ricombinazione genica. Questa inizia durante il leptotene, quando i cromosomi omologhi dapprima si dispongono a distanza l'uno dall'altro. L'appaiamento o sinapsi stabilizzata dal complesso sinaptonemico facilita la ricombinazione, quando i siti di scambio genetico vengono trasformati in strutture specializzate conosciute come chiasmi. Questi sono siti di scambio (crossing over) topologici che tengono insieme i cromosomi omologhi.

Stadio di pachitene Quando le sinapsi sono complete per tutti i cromosomi, si dice che la cellula è entrata in pachitene. Ogni bivalente sembra una spessa struttura singola, ma in realtà si tratta di due coppie di cromatidi fratelli tenuti insieme dal complesso sinaptonemico. A questo punto, la ricombinazione genica tra due cromatidi, uno derivato dal padre e uno derivato dalla madre, è completata e i siti dove essa è avvenuta (di solito uno per ogni braccio cromosomico) appaiono come noduli di ricombinazione al centro del complesso sinaptonemico.

Stadio di diplotene Durante il diplotene, il complesso sinaptonemico si scompone e le coppie di cromosomi omologhi, ora molto accorciate, si separano tranne che nei punti dove è avvenuto lo scambio (chiasmi). Questo processo è detto disgiunzione. Tra ogni coppia di cromosomi omologhi si forma almeno un chiasma che scambia sequenze materne e paterni, ma ne sono stati osservati fino a cinque. Nelle ovaie, gli oociti primari entrano nel diplotene a partire dal quinto mese di vita intrauterina e rimangono in questo stadio fino al periodo che precede l'ovulazione (fino ai 50 anni di età).

Diacinesi La diacinesi è la prometafase della prima divisione meiotica. I cromosomi, ancora sotto forma di bivalenti, diventano ancora più corti e più spessi, si attaccano gradualmente al fuso mitotico e si allineano alla piastra metafase. Negli oociti, il fuso si forma senza i centrosomi. Dapprima i microtubuli si raggruppano e vengono stabilizzati vicino ai cromosomi, poi l'azione di alcune molecole motrici li ordina in un fuso bipolare. Sorprendentemente, questo fuso è un meccanismo di divisione cromosomica tanto efficace quanto quello delle cellule mitotiche provvisto di centrosomi ai due poli.

Metafase I

La metafase I assomiglia alla metafase mitotica, tranne per il fatto che i cromosomi attaccati ai microtubuli del fuso sono bivalenti e non singoli. Questi si dispongono in modo che le coppie di omologhi vadano

a occupare il piano equatoriale del fuso. I centromeri di ogni coppia di cromatidi fratelli funzionano come una singola unità, rivolgendosi verso un solo polo del fuso. I cromosomi omologhi sono trascinati verso i poli opposti del fuso, ma rimangono accoppiati tramite i chiasmi a livello della regione mediana del fuso. Errori nella segregazione dei cromosomi (conosciuti come non-disgiunzioni) portano alla produzione di una progenie aneuploide. La maggior parte degli embrioni umani aneuploidi non è vitale ed è questa la causa principale di perdita del feto (aborto spontaneo), in particolare durante il primo trimestre di gravidanza, nella specie umana. La forma più comune di progenie aneuploide vitale nell'uomo è la sindrome di Down (trisomia del cromosoma 21), che va incontro a un drammatico incremento con l'aumentare dell'età materna.

Anafase e telofase I

L'anafase I della meiosi inizia con la perdita della coesione tra i bracci di cromatidi fratelli, più di quanto accada nella mitosi. Poiché il posizionamento delle coppie di bivalenti è casuale, anche l'assortimento dei cromosomi materni e paterni in ogni nucleo in telofase è casuale. I centromeri fratelli, e quindi i cromatidi, non si separano durante l'anafase I.

Durante la meiosi I, la divisione del citoplasma avviene attraverso meccanismi specializzati. Nelle femmine, la divisione è molto asimmetrica, in quanto produce una cellula uovo e una piccola cellula conosciuta con il nome di corpuscolo polare. Nei maschi, il processo porta alla produzione di spermatociti che rimangono connessi per mezzo di piccoli ponti citoplasmatici.

Meiosi II

La meiosi II inizia dopo un breve intervallo durante il quale non si ha sintesi di DNA. I centromeri dei cromatidi fratelli rimangono accoppiati, ma ruotano cosicché ognuno si rivolge verso un polo opposto del fuso. L'inizio dell'anafase II è innescato dalla perdita della coesione tra i centromeri, come avviene nella mitosi. Questa seconda divisione è più simile alla mitosi, in quanto i cromatidi si separano durante l'anafase, ma, a differenza della mitosi, i cromatidi separati sono geneticamente diversi (sono il risultato della ricombinazione genica). A questo punto si verifica anche la divisione del citoplasma e, in questo modo, nel maschio, si ottengono quattro cellule aploidi, connesse tra loro mediante ponti citoplasmatici, come risultato delle meiosi I e II.

POLARIZZAZIONE DELLA CELLULA E DOMINI CELLULARI

Gli epiteli sono organizzati in lamine o in strutture ghiandolari con una composizione del microambiente con cui confinano molto diversa sui due lati. Le loro cellule trasferiscono attivamente macromolecole e ioni da una parte all'altra delle due superfici e presentano pertanto una polarizzazione sia strutturale sia funzionale. Le cellule polarizzate, soprattutto quelle degli epiteli, sono generalmente suddivise in domini che riflettono la polarizzazione delle funzioni che vengono svolte all'interno della cellula stessa. La superficie libera, ad esempio quella rivolta verso il lume dell'intestino o delle vie aeree, è la superficie apicale, e il citoplasma a essa adiacente costituisce il dominio apicale della cellula. Questa è la regione a livello della quale la cellula si interfaccia con uno specifico compartimento corporeo (o, nel caso dell'epidermide, con il mondo esterno). La superficie apicale è specializzata ad agire come una barriera, limitando il passaggio di sostanze da questo compartimento verso il resto del corpo. Specifiche componenti vengono selettivamente assorbite dal compartimento esterno o trasferite verso di esso mediante i processi attivi di trasporto attivo ed endocitosi, se lo spostamento avviene verso l'interno, oppure di esocitosi e secrezione, se questo avviene verso l'esterno. La superficie apicale è spesso ricoperta di piccole estroflessioni della superficie cellulare, dette microvilli, che aumentano l'area della superficie stessa e quindi migliorano soprattutto i processi di assorbimento.

La superficie della cellula opposta a quella apicale è la superficie basale, associata al dominio cellulare basolaterale. In un epitelo monostратificato, questa superficie è in contatto con la lamina basale. Le restanti superfici sono note con il nome di superfici cellulari laterali. In molti casi, le superfici laterali e quella basale svolgono funzioni simili, per cui il corrispondente dominio è detto dominio basolaterale. Le cel-

lule trasportano attivamente alcune sostanze, come le sostanze nutritive dal lume intestinale o le secrezioni endocrine, attraverso la loro superficie basale (o basolaterale) verso l'adiacente tessuto connettivo e i capillari presenti nella sua matrice.

I gas apolari disciolti (ossigeno e anidride carbonica) diffondono liberamente tra la cellula e il torrente ematico attraverso la superficie basolaterale. Le superfici apicale e basolaterale sono separate da stretti dispositivi di giunzione intercellulari, le giunzioni serrate, che impediscono il passaggio attraverso lo spazio tra cellule adiacenti anche di ioni di piccole dimensioni, mantenendo così le differenze esistenti tra gli ambienti che si trovano ai due lati dell'epitelio.

Proiezioni cellulari di superficie

Le superfici di molti diversi tipi cellulari presentano strutture specializzate che si proiettano oltre le superfici stesse. Queste proiezioni possono permettere il movimento della cellula stessa (flagelli) o dei fluidi attraverso la superficie apicale della cellula (ciglia), oppure possono aumentare l'area della superficie disponibile per l'assorbimento (microvilli). Anche le invaginazioni della membrana plasmatica basolaterale aumentano l'area per il trasporto attraverso questa superficie della cellula. Nella maggior parte delle cellule epiteliali che non si dividono, il corpo basale derivato dal centriolo dà origine a un ciglio primario non mobile che svolge un importante ruolo meccanosensitivo.

Ciglia e flagelli

Le ciglia e i flagelli sono estroflessioni della superficie cellulare, mobili e simili a capelli, che creano correnti nei fluidi circostanti, movimenti della cellula a cui sono attaccati, o entrambi. Vi sono due categorie di ciglia: ciglia singole primarie non mobili e ciglia multiple mobili. Le ciglia primarie sono immobili ma possono rilevare segnali fisici e chimici. Le ciglia mobili sono presenti in gran numero sul dominio epiteliale apicale del tratto respiratorio superiore e del dotto ooforo, e pulsano con un movimento simile a un'onda per indurre il movimento dei fluidi. Le ciglia possono essere presenti, in forma modificata, alle estremità dendritiche delle cellule recettoriali olfattive, delle cellule capellute vestibolari (chinociglia) e dei bastoncelli e dei coni fotorecettoriali della retina. I flagelli, aventi come funzione primaria la locomozione cellulare, si trovano in eucarioti unicellulari e negli spermatozoi, che posseggono ciascuno un flagello lungo 70 μm .

Un ciglio o un flagello è costituito da un fusto centrale (di 0,25 μm di diametro) che forma la maggior parte della sua lunghezza, una punta affusolata e un corpo basale alla sua base che si trova nel citoplasma della cellula (Fig. 1.17). Tranne che alla base, l'intera struttura ciliare è ricoperta dalla membrana plasmatica. La parte centrale del ciglio è l'assonema, un cilindro di nove coppie di microtubuli che circonda una coppia centrale di microtubuli (si veda Fig. 1.17). La ciliogenesi delle ciglia primarie e delle ciglia mobili comporta diversi passaggi intermedi distinti. Un corpo basale centriolo-derivato migra dal dominio cellulare apicale, e le coppie di microtubuli dell'assonema emergono dalla sua regione distale detta zona di transizione. L'allungamento continuo del ciglio richiede l'importazione e il trasporto intraciliare di dimeri di tubulina all'estremità distale, tramite le proteine motrici bidirezionali del complesso di trasporto intraflagellare.

La lunghezza costante delle ciglia è mantenuta dall'equilibrio tra il turnover della tubulina e l'aggiunta di nuovi dimeri di tubulina all'estremità del ciglio.

Molte strutture filamentose si associano all'insieme di 9+2 coppie di microtubuli dell'assonema nella porzione centrale del ciglio o flagello, ad esempio fibre dirette radialmente provenienti dalle coppie più esterne di microtubuli si dirigono all'interno verso la coppia centrale, circondati da una guaina interna (si veda Fig. 1.17). Le coppie più esterne di microtubuli presentano due file tangenziali di dineina, attaccate alla subfibra completa A della coppia (costituita da 13 protofilamenti), che si rivolgono alla subfibra incompleta B della coppia adiacente (costituita da 10-11 protofilamenti). Le coppie adiacenti sono anche collegate da sottili filamenti di nexina. Le tectine sono impalcature filamentose proteiche che si estendono lungo i microtubuli dell'assonema.

Nelle ciglia mobili, schiere di dineina con attività ATPasica causano il movimento delle coppie più esterne di microtubuli l'una dopo l'altra, che si traduce in un movimento di flessione su vasta scala. I microtubuli non modificano la propria lunghezza. I movimenti delle ciglia e dei flagelli sono in gran parte simili. Oltre all'assonema, i flagelli degli sperma-

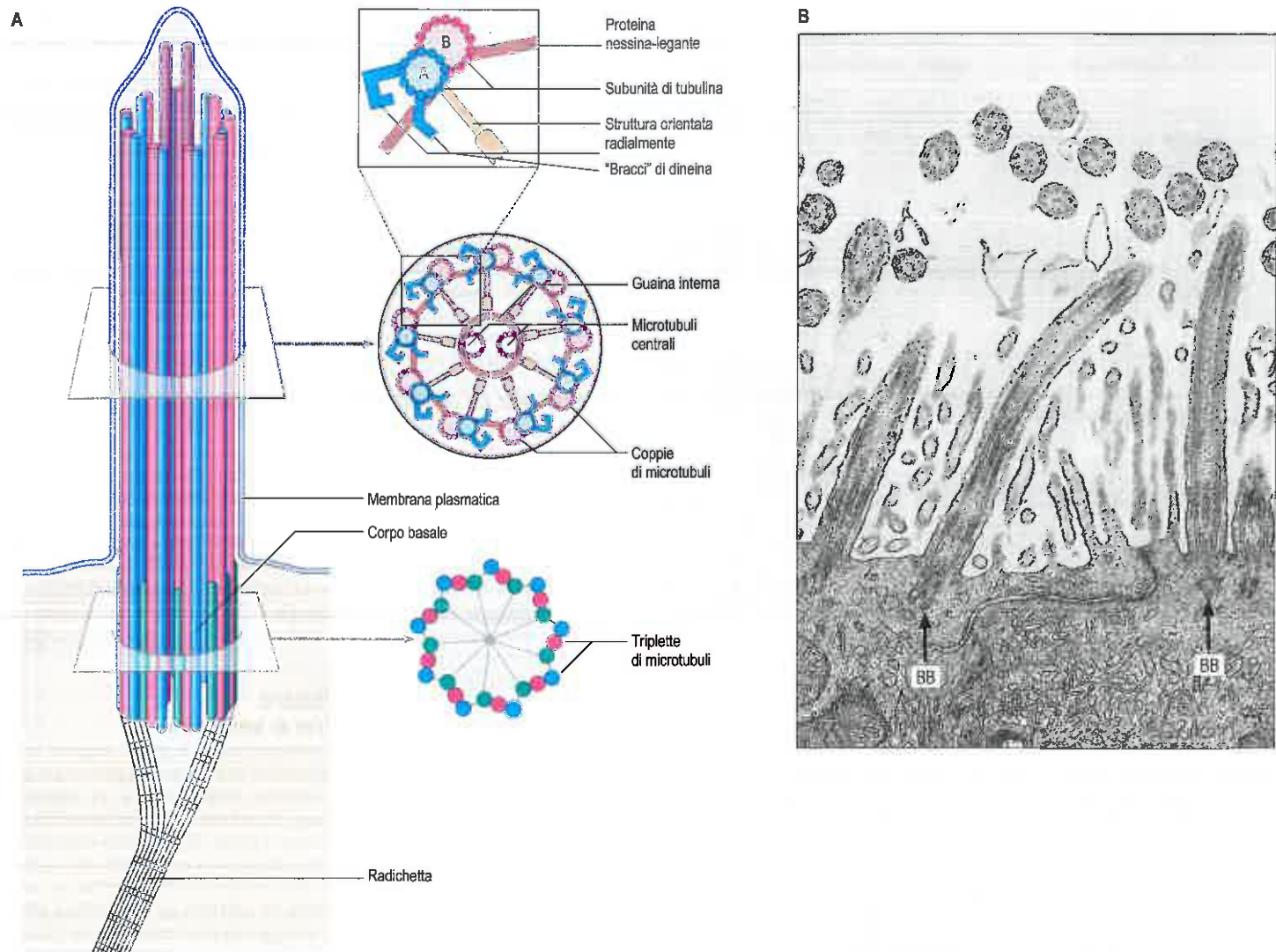


Fig. 1.17 A. Struttura di un ciglio rappresentata in sezione longitudinale (a sinistra) e trasversale (a destra). A e B sono le subfibre delle coppie periferiche di microtubuli (si veda il testo); il corpo basale è strutturalmente simile a un centriolo, ma con triplette di microtubuli. **B.** Regione apicale delle cellule epiteliali respiratorie, mostrante le parti prossimali di tre ciglia sezionate longitudinalmente, ancorate nel citoplasma mediante corpi basali (*Basal Bodies*, BB). Altre ciglia si proiettano fuori del piano di sezione e sono tagliate trasversalmente, presentando la disposizione "9+2" dei microtubuli. (B. Da Young B, Heath JW. *Wheater's Functional Histology*. 4th ed. Edinburgh: Elsevier, Churchill Livingstone; 2000, con autorizzazione.)

tozoi hanno delle dense fibre più esterne e una guaina fibrosa che circonda l'assonema. I flagelli si muovono con rapida ondulazione, che si sposta dall'estremità attaccata a quella libera. Negli spermatozoi dell'uomo vi è un'ulteriore componente elicoidale in questo movimento. Nelle ciglia, il movimento ritmico è planare ma asimmetrico. Nel movimento utile, il ciglio rimane rigido eccetto che alla base, dove si piega a produrre un movimento simile a quello dei remi. Segue un movimento riflesso durante il quale la curvatura si estende dalla base alla punta, riportando il ciglio alla sua posizione iniziale per il ciclo successivo. L'attività dei gruppi di ciglia, in genere, è coordinata, per cui la curvatura di uno di essi è seguita rapidamente dalla curvatura del successivo e così via, con la formazione di un moto ondoso protratto caratterizzato da sincronia metacronale (oscillazione sincronizzata chiamata onda metacronale).

Questi movimenti si verificano lungo la stessa direzione per essere efficaci. Il movimento delle ciglia è importante per l'eliminazione del muco dalle vie aeree, lo spostamento degli oociti lungo i dotti oofori e la circolazione del liquido cerebrospinale nei ventricoli cerebrali. Nel bottone embrionale in via di sviluppo, il flusso generato dalle ciglia è essenziale per la creazione dell'asimmetria viscerale sinistra-destra (schema di sviluppo). Le ciglia hanno anche una funzione sensitiva, determinata dalla presenza di proteine recettoriali e canali proteici sulla membrana ciliare. Le ciglia primarie nei dotti collettori del tubulo renale sentono il flusso urinario e regolano anche la morfogenesi duttale. Le ciglia sono importanti per la trasmissione dei segnali secondo un *hedgehog pathway*

(modalità a riccio), un meccanismo implicato nell'organizzazione dello schema corporeo, nell'organogenesi e nella genesi tumorale dei vertebrati. Per ulteriori approfondimenti sulla trasmissione dei segnali con *hedgehog pathway* e sulle ciglia primarie, si veda Briscoe e Thérond (2013).

Esiste un gruppo di patologie genetiche in cui le ciglia battono in modo non efficace o non battono del tutto, ad esempio nella sindrome delle ciglia immobili di Kartagener. Le ciglia colpite presentano disfunzioni o assenza delle braccia di dineina. I maschi sono tipicamente sterili per la mancanza di motilità degli spermatozoi e il 50% presenta il tubo digerente disposto in modo speculare rispetto alla norma (*situs inversus*), ciò è dovuto al fatto che esso ruota in direzione opposta durante le fasi precoci dello sviluppo. I difetti di motilità delle ciglia alterano la clearance del muco nelle vie aeree, comportando sinusite cronica e bronchiectasie. I difetti sensitivi delle ciglia comportano sindrome del rene policistico, anosmia e degenerazione retinica.

Microvilli

I microvilli sono estroflessioni digitiformi della superficie cellulare, in genere aventi un diametro di 0,1 μm e una lunghezza fino a 2 μm (Fig. 1.18).

Sono ricoperti dalla membrana plasmatica e sostenuti internamente da fasci strettamente impacchettati di filamenti di actina legati fra loro dalle proteine che raggruppano in fasci l'actina, la fascina e la fimbrina. Altri ponti formati da miosina I e calmodulina connettono i fasci di fila-

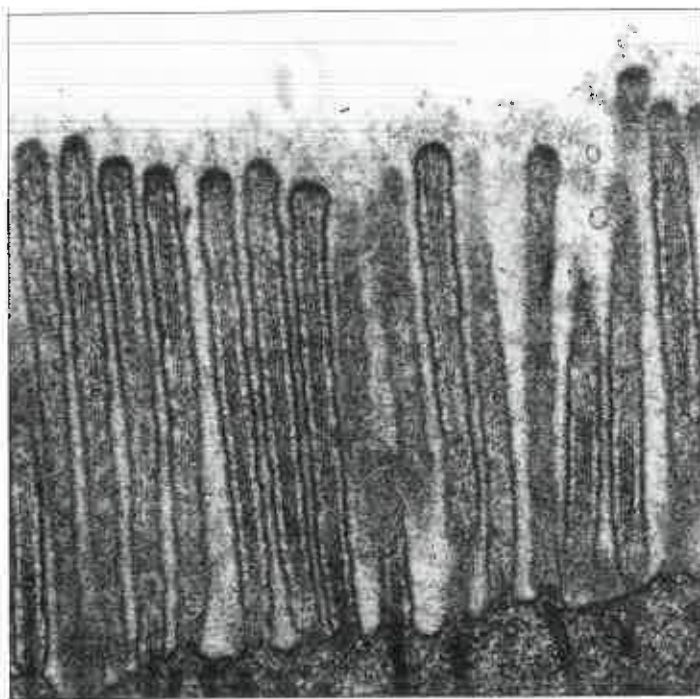


Fig. 1.18 Microvilli sezionati longitudinalmente nell'orletto a spazzola di una cellula intestinale assorbente in un campione biotico del duodeno umano. I filamenti di actina riempiono le parti centrali dei villi e si inseriscono nel citoplasma apicale. Un evidente glicocalice (formato dai domini extracellulari delle glicoproteine della membrana plasmatica) appare come un rivestimento disomogeneo sulle estremità dei microvilli e tra i microvilli stessi; esso comprende enzimi implicati nella fase finale della digestione. (Per gentile concessione del Dr. Bart Wagner, Histopathology Department, Sheffield Teaching Hospitals, UK.)

menti alla membrana plasmatica. All'apice di ogni microvillo, le estremità libere di ogni microfilamento sono inserite in una massa densa che include la proteina villina. I fasci di filamenti di actina dei microvilli sono inseriti nel citoplasma apicale in un reticolo di filamenti di actina che corrono in senso trasversale e che sono stabilizzati dalla spettina a formare una trama terminale, sotto la quale si trovano i filamenti intermedi di cheratina. La trama è ancorata lateralmente alle giunzioni serrate (*tight junction*) e alla *zonula adherens* del complesso di giunzioni della porzione apicale dell'epitelio. La miosina II e la tropomiosina sono presenti anche nella trama terminale, il che può spiegarne l'attività contrattile.

I microvilli incrementano notevolmente l'area della superficie cellulare (fino a 40 volte), in particolare a livello dei siti di assorbimento attivo. Nell'intestino tenue, essi possiedono un rivestimento cellulare molto spesso o glicocalice, che riflette la presenza di glicoproteine integrali di membrana, tra cui gli enzimi connessi alla digestione e all'assorbimento. Anche i microvilli irregolari, detti filopodi, si ritrovano sulla superficie di molti tipi cellulari, in particolare dei macrofagi liberi e dei fibroblasti, dove possono essere associati alla fagocitosi e alla motilità cellulare. Per ulteriori approfondimenti sul citoscheletro dei microvilli, si veda Brown e McKnight (2010).

I microvilli lunghi e regolari sono detti stereociglia, un termine improprio, in quanto non sono mobili e sono privi di microtubuli. Una denominazione appropriata è stereovilli. Essi si trovano sulle cellule recettoriali cocleari e vestibolari, dove agiscono come trasduttori di stimoli sensoriali, nonché nell'epitelio assorbente dell'epididimo.

Giunzioni intercellulari

La regione basolaterale della membrana plasmatica delle cellule epiteliali stabilisce rapporti giunzionali con le cellule adiacenti e con le componenti strutturali della matrice extracellulare. Le giunzioni intercellulari sono resistenti e dinamiche e prevengono la dissociazione dei tessuti nei loro componenti cellulari. Negli adulti, l'epidermide si oppone alle forze deformanti tramite l'interazione di due componenti delle giunzioni intercellulari, il citoscheletro giunzionale e le molecole di adesione cellulare (Fig. 1.19). La determinazione e il mantenimento della polarità cellu-

lare in uno strato epiteliale, dipende da due strati apicali circolari, le giunzioni serrate e le *zonulae adherentes*, che decorrono parallelamente tra loro e si associano alla F-actina. Questi due strati controllano la permeabilità epiteliale e determinano la polarità delle cellule epiteliali. Il dominio cellulare apicale si trova sopra questi due strati, mentre il dominio cellulare basolaterale si trova sotto. I desmosomi (*maculae adherentes*), rappresentano una terza classe di meccanismi di adesione intercellulare di tipo spot-simile. Contrariamente alle giunzioni serrate e alle *zonulae adherentes*, i desmosomi non formano fasce, legandosi invece ai filamenti intermedi. Gli emidesmosomi, che ancorano le cellule epiteliali alla lamina basale, si legano anch'essi ai filamenti intermedi. Le *gap junction* sono peculiari: esse consentono una connessione diretta tra cellule adiacenti e non si legano al citoscheletro. Saranno dapprima considerati gli aspetti molecolari delle molecole di adesione cellulare, facendo riferimento successivamente al citoscheletro giunzionale per definire gli aspetti specifici strutturali e molecolari delle diverse giunzioni intercellulari.

Molecole di adesione cellulare

Le molecole di adesione cellulare sono glicoproteine, transmembrana o ancorate alla membrana, che formano dei ponti nello spazio intercellulare, a partenza dalle membrane, per creare dei punti di adesione. Esistono numerosi sottogruppi molecolari che possono essere distinti innanzitutto in base alla loro dipendenza o meno dal calcio per la loro funzione. Le molecole di adesione cellulare calcio-dipendenti comprendono le caderine e le selectine. Le molecole di adesione calcio-indipendenti comprendono la superfamiglia simil-immunoglobulinica delle molecole di adesione cellulare (Ig-CAM) formata a sua volta da nectine e integrine, le sole molecole di adesione cellulare che constano di due subunità (subunità α e β).

Molecole di adesione cellulare calcio-dipendenti: caderine e selectine

Le caderine sono glicoproteine transmembrana a passo singolo con cinque domini esterni altamente glicosilati che legano il calcio e un dominio intracellulare che lega la catenina citoplasmatica. Le catenine sono proteine intracellulari che legano le caderine alla F-actina nella *zonula adherens* organizzata circolarmente a fascia. Il segmento extracellulare delle caderine partecipa alle *trans*-interazioni omofile (tra cellule uguali) Ca^{2+} -dipendenti in cui una molecola di caderina su una cellula si lega a una molecola identica di caderina su una cellula adiacente. Dopo il legame, le caderine si raggruppano lateralmente (*cis*-interazione) alle giunzioni intercellulari, a formare una struttura simile a una cerniera che rende stabile la giunzione serrata tra le cellule.

Diversi tipi cellulari possiedono differenti proteine che appartengono alla famiglia delle caderine, ad esempio le caderine N nel tessuto nervoso, le caderine E negli epitelii, le caderine P nella placenta. Altri due membri della famiglia delle caderine sono le desmogleine e le desmocolline. Le caderine sono presenti nella *macula adherens* e nei desmosomi, ma non nelle giunzioni serrate, né negli emidesmosomi (si veda oltre). Le alterazioni dell'espressione delle caderine nell'epidermide determinano condizioni patologiche come bolle e ulcerazioni. Per ulteriori approfondimenti sulle caderine e sul citoscheletro loro associato, si veda Brieher e Yap (2013).

Analogamente alle caderine, le selectine sono Ca^{2+} -dipendenti. Contrariamente alle caderine, tuttavia, le selectine non stabiliscono *trans*-interazioni omofile. Esse, invece, si legano a carboidrati e appartengono al gruppo delle lectine. Ciascuna selectina ha un dominio extracellulare per il riconoscimento dei carboidrati (*Carbohydrate Recognition Domain*, CRD), con affinità di legame per un oligosaccaride specifico legato a una proteina o a un lipide. La configurazione molecolare e l'affinità di legame del CRD alle porzioni glucidiche è Ca^{2+} -dipendente. Le selectine partecipano alla distribuzione (*homing*) dei leucociti circolanti nei tessuti tramite la fuoriuscita dai vasi attraverso l'endotelio. Per ulteriori approfondimenti circa il significato e il meccanismo del rientro in sede (*homing*), si veda Girard et al. (2012).

I tre principali tipi di selectina comprendono L-selectina (per i linfociti), E-selectina (per le cellule endoteliali) e P-selectina (per le piastrine).

Molecole di adesione cellulare calcio-indipendenti: Ig-CAM, nectine e integrine

Le Ig-CAM sono glicoproteine della superficie cellulare con un dominio extracellulare caratterizzato da un numero variabile di anse simil-immunoglobuliniche. La maggior parte delle Ig-CAM ha un dominio

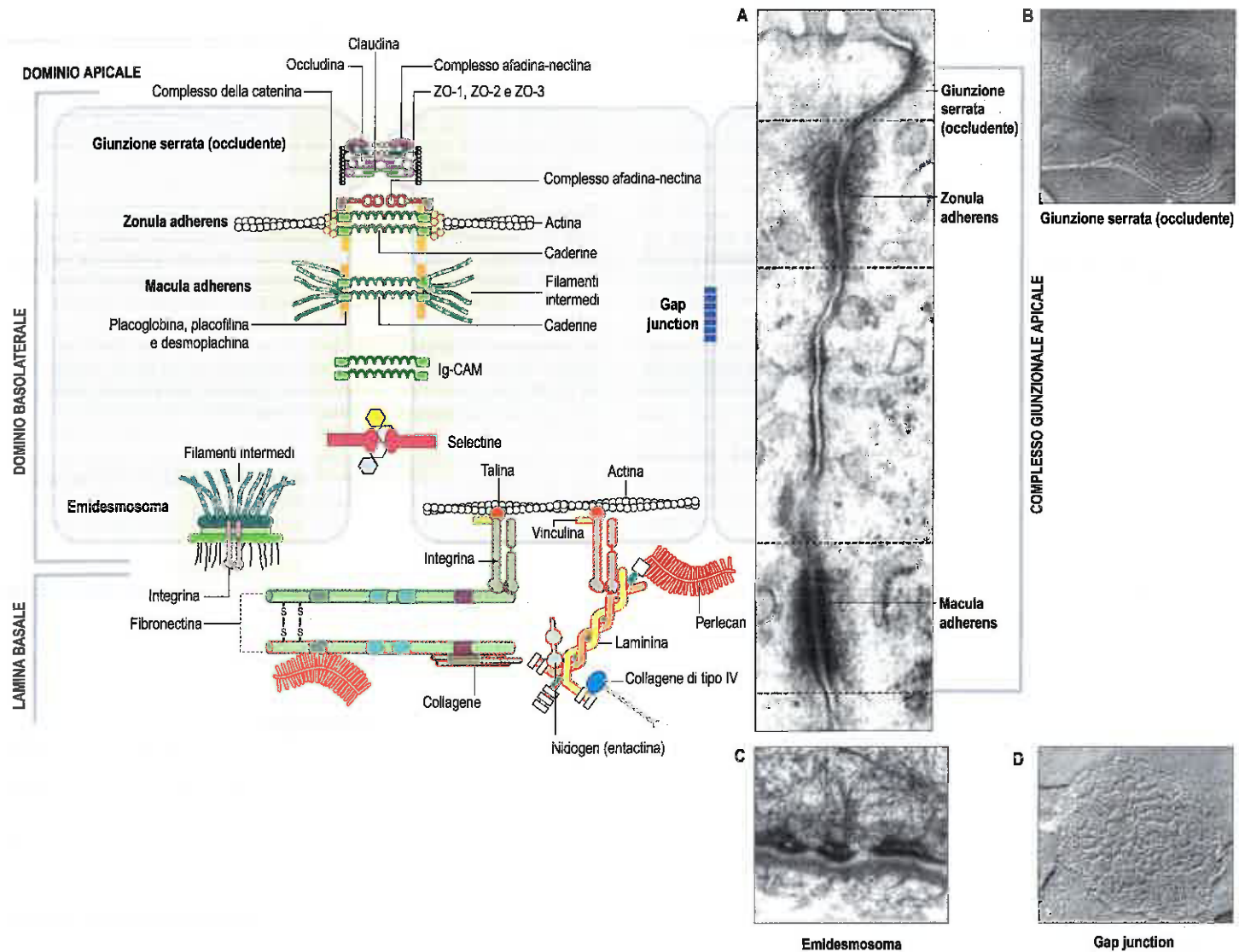


Fig. 1.19 Giunzioni intercellulari: il complesso giunzionale apicale e altre specializzazioni giunzionali, con indicazione delle componenti proteiche di ciascuna giunzione e della lamina basale. Una rete anastomotica di contatti tra membrane cellulari adiacenti forma una giunzione serrata occludente. La membrana plasmatica basale è ancorata alla lamina basale in corrispondenza di un emidesmosoma. In una *gap junction*, numerosi canali (pori facenti parte del connesone) sono raggruppati a formare una regione giunzionale simile a una placca tra membrane plasmatiche adiacenti. (A e C sono microfotografie elettroniche a trasmissione; B e D sono preparati con la tecnica del *freeze fracture*). **A.** Un complesso giunzionale apicale. **B.** Una giunzione serrata. **C.** Un emidesmosoma. **D.** Una *gap junction*. (B. Per gentile concessione del Dr. Andrew Kent, King's College London. D. Per gentile concessione del Prof. Dieter Hüsler, University of Stuttgart. A,C. Da tessuto umano, per gentile concessione del Dr. Bart Wagner, Histopathology Department, Sheffield Teaching Hospitals, UK. Diagramma modificato da Kierszenbaum AL, Tres LL. *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier, Saunders; 2011.)

transmembrana; altre aderiscono alla superficie cellulare mediante un sistema di ancoraggio rappresentato dal glicosilfosfatidil inositolo (GPI). Come le caderine, le Ig-CAM stabiliscono interazioni omofiliiche contribuendo all'adesione cellula-cellula, sebbene con modalità Ca^{2+} -indipendenti. L'estremità citoplasmatica delle Ig-CAM interagisce anche con componenti del citoscheletro come F-actina, anchirine e spectrina. Le Ig-CAM possono legare direttamente o indirettamente recettori per fattori di crescita e controllarne l'internalizzazione.

Diversi tipi sono espressi nei diversi tessuti. Le molecole di adesione delle cellule neurali (N-CAM) si ritrovano su vari tipi cellulari ma sono espresse soprattutto da cellule neurali. Le molecole di adesione intercellulare (ICAM) sono espresse sulle cellule endoteliali dei vasi.

Il legame della molecola di adesione cellulare è prevalentemente omofilo, sebbene talora di tipo eterofilo, come ad esempio nel caso della molecola di adesione intercellulare vascolare (VCAM), che può legarsi alle integrine.

Le nectine e le molecole nectino-simili (*Nectin-like molecules*, Necl) sono membri della superfamiglia delle Ig-CAM (per ulteriori approfondimenti sulle nectine e sulle Necl, si veda Takai et al. 2008). Esse

hanno un dominio extracellulare con tre anse immunoglobuline-simili, un segmento transmembrana e una coda citoplasmatica. Le nectine e le Necl comprendono, rispettivamente, quattro e cinque membri. Questi sono presenti nelle giunzioni serrate a fascia e nella *zonula adherens*.

Il complesso nectina-afadina inizia la formazione di una *zonula adherens* e, dopo che sono avvenuti i contatti cellula-cellula tra cellule adiacenti, vengono reclutate le caderine in questi siti di contatto. L'afadina e l' α -catenina interagiscono tra loro e anche con la F-actina attraverso proteine adattatrici.

Le integrine mediano le interazioni cellula-matrice extracellulare e cellula-cellula, e integrano segnali extracellulari con il citoscheletro e con vie cellulari di trasmissione dei segnali. Le integrine, potendo essere attivate da proteine che si legano ai loro domini extra- o intracellulari, possono agire in modo bidirezionale, trasmettendo informazioni dall'esterno all'interno della cellula (segnali provenienti dall'ambiente extracellulare), e dall'interno all'esterno della cellula (segnali provenienti dall'ambiente intracellulare). La famiglia delle integrine comprende subunità α e subunità β che formano eterodimeri transmem-

brana. La sequenza aminoacidica arginina-glicina-acido aspartico, o sequenza RGD, sui ligandi bersaglio (come fibronectina, laminina e altre proteine della matrice extracellulare), ha affinità di legame per il sito legante posizionato all'estremità extracellulare delle integrine. Per ulteriori approfondimenti sulle integrine e sulle proprietà dei loro ligandi, si veda Barczyk et al. (2010).

La proteina legante l'actina denominata talina, si lega al dominio citoplasmatico della subunità β dell'integrina e attiva le integrine. La vinculina interagisce con la talina e l' α -actinina creando ponti trasversali tra due filamenti di actina. Le kindline, così denominate in seguito alla mutazione genica che si ha nella sindrome di Kindler, una malattia cutanea bollosa, interagiscono con la talina attivando le integrine.

Le mutazioni geniche delle integrine o di regolatori delle integrine sono state associate con la tromboastenia di Glanzmann (causata da mutazioni della subunità integrinica $\beta 3$), con l'immunodeficienza da disturbi di adesione leucocitaria tipi I e III (determinati, rispettivamente, da mutazioni a carico della subunità integrinica $\beta 2$ a e della kindlina 3) e con malattie cutanee (causate da mutazioni a carico della kindlina 1 e delle subunità integriniche $\alpha 2$, $\alpha 6$ e $\beta 3$). Le integrine sono essenziali nel processo di *homing*, che segue alla fase della selectina, e sono anche implicate nella progressione tumorale e nella diffusione metastatica.

Giunzioni intercellulari specializzate

Le giunzioni intercellulari specializzate rappresentano il carattere distintivo di tutti i tessuti epiteliali. Ne esistono due categorie principali: le giunzioni simmetriche e le giunzioni asimmetriche. Le giunzioni simmetriche possono essere suddivise in tre tipi: giunzioni serrate (anche note come giunzioni occludenti o *zonulae occludentes*); giunzioni aderenti (o di ancoraggio) (che comprendono *zonulae adherentes* o desmosomi a fascia [*belt desmosomes*], e *maculae adherentes* o desmosomi a macchia [*spot desmosomes*]); e giunzioni comunicanti, rappresentate dalla *gap junction*. Le giunzioni serrate e le giunzioni aderenti sono componenti del complesso giunzionale apicale. Gli emidesmosomi sono giunzioni asimmetriche (si veda Fig. 1.19).

Giunzioni serrate (giunzioni occludenti, *zonulae occludentes*)

Le giunzioni serrate sono la componente più apicale del complesso giunzionale apicale. Le funzioni principali delle giunzioni serrate sono la regolazione della permeabilità paracellulare dello strato epiteliale e la formazione di una barriera alla diffusione intramembrana apicobasolaterale, il carattere distintivo della polarità della cellula epiteliale. Le giunzioni serrate formano una fascia continua (*zonula*) intorno al perimetro cellulare, in prossimità del dominio apicale delle cellule epiteliali e sono connesse all'actina del citoscheletro. In corrispondenza delle giunzioni serrate, le membrane cellulari delle cellule adiacenti rimangono in stretto contatto, per cui lo spazio tra esse è annullato. L'osservazione con il microscopio elettronico di preparati ottenuti con la tecnica del *freeze fracture*, evidenzia che il contatto tra queste membrane corrisponde a filamenti proteici ramificati e anastomotici ad azione sigillante, situati sulla superficie P (protoplasmatica) del doppio strato lipidico (Fig. 1.19A,B). Una giunzione serrata consta di numerose proteine: occludine e claudine, membri della famiglia delle proteine tetraspanine, dotate di quattro domini transmembrana, due anse e due code citoplasmatiche (occludine e tetraspanine sono le molecole utilizzate per la formazione dei filamenti ramificati e anastomotici che si osservano nei preparati ottenuti con la tecnica del *freeze fracture*); il complesso afadina-nectina e le molecole di adesione giunzionale (*Junctional Adhesion Molecules*, JAM), che formano ciascuna *cis*-omodimeri e che interagiscono tra loro tramite i loro domini extracellulari formando *trans*-omodimeri (le nectine e le JAM sono membri della superfamiglia delle immunoglobuline e la componente afadina del complesso afadina-nectina interagisce con la F-actina); e le proteine della *zonula occludens* citoplasmatica 1, 2 e 3 (ZO-1, ZO-2 e ZO-3). La proteina ZO-1 si associa all'afadina e al dominio intracellulare delle JAM. Tutte e tre le proteine ZO facilitano l'interazione reciproca di occludine, claudine e JAM con la F-actina. I difetti della permeabilità paracellulare al magnesio e del suo riassorbimento renale si verificano in caso di mutazioni a carico della claudina 16 e della claudina 19 (perdita renale del magnesio). Per ulteriori approfondimenti sulle claudine, si veda Escudero-Esparza et al. (2011). Per ulteriori approfondimenti sulle JAM, si veda Bazzoni (2003).

Giunzioni aderenti

Contrariamente alle giunzioni serrate, le *zonulae adherentes* e le *maculae adherentes* sono caratterizzate dalla presenza, lungo i lati citoplasmatici della membrana cellulare delle cellule epiteliali adiacenti, di placche dense simmetriche, connesse tra loro, attraverso gli spazi intercellulari, tramite le caderine. Esse differiscono in quanto la F-actina si associa alle placche delle *zonulae adherentes* e i filamenti intermedi si connettono alle placche delle *maculae adherentes*.

Zonula adherens (desmosoma a fascia, *belt desmosome*)

Una *zonula adherens* è una zona di adesione continua, simile a una fascia, parallela e situata proprio alla base di una giunzione serrata, nonché disposta tutto intorno al perimetro apicale delle cellule epiteliali. Le molecole di adesione cellulare Ca^{2+} -dipendenti (membri delle famiglie caderiniche della desmogleina e della desmocollina) sono le componenti fondamentali di una *zonula adherens*. Oltre al complesso caderina-catenina, una *zonula adherens* ospita anche il complesso afadina-nectina. Una componente specifica della *zonula adherens* è una placca citoplasmatica densa, adesa al lato citoplasmatico della membrana cellulare. Essa è formata dalle proteine desmoplachina, placofilina e placoglobina (quest'ultima nota anche come γ -catenina). Una placca simile è presente nella *macula adherens* o desmosoma a macchia, *spot desmosome* (si veda oltre).

Fascia adherens

Una *fascia adherens* è simile a una *zonula adherens*, ma è meno estesa e forma una striscia o una placca di adesione, ad esempio tra le cellule muscolari lisce, nei dischi intercalari delle cellule muscolari cardiache, e tra cellule gliali e neuroni. Le giunzioni coinvolgono caderine legate indirettamente a filamenti di actina sul lato interno della membrana.

Desmosomi (*maculae adherentes*)

I desmosomi sono piccole aree di connessione intercellulare particolarmente forte, a forma di placca. Nelle cellule epiteliali possono essere localizzati sotto giunzioni serrate e *zonulae adherentes* a fascia, formando insieme a queste il complesso giunzionale apicale (si veda Fig. 1.19A). Lo spazio intercellulare misura circa 25 nm; è riempito di materiale filamentoso elettrondenso (le caderine intercellulari), disposto trasversalmente rispetto allo spazio stesso, ed è anche caratterizzato da una serie di bande densamente colorate (le placche citoplasmatiche dense) che decorrono parallelamente alle superfici cellulari. L'adesione è mediata da caderine Ca^{2+} -dipendenti, desmogleine e desmocolline. All'interno delle cellule, su ciascun lato, ogni placca citoplasmatica densa si trova sotto la membrana cellulare ed è formata dalle proteine placofilina, desmoplachina e placoglobina (γ -catenina), nelle quali sono inserite le estremità dei filamenti intermedi. Il tipo di filamenti intermedi dipende dal tipo cellulare, ad esempio le cheratine si osservano negli epitelii e i filamenti di desmina nelle fibre muscolari cardiache. I desmosomi formano punti di legame forte, simili a saldature, fra cellule sottoposte a stress meccanici, ad esempio nello strato spinoso dell'epidermide, dove infatti i desmosomi sono estremamente grandi e numerosi.

Emidesmosomi

Gli emidesmosomi sono giunzioni aderenti asimmetriche che si trovano tra il versante basale delle cellule epiteliali e la lamina basale a esso associata. Quest'ultima è una componente della membrana basale e contiene laminina, un ligando dell'integrina. L'altra componente della membrana basale è la lamina reticolare, uno strato contenente collagene prodotto dai fibroblasti e fibronectina, un altro ligando dell'integrina. Gli emidesmosomi assomigliano a un desmosoma monolateralizzato, ancorato da un lato alla membrana cellulare e dall'altro alla lamina basale e alle fibrille collagene adiacenti (Fig. 1.19C). La placca ha proteine distinte che non si osservano nelle placche della *zonula adherens* o della *macula adherens*: antigene 1 del pemfigoide bolloso (*Bullous Pemphigoid AntiGen 1*, BPAG1), un membro della famiglia delle plachine, e antigene 2 del pemfigoide bolloso (*Bullous Pemphigoid AntiGen 2*, BPAG2), che possiede un dominio extracellulare di collagene. BPAG1 e BPAG2 sono stati inizialmente osservati in pazienti con pemfigoide bolloso, una malattia bollosa autoimmune. Sul versante citoplasmatico della placca densa vi è una piastra meno densa in cui sono inseriti filamenti di cheratina, che qui interagiscono con la proteina plectina asso-

ciata all'integrina $\alpha 6 \beta 4$. Gli emidesmosomi utilizzano integrine e filamenti di ancoraggio (laminina-5) come molecole di adesione ancorate alla lamina basale, mentre i desmosomi utilizzano le caderine.

Placche di adesione focale

Strutture di adesione meno finemente strutturate, con organizzazioni simili, si osservano tra molti altri tipi cellulari e la matrice circostante, ad esempio tra cellule muscolari lisce e le fibrille della matrice e tra le estremità delle cellule muscolari scheletriche e le fibre tendinee. Le più piccole, le adesioni puntiformi, assomigliano a placche focali di adesione, che sono aree locali di adesione tra cellule e matrice extracellulare. Esse sono localizzate tipicamente alle estremità dei fasci di actina o in loro prossimità (fibre di stress), ancorate tramite proteine intermedie ai domini citoplasmatici delle integrine. A loro volta, queste sono attaccate, in corrispondenza delle loro estremità esterne, al collagene o ad altre strutture filamentose della matrice extracellulare. Le placche, in genere, hanno vita breve; la loro formazione e la loro conseguente distruzione rappresentano un aspetto della motilità delle cellule migranti. Per ulteriori approfondimenti sulle adesioni focali, si veda Geiger et al. (2009).

Gap junction (giunzioni comunicanti)

Le *gap junction* assomigliano, in sezione trasversale, alle giunzioni serrate, ma i due doppi strati lipidici opposti sono separati da uno spazio appa- rente di 3 nm, attraversato a ponte da un gruppo di canali transmembrana (i connessioni). Ciascun connesone è formato da un anello di sei proteine dette connesine, le cui superfici esterne incontrano quelle delle cellule adiacenti nella zona centrale. Un piccolo poro centrale connette una cellula a quella vicina (Fig. 1.19D). Insieme più ampi di molte migliaia di canali sono spesso organizzati in schiere esagonali. Le *gap junction* si ritrovano tra numerose cellule, tra cui epatociti e cardiomiociti.

INVECCHIAMENTO, SENESCENZA CELLULARE, CANCRO E APOPTOSI

L'invecchiamento è un aspetto universale degli organismi viventi, definito come un declino graduale nel tempo delle funzioni cellulari e tissutali che spesso, ma non sempre, riduce la longevità di un individuo. I caratteri distintivi dell'invecchiamento sono presentati nella rassegna di López-Otín et al. (2013).

La senescenza cellulare è definita come un arresto irreversibile della proliferazione cellulare quando le cellule presentano un danno nel DNA telomero e a una riduzione dei segnali mitogeni. Contrariamente alle cellule arrestate in modo reversibile nello stato di quiescenza G_0 del ciclo cellulare, l'arresto della crescita proprio della senescenza è irreversibile; le cellule in questa condizione non possono essere stimulate a proliferare da stimoli noti e non possono essere indotte a rientrare nel ciclo cellulare con meccanismi fisiologici. Per ulteriori approfondimenti su senescenza e ciclo cellulare, si veda Chandler e Peters (2013). Le cellule senescenti possono causare o favorire malattie degenerative. Nell'uomo, in età avanzata la senescenza cellulare determina patologie caratteristiche, come aterosclerosi che determina ictus, osteoporosi, degenerazione maculare, insufficienza cardiorespiratoria e renale, e malattie neurodegenerative come la malattia di Alzheimer e la malattia di Parkinson.

Le cellule senescenti vanno incontro a cambiamenti dell'espressione genica, che determinano la secrezione di citochine proinfiammatorie, fattori di crescita e proteasi, attività che nel complesso definiscono un fenotipo secretorio associato alla senescenza in grado di indurre angiogenesi, risposte infiammatorie, proliferazione e differenziazione di cellule staminali, e che può anche determinare resistenza alla chemioterapia del cancro. Le cellule senescenti possono essere identificate istochimicamente per la loro espressione di β -galattosidasi associata alla senescenza, un marcatore lisosomiale che è sovraespresso in queste cellule, o della proteina oncosoppressoria $p16^{INK4a}$, che promuove la formazione di cromatina associata alla senescenza. Per ulteriori approfondimenti su invecchiamento, senescenza cellulare e cancro, si veda Campisi (2013).

La senescenza cellulare può essere causata da alterazioni delle vie di trasmissione dei segnali metabolici, derivanti da mitogeni o fattori proliferativi, e dall'attivazione di oncosoppressori, associate ad accorciamento dei telomeri e a danno genomico. Per ulteriori approfondimenti, si veda Sahin e DePinho (2012).

La senescenza cellulare blocca l'oncogenesi in quanto la proliferazione cellulare è necessaria per lo sviluppo del cancro. Comunque, le cellule senescenti possono stimolare la proliferazione e la progressione verso la malignità di cellule adiacenti premaligne tramite il rilascio di stimoli oncogeni inducenti senescenza. Le cellule cancerose devono essere portatrici di mutazioni per prevenire la senescenza telomero-dipendente e oncogene-indotta, come nelle vie della proteina $p53$ e della proteina $p16$ del retinoblastoma. Per ulteriori approfondimenti sulla patogenesi dell'invecchiamento, si veda López-Otín et al. (2013).

Apoptosi

Le cellule muoiono in conseguenza sia del danno tissutale (necrosi) sia dell'attivazione interna di un programma "suicida" (apoptosi) in risposta a segnali intrinseci o estrinseci. L'apoptosi (morte cellulare programmata) può essere definita come la distruzione controllata di costituenti cellulari e l'assunzione dei frammenti cellulari apoptotici da parte di altre cellule per prevenire risposte immunitarie. Alcune cellule senescenti diventano resistenti ai segnali di morte cellulare, cioè sono resistenti all'apoptosi. In effetti, la senescenza blocca la crescita di cellule danneggiate o sotto stress, mentre l'apoptosi le elimina rapidamente. L'apoptosi è un meccanismo centrale nel controllo dello sviluppo di organismi multicellulari.

Durante la morfogenesi, essa media attività come la separazione delle dita durante lo sviluppo e svolge un ruolo importante nella regolazione del numero di neuroni del sistema nervoso (la maggior parte dei neuroni muore durante lo sviluppo). L'apoptosi assicura anche l'eliminazione di cellule T inappropriate o inefficaci, nel timo durante la selezione clonale.

I cambiamenti morfologici che si hanno nelle cellule necrotiche sono molto diversi da quelli che si riscontrano nelle cellule apoptotiche. Le cellule necrotiche si rigonfiano e quindi si rompono e i detriti che ne derivano possono indurre una risposta infiammatoria. Le cellule apoptotiche si contraggono, i loro nuclei e cromosomi vanno incontro a frammentazione, formando i corpi apoptotici, e le loro membrane plasmatiche presentano cambiamenti conformazionali che funzionano come un segnale per i fagociti locali. Le cellule morte vengono rimosse rapidamente e, poiché il loro contenuto intracellulare non è rilasciato nell'ambiente extracellulare, si evitano le reazioni infiammatorie; inoltre, i frammenti apoptotici stimolano i macrofagi a rilasciare citochine antinfiammatorie.

L'apoptosi e la proliferazione cellulare sono strettamente collegate; molti regolatori del ciclo cellulare possono influenzare sia la divisione cellulare sia l'apoptosi. I segnali che innescano l'apoptosi includono l'allontanamento di fattori trofici o l'esposizione a stimoli proliferativi inappropriati. Sono state evidenziate tre modalità principali di induzione dell'apoptosi (Fig. 1.20). Due, la via del Fas ligand (FasL) e la via del granzima B, sono estrinseche, mentre una, la via mitocondriale, è intrinseca. La via del Fas ligand (FasL) comporta il legame del FasL a recettori per la morte cellulare presenti sulla membrana plasmatica e il reclutamento di proteine adattatrici, come la proteina FADD (Fas-Associated Death-Domain), seguito dal reclutamento e dall'attivazione della caspasi 8. La via del granzima B implica la formazione di un canale nella membrana cellulare, la perforina, che consente al granzima B caspasi-simile di entrare nella cellula. La via intrinseca mitocondriale comporta il rilascio di citocromo c (dallo spazio interposto tra le membrane mitocondriali interna ed esterna) nel citosol. Le vie estrinseche e la via intrinseca cooperano alla successiva attivazione di una famiglia di proteasi iniziatrici/effettrici note come caspasi (proteasi cisteina acido aspartico specifiche), presenti nelle cellule normali come precursori enzimatici inattivi o zimogeni. L'attivazione delle caspasi 3, 6 e 7 media l'apoptosi avviando una cascata di processi degenerativi a carico dei costituenti principali del citoscheletro cellulare, determinando la formazione di estroflessioni di membrana (*blebbing*), un aspetto distintivo dell'apoptosi causato dalla confluenza di frammenti citoplasmatici e nucleari nei corpi apoptotici in via di formazione. L'azione litica delle caspasi inattiva molti sistemi che normalmente promuovono la riparazione dei danni e che sostengono la vitalità cellulare, e attiva un certo numero di proteine che promuovono la morte e la disaggregazione della cellula. Per ulteriori approfondimenti sull'apoptosi, si veda Taylor et al. (2008).

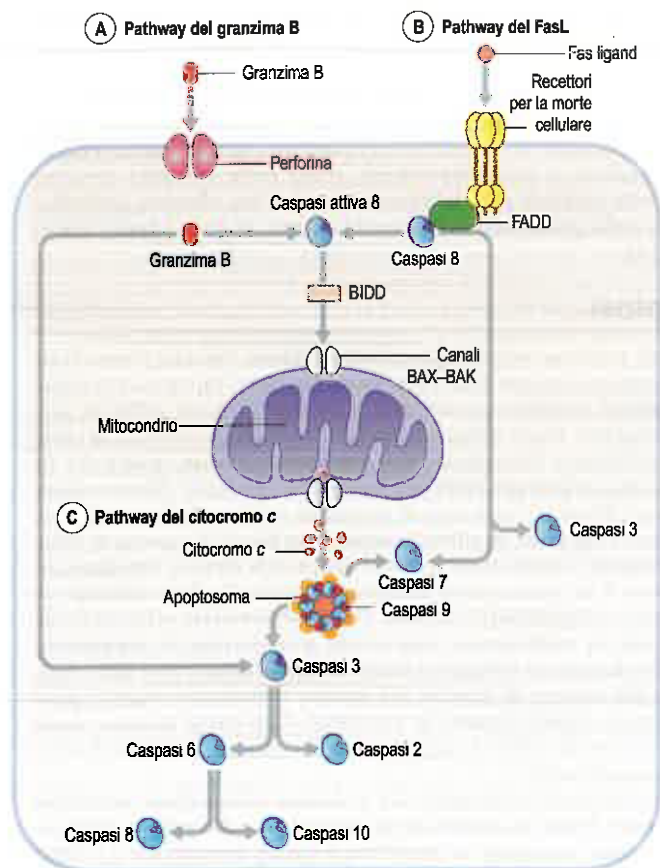


Fig. 1.20 Attivazione della via delle caspasi durante l'apoptosi. **A.** La via estrinseca del granzima B attiva la caspasi 8 e la caspasi 3 in seguito all'ingresso del granzima B attraverso la perforina, una proteina che forma un poro nella membrana plasmatica. Questa via si osserva nelle cellule T citotossiche o nelle cellule natural killer per l'immissione della proteasi granzima B nella cellula bersaglio. **B.** La via estrinseca del Fas ligand (FasL) è innescata dal legame di FasL ai cluster di recettori transmembrana per la morte cellulare, i quali reclutano proteine adattatrici come la proteina FADD (Fas-Associated Death-Domain) in corrispondenza del loro dominio intracellulare. Questa proteina, a sua volta, recluta e aggrega molecole di caspasi 8, che diventano attivate. La caspasi 8 attivata attiva la caspasi 7 e la caspasi 3. **C.** La via intrinseca del citocromo c è innescata quando il granzima B, o la caspasi 8 attivata, determina il clivaggio proteolitico della proteina Bcl-2 Interacting Domain Death agonist), che entra nel mitocondrio tramite il canale proteico BAX-BAK (BCL-2 Associated X protein-BCL-2 Antagonist Killer), situato sulla membrana mitocondriale esterna, causando il rilascio di citocromo c. Il citocromo c favorisce l'assemblaggio dell'apoptosoma, formato da sette molecole di APAF1 (Apoptosis Protease-Activating Factor-1) e sette molecole di caspasi 9, il quale a sua volta attiva la caspasi 3 e la caspasi 7. Infine, l'attivazione proteolitica a cascata di caspasi 6, caspasi 2, caspasi 8 e caspasi 10 determina la distruzione cellulare.

Bibliografia

Bray D 2001 Cell Movements. New York: Garland.

A comprehensive presentation of the structural and molecular features of the cytoskeleton, including its properties and behaviour in cell and organelle movement in living cells.

Burke B, Stewart CL 2013 The nuclear lamins: flexibility in function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 14:13-24.

An up-to-date, detailed description of the nuclear lamina and its major components, lamins, members of the intermediate filament protein family.

Chinnery PE, Hudson G 2013 Mitochondrial genetics. *Br Med Bull* 106:135-59.

A detailed survey of the involvement of mitochondrial DNA (mtDNA) defects in human disease, with a specific focus on the mechanisms controlling mtDNA inheritance.

Girard JP, Moussion C, Förster R 2012 HEVs, lymphatics and homeostatic immune cell trafficking in lymph nodes. *Nat Rev Immunol* 12:762-73.

A comprehensive description of the continuous trafficking of immune cells across the vascular endothelium (homing) engaging cell adhesion molecules.

Kierszenbaum AL, Tres LL 2012 Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology. Philadelphia: Elsevier, Saunders.

An integrated visual view of histology, cell biology and basic pathology focused on structure and function, including human pathological examples from a molecular viewpoint.

López-Otín C, Blasco MA, Partridge L et al 2013 The hallmarks of aging. *Cell* 153:1194-217.

A review of recent advances in the pathogenesis of ageing, defined by a gradual loss of physiological integrity leading to major human pathological conditions. Genomic instability, telomerase attrition, epigenetic alterations, loss of proteolysis and mitochondrial dysfunction are considered.

Pollard TD, Earnshaw WC 2008 Cell Biology. Philadelphia: Elsevier, Saunders.

A detailed and comprehensive account of structural and molecular aspects of cell biology, including abnormalities related to human disease.

Porter RM, Lane EB 2003 Phenotypes, genotypes and their contribution to understanding keratin function. *Trends Genet* 19:278-85.

A correlation of human epithelial pathological conditions with mouse mutant studies focused on keratin diversity required for cells to attune to mechanical and biochemical signalling.

Saftig P, Klumperman J 2009 Lysosome biogenesis and lysosomal membrane proteins: trafficking meets function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:623-35.

The participation of lysosomes in the degradation of extracellular material internalized by endocytosis and lysosomal sorting pathways, reviewed within the context of human diseases resulting from defective lysosomal biogenesis.

Scholey JM 2008 Intraflagellar transport motors in cilia: moving along the cell's antenna. *J Cell Biol* 180:23-9.

Ciliopathies derived from the defective assembly, maintenance and function of the axoneme in motile and sensory cilia, considered within the framework of intraflagellar transport proteins and associated molecular motors.

Cellule e tessuti

Le cellule si sono evolute come organismi singoli, ma la selezione naturale ha favorito gli organismi pluricellulari più complessi. In essi, durante lo sviluppo, diversi gruppi cellulari si specializzano nello svolgimento di determinate funzioni, necessarie all'intero organismo. Questo ha permesso lo sviluppo di esseri viventi di maggiori dimensioni, con una migliore capacità di controllo sul loro ambiente interno, e l'evoluzione di strutture altamente specializzate come il cervello. Il corpo umano contiene più di 200 diversi tipi cellulari, che condividono lo stesso genoma, ma mostrano un diverso profilo di espressione genica.

Alcune cellule sono fondamentalmente migranti, ma la maggior parte di esse forma aggregati nei quali le singole cellule svolgono in modo coordinato funzioni simili o strettamente correlate. Questi aggregati sono detti tessuti e possono essere classificati in un numero piuttosto ristretto di categorie, in base alla loro struttura, funzione e proprietà molecolari. In base alla loro struttura, i vari tessuti sono suddivisi in quattro tipi principali: epitelio, tessuto connettivo o di sostegno, tessuto muscolare e tessuto nervoso. I tessuti epiteliali sono formati da strati continui di cellule, con piccoli spazi intercellulari, che rivestono o delimitano superfici o sono da esse derivati. Nei tessuti connettivi, le cellule sono immerse in una matrice extracellulare che, tipicamente, costituisce una componente sostanziale e importante del tessuto. Il tessuto muscolare è costituito in gran parte da cellule specializzate contrattili, mentre il tessuto nervoso è formato da cellule specializzate nella conduzione e trasmissione di segnali elettrici e chimici e da cellule che coadiuvano queste funzioni. Il tessuto nervoso è costituito da cellule specializzate per la conduzione e la trasmissione dell'impulso elettrico e di segnali chimici e da cellule che supportano questa attività.

Questa classificazione basata sulla struttura è stata validata da evidenze molecolari. In tal senso le proteine dei filamenti intermedi caratteristiche di tutti gli epitelio sono le cheratine (Pan et al. 2012), quelle del tessuto connettivo sono le vimentine; quelle del tessuto muscolare sono le desmine, quelle del tessuto nervoso sono le proteine dei neurofilamenti e le proteine acide fibrillari gliali. Vi sono peraltro alcuni tipi di cellule, come i miofibroblasti, i recettori sensitivi neuroepiteliali e le cellule endodermali del sistema nervoso centrale, che mostrano caratteristiche appartenenti a più tipi tissutali. Nonostante alcune anomalie, questo sistema schematico è utile a fini descrittivi; è ampiamente utilizzato e sarà adottato nella presente trattazione.

In questo capitolo saranno descritte due delle principali categorie tissutali, il tessuto epiteliale e il tessuto connettivo propriamente detto. I tessuti connettivi specializzati scheletrici, ovvero la cartilagine e l'osso, sono trattati in dettaglio nel Capitolo 5, insieme al muscolo scheletrico e come parte della panoramica sul sistema muscoloscheletrico. Il muscolo liscio e il muscolo cardiaco sono descritti nel Capitolo 6. Il tessuto nervoso è discusso nel Capitolo 3. Cellule specializzate del sistema di difesa, che costituiscono anche una popolazione migrante all'interno dei tessuti connettivi propriamente detti, sono considerate in maggiore dettaglio nel Capitolo 4, insieme a sangue, tessuti linfoidi ed emopoiesi.

EPITELIO

Il termine epitelio indica lo strato o gli strati di cellule che coprono la superficie corporea o rivestono le cavità del corpo con essa comunicanti. Il destino delle popolazioni epiteliali embrionali è illustrato nella Figura 12.3. Gli epitelio svolgono generalmente funzioni di barriera selettiva in grado di facilitare o inibire il passaggio di sostanze attraverso le superfici da essi rivestite. Sono in grado, inoltre, di proteggere i tessuti sottostanti dalla disidratazione e i danni meccanici o chimici, di sintetizzare e secernere sostanze negli spazi che delimitano e di raccogliere stimoli sensitivi applicati alla loro superficie. A tale proposito molte proprietà del tessuto nervoso, possono essere considerate come quelle

di un epitelio modificato, anche in considerazione della comune origine embrionale dei due tessuti dall'ectoderma.

Gli epitelio (Fig. 2.1) sono costituiti prevalentemente da cellule, essendo la componente extracellulare limitata alla sola lamina basale. Le giunzioni intercellulari, di solito numerose, mantengono la coesione meccanica del foglietto epiteliale e contribuiscono alle sue funzioni di barriera. Una serie di tre giunzioni intercellulari costituiscono un tipico complesso giunzionale epiteliale: in sequenza, partendo dalla superficie apicale delle cellule, esso è formato da una zona di *tight junction*, una zona giunzionale *adherens* (intermedia) e una regione di giunzioni desmosomiali. Le cellule epiteliali hanno generalmente una forma poligonale, determinata in parte da caratteristiche del citoplasma, come la presenza di granuli secretori. La superficie basale di un epitelio giace a contatto con la lamina basale, un sottile strato di proteine filamentose e proteoglicani sintetizzato prevalentemente dalle cellule epiteliali stesse. La lamina basale è descritta in dettaglio a pagina 38.

Gli epitelio di solito rigenerano quando danneggiati. Infatti molti epitelio rimpiazzano continuamente le loro cellule per compensare le perdite cellulari dovute ad abrasione meccanica (si veda Blanpain et al. 2007). I vasi sanguigni non penetrano in un tipico epitelio: le cellule epiteliali ricevono il loro apporto nutritivo per diffusione dai capillari del tessuto connettivo adiacente e questo crea un limite massimo allo spessore raggiunto degli strati cellulari negli epitelio viventi. Gli epitelio e il loro tessuto connettivo di sostegno possono spesso essere rimossi chirurgicamente come un singolo strato, denominato nell'insieme tonaca o membrana. Laddove la superficie di una tonaca è lubrificata da ghiandole di tipo mucoso prende il nome di tonaca mucosa o, più semplicemente, mucosa, mentre un simile strato di tessuto connettivo ricoperto da mesotelio viene definito membrana sierosa o semplicemente sierosa.

CLASSIFICAZIONE

Gli epitelio possono essere classificati come monostratificati o semplici, caratterizzati da un singolo strato di cellule adagiato su una lamina basale, e pluristratificati o composti, in cui gli strati cellulari sono più di uno. Questa ultima categoria include: gli epitelio pavimentosi pluristratificati, nei quali le cellule superficiali appiattite vengono continuamente rimpiazzate dalla proliferazione dello strato basale; l'epitelio di transizione (urotelio) che svolge funzioni peculiari del tratto urinario; altri epitelio pluristratificati, come quelli che rivestono i dotti maggiori di alcune ghiandole endocrine, e nei quali, al pari dell'urotelio, in condizioni normali le cellule vengono sostituite molto lentamente. L'epitelio dei tubuli seminiferi è un tessuto multilaminare specializzato, reperato esclusivamente nel testicolo.

Epitelio semplici o monostratificati

Gli epitelio monostratificati vengono ulteriormente suddivisi, sulla base della forma delle loro cellule, nei tipi pavimentoso o squamoso, cubico (isoprismatico), cilindrico (batiprismatico o colonnare) e pseudostratificato. La forma della cellula, in alcuni casi, è in relazione al suo volume: quando è presente una scarsa quantità di citoplasma, generalmente vi sono pochi organuli e quindi si registra una bassa attività metabolica: le cellule sono pavimentose o cubiche basse. Cellule a elevata attività, come negli epitelio secretori, contengono abbondanti mitocondri e reticolo endoplasmatico e sono tipicamente cubiche alte o cilindriche. Gli epitelio monostratificati possono essere anche distinti in base alle loro specifiche funzioni, come per gli epitelio in cui si osservano ciglia, abbondanti microvilli, vacuoli secretori (nelle cellule ghiandolari sierose o mucose), o per gli epitelio che mostrano proprietà di tipo sensitivo. Le cellule mioepiteliali, contrattili, si ritrovano come elementi distinti nel contesto di strutture ghiandolari come le ghiandole salivari e le ghiandole mammarie.

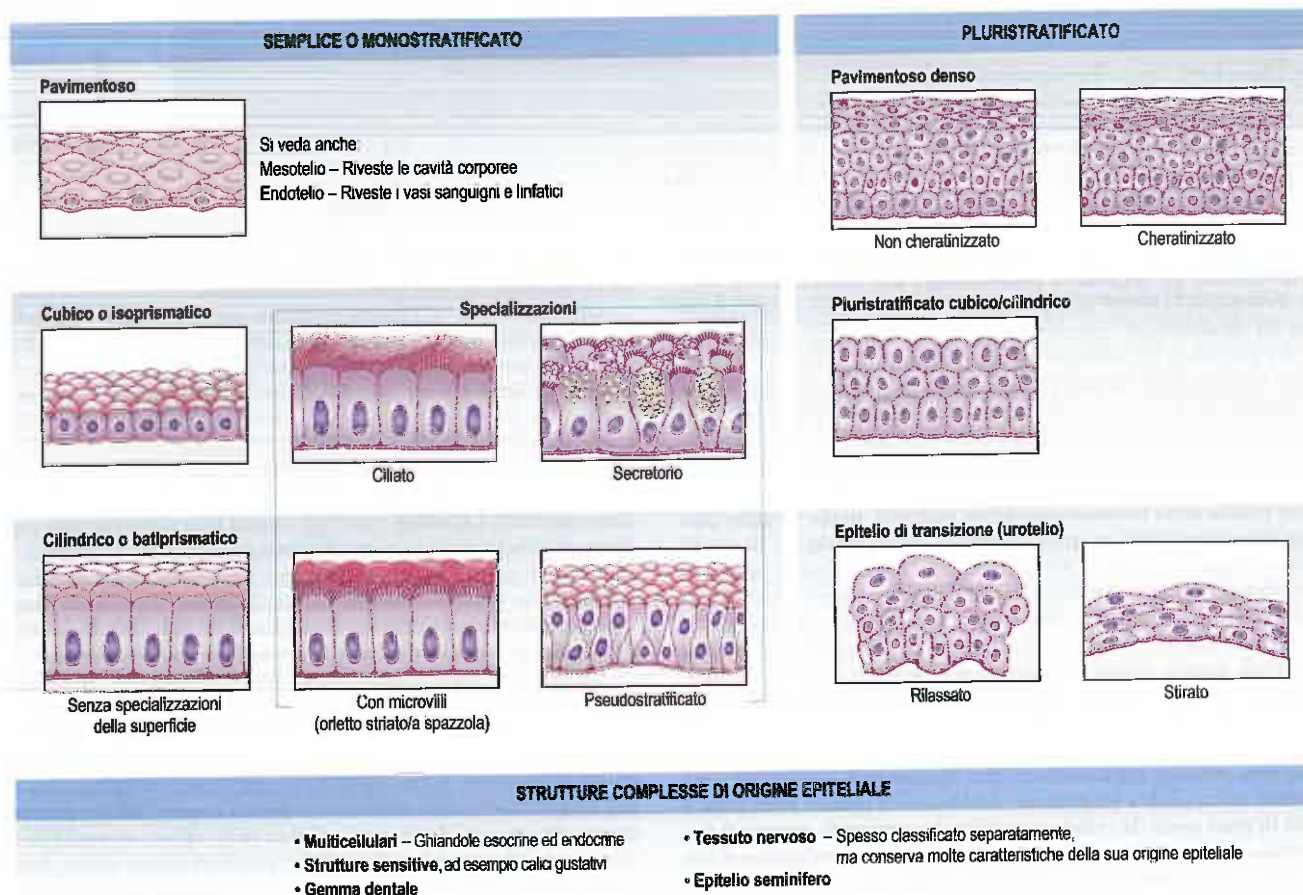


Fig. 2.1 Classificazione dei tessuti e delle cellule epiteliali.

Epitelio pavimentoso semplice

L'epitelio pavimentoso semplice è composto da cellule poligonali piatte saldamente accostate (squame). Questo tipo di epitelio viene detto a mosaico se le cellule hanno bordi irregolari variamente intersecati invece di bordi rettilinei. In alcune zone, il citoplasma può essere spesso solo 0,1 μm , con il nucleo che protrude nello spazio soprastante (Fig. 2.2A). Queste cellule rivestono gli alveoli polmonari, in cui la loro superficie è molto grande e il volume citoplasmatico analogamente ampio, formano la capsula esterna dei corpuscoli renali, i segmenti sottili dei tubuli renali e varie parti dell'orecchio interno. Poiché l'epitelio pavimentoso semplice, è molto sottile, permette una rapida diffusione di acqua e gas attraverso la sua superficie e può anche essere impegnato nel trasporto attivo di sostanze, come testimoniato dalla presenza di numerose vescicole di endocitosi nelle sue cellule. Giunzioni serrate (giunzioni occludenti, *zonulae adherentes*) tra cellule adiacenti assicurano il passaggio dei materiali principalmente attraverso le cellule e non negli spazi tra le cellule.

Epitelio cubico e cilindrico semplice

Gli epitelii cubico e cilindrico semplice sono composti da file regolari di cellule di forma cilindrica (Figg. 2.2B,C). In sezione verticale, le cellule cubiche appaiono di forma approssimativamente quadrata (isoprismatiche), mentre le cellule cilindriche sono più alte rispetto al loro diametro (batiprismatiche); entrambe hanno una forma poligonale in sezione orizzontale. Sulle loro superfici libere si ritrovano in genere microvilli che ampliano notevolmente l'area di assorbimento, come avviene nell'epitelio dell'intestino tenue (cellule cilindriche con un bordo striato costituito da microvilli a disposizione molto regolare), nella cistifellea (cellule cilindriche con orletto a spazzola di microvilli), nei tubuli convoluti prossimali del rene (grandi cellule cubiche o cellule prismatiche basse, con orletto a spazzola) e nell'epididimo (cellule cilindriche con microvilli estremamente lunghi, erroneamente chiamati stereociglia).

Un epitelio cilindrico ciliato (Fig. 2.2D), riveste la maggior parte delle vie respiratorie, eccetto l'ipofaringe e le corde vocali, fino ai bronchioli più grandi; esso riveste inoltre alcune parti della cavità timpanica, della tuba uditiva (di Eustachio) e dei duttuli efferenti del testicolo. Le ghiandole

sottomucose e le cellule caliciformi mucipare secernono il muco sulla superficie luminale di gran parte del tratto respiratorio, mentre le ciglia, generando una corrente retrograda, trasportano il muco stesso e le particelle in esso intrappolate dai polmoni fino alla faringe, ripulendo le vie respiratorie (clearance mucociliare). Le ciglia nelle tube uterine favoriscono il trasporto all'utero degli ovociti e dei primi stadi dello zigote.

Alcune cellule cilindriche sono specializzate nella secrezione: l'aggregazione di tali cellule forma un tessuto ghiandolare, in cui le zone cellulari apicali contengono tipicamente vescicole ripiene di muco o proteine (granuli di zimogeno) come le cellule secernenti e le cellule principali dell'epitelio gastrico. Laddove le cellule di tipo mucoso si trovano fraposte a cellule non secernenti, come nell'epitelio intestinale, il loro citoplasma apicale con i granuli secretori spesso si espande, producendo una caratteristica forma che ha suggerito il nome di cellule caliciformi (si veda Fig. 2.2D). Per ulteriori dettagli sul tessuto ghiandolare, si veda pagina 35; per le caratteristiche del muco, si veda pagina 45.

Epitelio pseudostratificato

L'epitelio pseudostratificato è un epitelio cilindrico a singolo strato (semplice), nel quale i nuclei cellulari, in sezione verticale, appaiono disposti a diversi livelli (si veda Fig. 2.2D). Tutte le cellule, durante la loro vita, restano in contatto con la lamina basale, ma non tutte si estendono verticalmente per l'intero spessore epiteliale. Alcune formano uno strato basale di piccole cellule immature, spesso in mitosi, capaci di sostituire le cellule più mature danneggiate. All'interno di questo epitelio, i linfociti e i mastociti migranti possono contribuire all'aspetto pseudostratificato, essendo i loro nuclei posti ad altezze variabili. La parte più cospicua del rivestimento ciliato delle vie respiratorie è di tipo pseudostratificato, così come l'epitelio neurosensitivo dell'area olfattiva.

Epiteli sensitivi

Gli epitelii sensitivi si trovano in speciali organi di senso del sistema recettoriale olfattivo, gustativo e vestibolococleare. Ciascuno di essi contiene cellule sensitive, circondate da cellule non recettoriali di sostegno. I recettori olfattivi sono neuroni modificati e i loro assoni si portano

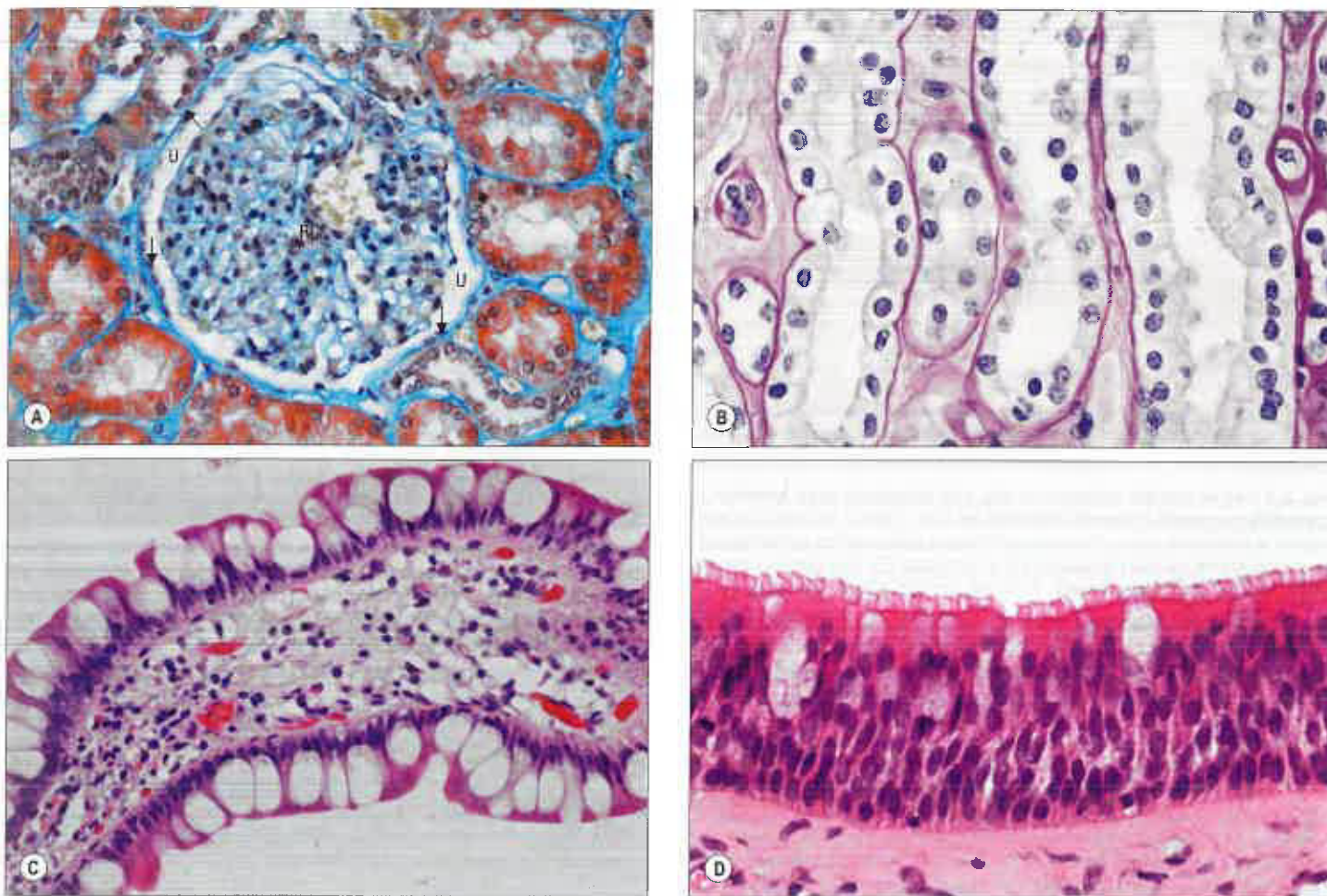


Fig. 2.2 A. Un epitelio pavimentoso semplice delimita il foglietto parietale esterno (frecche) della capsula di Bowman nel corpuscolo renale (RC). Colorazione tricromica, MSB (Martius Scarlet Blue). I nuclei epiteliali, di forma ovale, immersi in uno scarso citoplasma, protrudono nello spazio urinario (U). **B.** Epitelio cubico semplice, che riveste un gruppo di dotti collettori nella midollare renale, visti in sezione longitudinale. Le membrane basali appaiono color magenta con la reazione acido periodico-Schiff (PAS). **C.** Epitelio cilindrico semplice che riveste un villo intestinale dell'ileo (il cui apice si trova fuori campo a destra). Cellule cilindriche alte, con proprietà assorbenti, dotate di nuclei ovali orientati verticalmente, posseggono un orletto striato di microvilli, qui visibile solo come una frangia apicale colorata più intensamente. Sono presenti numerose cellule caliciformi, disperse tra le altre cellule: il loro citoplasma apicale appare pallido, riempito con granuli secretori di mucinogeno, mentre i nuclei scuri e piatti sono localizzati in posizione basale. **D.** Epitelio cilindrico pseudostratificato ciliato, in una sezione ottenuta dalle vie respiratorie, con interposte cellule caliciformi che mostrano un citoplasma pallido apicale pieno di granuli di mucinogeno. Tutti i tessuti rappresentati sono umani. (Per gentile concessione di Peter Helliwell e dei Dr. Joseph Mathew, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK.)

direttamente all'encefalo, ma gli altri tipi consistono invece di cellule epiteliali specializzate che contraggono sinapsi con i terminali di fibre nervose afferenti (e talvolta efferenti).

Cellule mioepiteliali

Le cellule mioepiteliali, che a volte sono dette anche cellule a canestro, sono fusiformi o di aspetto stellato (Fig. 2.3), contengono filamenti di miosina e actina, e si contraggono se stimolate da segnali nervosi o endocrini. Circondano la porzione secretoria e i dotti di alcune ghiandole come ad esempio le ghiandole mammarie, lacrimali, salivari e sudoripare, e giacciono tra la lamina basale e l'epitelio della ghiandola o del dotto. La loro contrazione aiuta il flusso iniziale del secreto in dotti di dimensioni maggiori. Da un punto di vista ultrastrutturale, le cellule mioepiteliali assomigliano alle cellule muscolari lisce per quanto riguarda la disposizione dei loro filamenti di actina e miosina, ma differiscono da queste per l'origine embrionale, comune a quella delle ghiandole, dall'ectoderma o dall'endoderma. Possono essere identificate immunostochimicamente in base alla co-localizzazione delle proteine dei miofilamenti (che rispettiva la loro funzione contrattile [Fig. 2.4]) e i filamenti intermedi di cheratina (in accordo con la loro derivazione epiteliale).

Epiteli pluristratificati

Epiteli pluristratificati si localizzano a livello di quelle superfici esposte a danni meccanici o ad altre condizioni potenzialmente nocive. Posso-

no essere distinti negli epiteli che rimpiazzano continuamente le cellule superficiali con elementi degli strati più profondi, detti epiteli pavimentosi pluristratificati, e gli altri epiteli in cui la sostituzione è estremamente lenta a meno che l'epitelio stesso non venga danneggiato.

Epitelio pavimentoso pluristratificato

Gli epiteli pavimentosi pluristratificati sono caratterizzati da una continua formazione, maturazione e perdita di cellule, sebbene la velocità di questi processi si possa modificare, ad esempio dopo una lesione. Le cellule neoformate si originano negli strati basali per divisione mitotica di cellule staminali e di cellule transitorie di amplificazione. Le cellule figlie si spostano in superficie cambiando gradualmente la loro forma da cuboide ad appiattita e sono eventualmente rilasciate dalla superficie come squame estremamente appiattite. Tipicamente le cellule sono tenute insieme da numerosi desmosomi per formare forti lamine cellulari contigue che forniscono protezione ai tessuti sottostanti contro insulti meccanici, microbici e chimici. Gli epiteli pavimentosi pluristratificati possono essere distinti in epiteli cheratinizzati e non cheratinizzati.

Epitelio cheratinizzato

L'epitelio di tipo cheratinizzato (Fig. 2.5A) si trova su quelle superfici che sono soggette a disidratazione, a stress di tipo meccanico o a prolungate forze abrasive. Queste includono tutta l'epidermide e le giunzioni muco-cutanee delle labbra, delle narici, del canale anale distale, della superficie esterna della membrana del timpano e parti del rivesti-

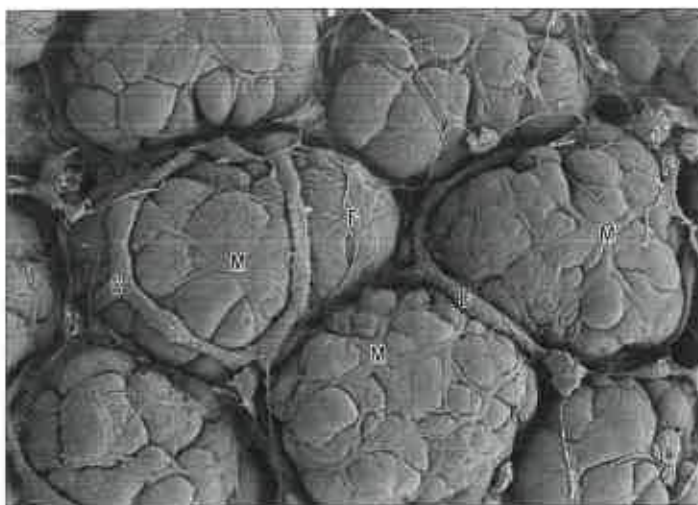


Fig. 2.3 Cellule stellate mioepiteliali (M), che avvolgono acini secretori di ghiandola mammaria in fase di lattazione nel topo, viste al microscopio elettronico a scansione dopo rimozione enzimatica della matrice extracellulare. Si notano anche capillari sanguigni (C) e fibroblasti (F). (Per gentile concessione del Prof. Toshikazu Nagato, Fukuoka Dental College, Giappone.)

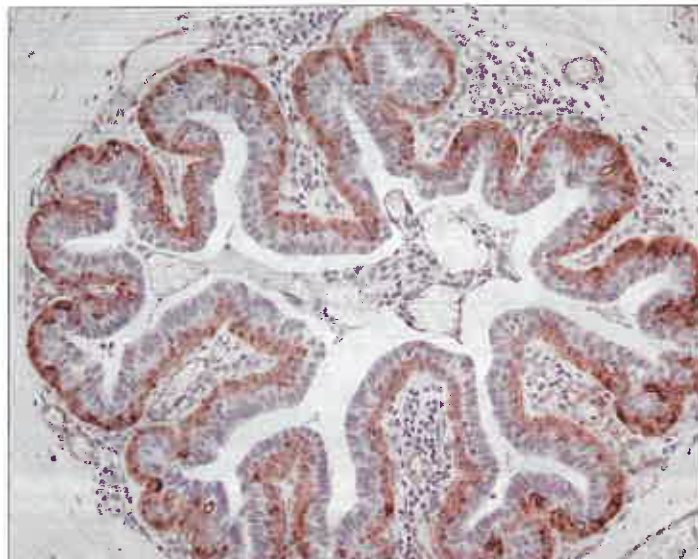


Fig. 2.4 Cellule mioepiteliali (colorazione marrone), in un dotto mammario umano, identificate mediante tecniche immunostochimiche utilizzando anticorpi diretti contro l'actina delle cellule muscolari lisce. (Per gentile concessione di Peter Helliwell e del Dr. Joseph Mathew, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK.)

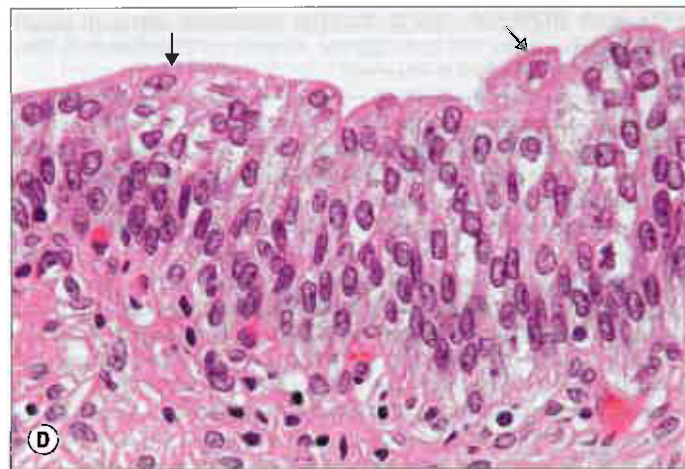
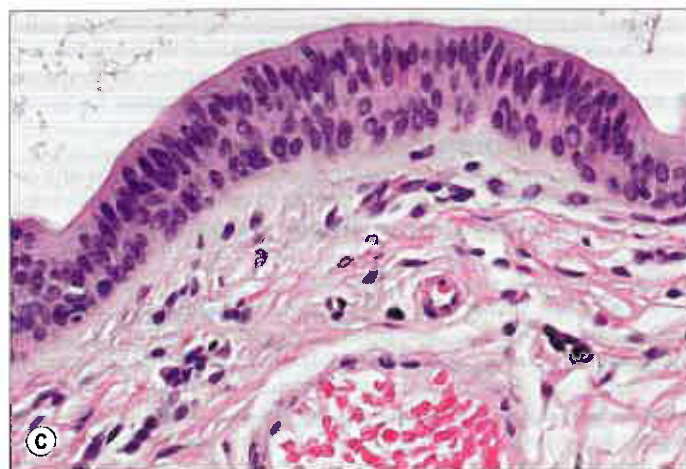
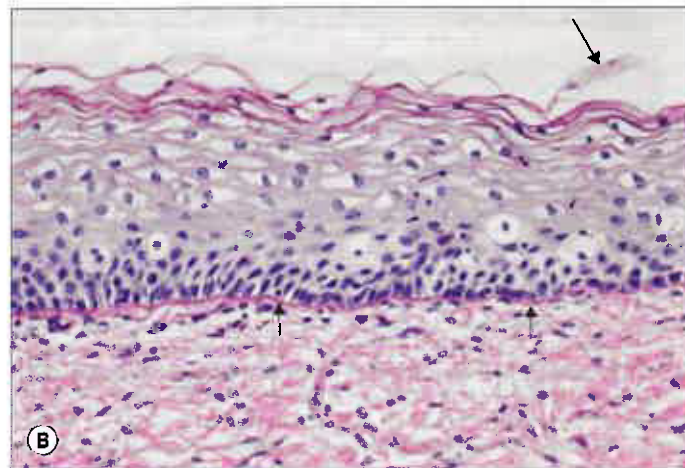


Fig. 2.5 **A.** Epitelio pavimentoso pluristratificato cheratinizzato, in cute sottile. Si notino i melanociti pigmentati nello strato basale e alcuni cheratinociti dello strato spinoso, contenenti anche essi granuli di melanina. Le cellule morte, cheratinizzate (K), sono prive di nucleo. **B.** Epitelio pavimentoso pluristratificato non cheratinizzato dell'esocervice uterina, colorato con la reazione acido periodico-Schiff (PAS). La membrana basale (frecche corte) e le cellule dello strato squamoso superficiale, che conservano i loro nuclei, sono PAS-positivi; vengono identificate alcune cellule squamose esfolianti dalla superficie (frecche lunghe). **C.** Epitelio cilindrico pluristratificato di un dotto escretore interlobulare di una ghiandola salivare sottolinguale. **D.** Epitelio di transizione (urotelio), delimitante la vescica urinaria, in stato di rilassamento. Le cellule più superficiali hanno una membrana plasmatica ispessita dalla presenza di placche intramembrana, che conferiscono eosinofilia alla superficie luminale (frecche). Tutti i tessuti rappresentati sono umani. (Per gentile concessione di Peter Helliwell e del Dr. Joseph Mathew, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK.)

mento della cavità orale (gengive, palato duro e papille filiformi sulla porzione anteriore del dorso della lingua). Le cellule costitutive, i cheratinociti, sono descritte in maggiore dettaglio alle pagine 160-161. Una peculiare caratteristica degli epitelii cheratinizzati è che il livello più superficiale, denominato strato corneo, è costituito da cellule morte, anucleate, in forma di squame piatte che si distaccano infine dalla superficie epiteliale. Inoltre, i forti filamenti intermedi formati da actina si inseriscono saldamente nella matrice proteica. Questa inusuale combinazione di strati più profondi di cellule viventi strettamente aderenti e strati più superficiali, composti da placche inerti di robusti complessi proteici e lipidi insolubili in acqua, costituisce un'efficace barriera contro la disidratazione, l'invasione microbica e diversi agenti lesivi.

Epitelio pavimentoso pluristratificato non cheratinizzato

L'epitelio pavimentoso pluristratificato non cheratinizzato riveste superfici soggette ad abrasione ma protette dalla disidratazione (Fig. 2.5B). Queste includono la cavità orale (fatta eccezione per le aree cheratinizzate già citate in precedenza), orofaringe e laringofaringe, esofago, parte del canale anale, vagina, porzione distale della cervice uterina, uretra distale, cornea, superficie interna delle palpebre e vestibolo delle cavità nasali. Le cellule vanno incontro alle stesse transizioni di forma dell'epitelio cheratinizzato, ma non si riempiono completamente di cheratina, conservando i loro nuclei finché non desquamano in superficie. In quei distretti sottoposti a notevole abrasione, come la cavità buccale, l'epitelio è più spesso e le cellule più superficiali mostrano una parziale cheratinizzazione: si parla di paracheratinizzazione, per distinguerla dalla più completa ortocheratinizzazione che si verifica nelle cellule dell'epitelio cheratinizzato. In questo tipo di tessuto epiteliale, un deficit dietetico di vitamina A induce cheratinizzazione, mentre un sovradosaggio può causare la trasformazione in epitelio muco-secremente.

Epiteli cubici e cilindrici pluristratificati

Due o più strati di cellule cubiche o cilindriche basse (Fig. 2.5C) sono tipici delle pareti dei dotti maggiori di alcune ghiandole esocrine, come il pancreas e le ghiandole salivari, e dei dotti delle ghiandole sudoripare: questa stratificazione fornisce presumibilmente una maggiore solidità strutturale rispetto a un singolo strato cellulare. Un epitelio cilindrico stratificato riveste anche parte dell'uretra maschile. Le cellule dei diversi strati non sono sostituite continuamente da duplicazioni mitotiche nello strato basale e non c'è una progressione di elementi dallo strato basale allo strato superficiale, ma i diversi strati, se danneggiati, possono autoripararsi.

Epitelio di transizione (urotelio)

L'urotelio (Fig. 2.5D) è un epitelio specializzato che riveste la maggior parte delle vie urinarie ed impedisce che il loro contenuto piuttosto tossico le danneggi. Esso si estende dalla porzione terminale dei dotti collettori del rene, agli ureteri, alla vescica, e fino alla porzione prossimale dell'uretra. Nell'uomo, riveste l'uretra fino ai dotti eiaculatori per divenire poi discontinuo ed essere infine sostituito dall'epitelio cilindrico pluristratificato a livello dell'uretra membranosa. Nella donna, giunge fino a livello della membrana urogenitale.

L'epitelio mostra uno spessore di 4-6 strati cellulari e, rivestendo la superficie interna degli organi urinari, mostra una considerevole capacità di contrazione e distensione. Può quindi stirarsi notevolmente senza rompersi. Quando sottoposte a stiramento, le cellule si appiattiscono senza che la loro posizione rispetto alle altre cellule risulti alterata, essendo solidamente connesse da numerosi desmosomi, mentre l'intero spessore uroteliale appare ridotto ad appena 2-3 cellule. Il nome epitelio di transizione deriva da questa apparente trasformazione da epitelio cubico pluristratificato a epitelio pavimentoso pluristratificato, che segue la distensione indotta per contenere l'urina, specie a livello vescicale. Le cellule basali sono basofile e contengono molti ribosomi; sono mononucleate (diploidi) e di forma cubica quando rilassate. In posizione più apicale si osservano grandi cellule binucleate e più spesso cellule mononucleate poliploidi. Le cellule superficiali sono più grandi e possono essere perfino octoploidi: nello stato rilassato, protrudono tipicamente nel lume come cellule cupoliformi, con uno spesso glicocalice (o mantello cellulare) eosinofilo. La loro superficie juxtaluminale possiede una membrana plasmatica specializzata, con numerose placche di particelle glicoproteiche intramembrana che ne irrigidiscono la struttura. Quando l'epitelio si trova in stato rilassato

(cioè in assenza di distensione) e l'area superficiale delle cellule è ridotta, le regioni di membrana contenenti le placche risultano parzialmente internalizzate dall'azione "a cerniera" delle regioni membranose interplacca, più flessibili. Le placche riemergono alla superficie quando l'epitelio viene disteso.

Normalmente, il turnover cellulare dell'urotelio è molto lento: la divisione cellulare è infrequente e limitata allo strato basale. In caso di danno, invece, l'epitelio si rigenera piuttosto rapidamente.

Epitelio seminifero

L'epitelio seminifero è un epitelio altamente specializzato, complesso, pluristratificato. È costituito da una popolazione eterogenea di cellule della linea spermatogonica (spermatogoni, spermatociti, spermatidi) e da cellule di sostegno (cellule di Sertoli). È descritto in dettaglio a pagina 1344.

GHIANDOLE

Una delle principali proprietà di molti epitelii è rappresentata dalla capacità di modificare il microambiente, in prossimità delle loro superfici libere, attraverso il trasporto diretto di ioni, acqua o macromolecole. Questo è particolarmente evidente nel tessuto ghiandolare, in cui il metabolismo e l'organizzazione strutturale delle cellule sono specializzati per la sintesi e la secrezione di macromolecole, di solito, dalla superficie apicale. Tali cellule possono esistere isolate distribuite nel contesto di altre cellule non secretorie (ghiandole unicellulari), come le cellule caliciformi nella superficie assorbente dell'intestino tenue, oppure organizzarsi in lamine epiteliali con una funzione secretoria comune (ghiandole pluricellulari), come avviene nella tonaca mucosa dello stomaco o nelle ghiandole salivari che formano invaginazioni complesse.

Le ghiandole possono essere suddivise in ghiandole endocrine e ghiandole esocrine. Le ghiandole esocrine riversano il prodotto di secrezione, di solito attraverso un dotto escretore, sulla superficie esterna del corpo o sulla superficie interna di organi cavi che sono in comunicazione con la superficie esterna del corpo, come avviene per il tubo digerente, l'apparato respiratorio, le vie genitali e urinarie e i rispettivi annessi, e la cute. Le ghiandole endocrine sono prive di dotti escretori e gli ormoni secreti sono rilasciati nel liquido interstiziale, gli ormoni secreti raggiungono il sistema circolatorio che li trasporta in tutto il corpo, influenzando l'attività di altre cellule. Oltre alle ghiandole di derivazione strettamente epiteliale vi sono altri tessuti ad attività neurosecrente, derivati dal sistema nervoso, come la midollare surrenalica e la neuroipofisi.

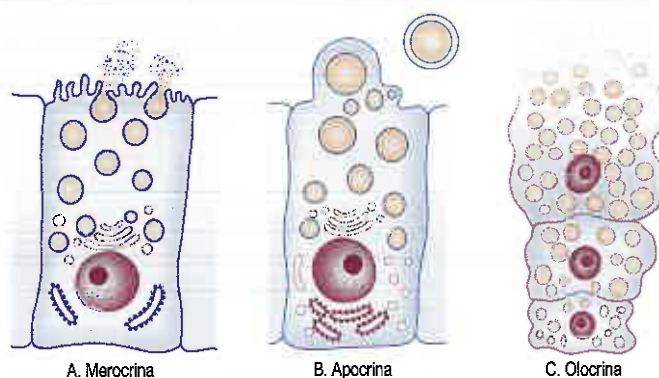
Le cellule ghiandolari paracrine sono simili alle cellule endocrine ma il loro secreto diffonde localmente, agendo su bersagli cellulari situati nelle immediate vicinanze; molte di esse sono classificate come cellule neuroendocrine poiché secernono molecole utilizzate nel sistema nervoso, come neurotrasmettitori o neuromodulatori. Le modalità di trasmissione del segnale dalle cellule secretorie sono illustrate nella Figura 1.6.

GHIANDOLE ESOCRINE

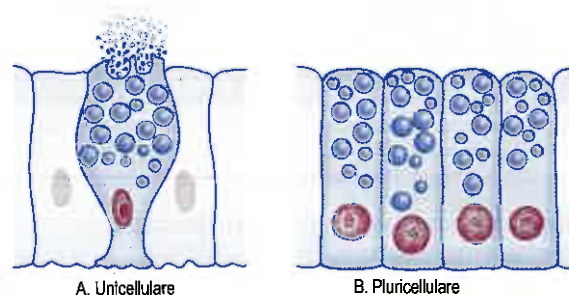
Meccanismi secretori

Il meccanismo di secrezione ghiandolare varia considerevolmente. Se le molecole da secernere sono inizialmente immagazzinate dentro vescicole delimitate da membrana, queste sono poi trasportate verso la superficie della cellula dove vengono scaricate nell'ambiente extracellulare. Nella secrezione merocrina, di gran lunga la modalità secretoria più comune, la membrana delle vescicole si fonde con la membrana plasmatica, permettendo il rilascio del suo contenuto all'esterno (Fig. 2.6). Sulla parete delle vescicole secretorie, molecole transmembrana specializzate riconoscono proteine sul lato citoplasmatico della membrana cellulare e si legano a esse: questo legame promuove l'interazione con altre proteine, determinando la fusione delle due membrane e il conseguente rilascio del contenuto vescicolare. Lo stimolo per la secrezione varia a seconda del tipo di cellula, ma spesso sembra essere correlato all'aumento del calcio intracellulare. Ghiandole come le ghiandole sudoripare semplici della cute, dove ioni e acqua sono trasportati attivamente dal plasma come essudato, erano state in precedenza classificate come ghiando-

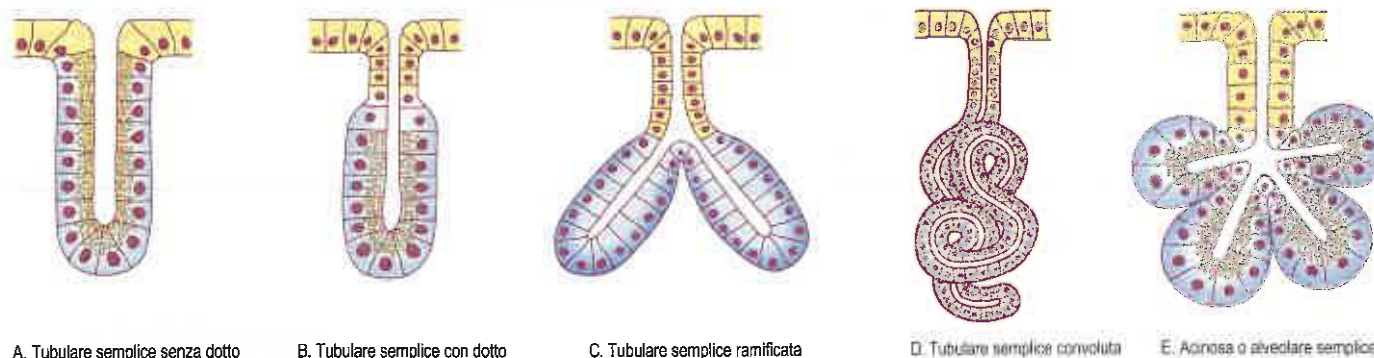
Meccanismi di secrezione



Organizzazione delle cellule



Classificazione strutturale delle ghiandole – Ghiandole semplici con dotto non ramificato



Classificazione strutturale delle ghiandole – Modalità di ramificazione duttale nelle ghiandole composte

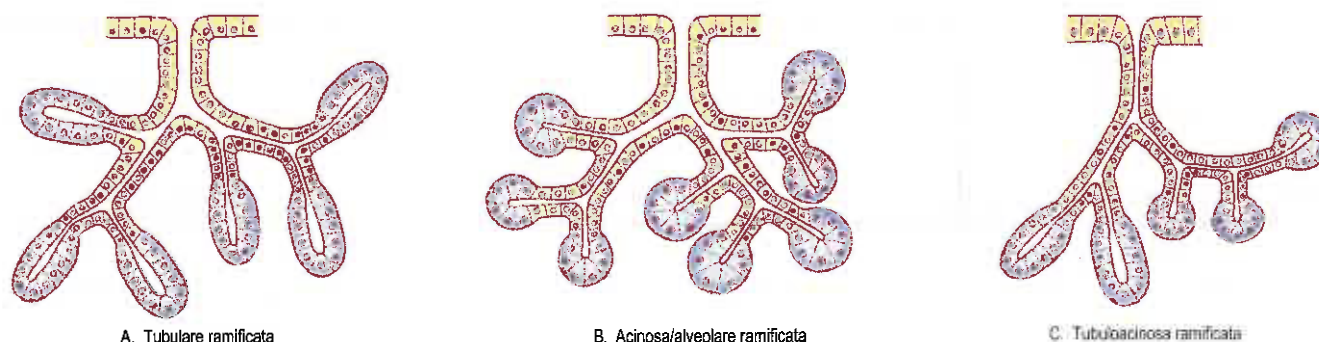


Fig. 2.6 Classificazione dei diversi tipi di ghiandola epiteliale.

le eccrine, mentre ora sono incluse nelle ghiandole merocrine: è stato infatti identificato in esse un meccanismo di sintesi e secrezione di piccole quantità di proteine, secondo una modalità di tipo merocrino.

Nelle ghiandole apocrine una parte del citoplasma apicale è espulso insieme al suo contenuto secretorio, rappresentato da goccioline non delimitate da membrana (si veda Fig. 2.6). L'esempio meglio conosciuto di questa modalità secretoria è costituito dal rilascio della componente lipidica del latte da parte delle cellule ghiandolari mammarie in cui una piccola porzione di citoplasma è incorporata in globuli lipidici legati alla membrana plasmatica e quindi rilasciata come tale dalla cellula. Porzioni più ampie di citoplasma sono invece incluse nelle secrezioni delle ghiandole specializzate sudoripare apocrine dell'ascella (Stoeckelhuber et al. 2011) e delle regioni anogenitali del corpo. In alcuni tessuti vi è una combinazione dei diversi tipi di secrezione: ad esempio la ghiandola mammaria rilascia la componente lipidica del latte mediante una secrezione apocrina e la componente proteica, la caseina, mediante una secrezione merocrina.

Nelle ghiandole olocrine (si veda Fig. 2.6), come le ghiandole sebacee della cute, le cellule prima si riempiono completamente con il pro-

dotto secretorio (goccioline lipidiche o sebo, in questo caso) e poi vanno incontro a un completo disfacimento, liberando il loro contenuto nei dotti o, più di frequente, nel follicolo pilifero.

Classificazione morfologica e funzionale

Le ghiandole esocrine possono essere unicellulari o pluricellulari. Queste ultime possono essere strutturate in semplici lamine epiteliali di cellule secernenti (ad es. mucosa gastrica) o possedere un'architettura più complessa, con vari gradi di invaginazione. Tali ghiandole (si veda Fig. 2.6) possono essere unità tubulari semplici o costituire complesse ramificazioni connesse alla superficie. Le ghiandole tubulari semplici non ramificate si trovano nella parete di molti visceri cavi, come l'intestino e l'utero, in cui l'estremità ghiandolare si espande a forma di sacco (acini o alveoli). Queste ghiandole possono essere interamente costituite da cellule secernenti o possedere una porzione secretoria a fondo cieco, connessa alla superficie attraverso un condotto di cellule non secernenti, che possono eventualmente modificare la composizione del secreto in transito.

Le ghiandole fornite di dotti possono essere ramificate (composte), formando talvolta complesse strutture ramificate. Tali ghiandole hanno di solito lobuli secretori alveolari o acinosi, come nel pancreas esocrino, ma le unità secretorie possono avere una struttura tubulare o alternativamente una struttura mista tubulo-acinosa. Diversi tipi di cellule secretorie possono coesistere in una particolare unità secretoria, oppure unità individuali possono essere specializzate a produrre un solo tipo di secrezione (ad es. gli acini sierosi delle ghiandole salivari).

Le ghiandole esocrine sono inoltre classificate in base al tipo di secreto. Le cellule secretorie delle ghiandole mucosecarnenti o mucose hanno un citoplasma schiumoso e nuclei basali appiattiti. Si colorano intensamente con le colorazioni metacromatiche e con la reazione acido periodico-Schiff (PAS), che evidenziano i residui di carboidrati: invece in seguito a trattamento con colorazioni generali (ovvero non specifiche), sono solo debolmente colorate dal momento che i processi di fissazione hanno estratto la maggior parte delle mucine ricche di acqua. Le cellule secretorie delle ghiandole sierose hanno nuclei in posizione centrale e granuli secretori eosinofili nel citoplasma. Secernono principalmente glicoproteine (incluso il lisozima) ed enzimi digestivi.

Alcune ghiandole sono quasi interamente mucose, come la ghiandola salivare sottomandibolare, mentre altre sono principalmente sierose (ad es. la ghiandola parotide). La ghiandola sottomandibolare è di tipo misto, in quanto alcuni lobuli sono prevalentemente mucosi e altri prevalentemente sierosi. Gli acini mucosi possono condividere il lume centrale con gruppi di cellule sierose, visibili nelle preparazioni di routine come semilune. Sebbene questa classificazione sia utile per scopi descrittivi generali, è bene tenere presente che la varietà di molecole sintetizzate e secrete dalle ghiandole forma miscele complesse nell'ambito della stessa cellula.

GHIANDOLE ENDOCRINE

Le ghiandole endocrine, prive di dotti, secernono direttamente i loro prodotti nel fluido interstiziale e nel torrente circolatorio. Le loro cellule sono raggruppate intorno a un letto di capillari o sinusoidi che sono delimitati da un endotelio fenestrato che permette un rapido passaggio di macromolecole le sue pareti. Le cellule endocrine possono essere organizzate in ammassi nella rete vascolare, in cordoni cellulari tra vasi che decorrono parallelamente, o in strutture cave (follicoli) in cui immagazzinano il loro secreto. Oltre a costituire ghiandole endocrine specializzate prive di dotti (ad es. ipofisi, ghiandola pineale, tiroide e paratiroidi), le cellule producenti ormoni possono entrare nella composizione di altri organi e sistemi. Questi includono le cellule delle isole pancreatiche, le cellule epiteliali del timo, le cellule secernenti renina dell'apparato juxtaglomerulare del rene, le cellule del rene secernenti eritropoietina, gli organi circumventricolari, le cellule interstiziali del testicolo (di Leydig), le cellule interstiziali follicolari e luteiniche dell'ovaio e le cellule placentari (in gravidanza). Funzioni endocrine sono svolte anche da alcuni miociti cardiaci, in particolare a livello della parete atriale. Queste cellule verranno descritte dettagliatamente insieme agli apparati e sistemi di appartenenza.

Cellule endocrine isolate si trovano disseminate anche fra altri tessuti, ad esempio nei tratti digerente e respiratorio, come parte del sistema neuroendocrino diffuso. Le cellule di tipo neuroendocrino sono solitamente disposte tra gli epiteli delle mucose, e il loro versante basale si trova spesso a contatto con la lamina basale (si veda oltre), e in risposta a uno stimolo esterno secernono il loro prodotto in posizione basale nel fluido interstiziale. Una cellula neuroendocrina tipica è mostrata nella Figura 2.7. I granuli secretori variano per forma, grandezza e ultrastruttura in base al tipo cellulare. Le cellule, spesso in posizione basale, prendono il nome dal loro secreto: un esempio è rappresentato dalle cellule G secernenti gastrina dell'intestino tenue. Le cellule neuroendocrine secernono delle molecole che a livello del sistema nervoso svolgono il ruolo di mediatori chimici.

CONTROLLO DELLA SECREZIONE GHIANDOLARE

Le attività cellulari nei vari tessuti e organi del corpo sono finemente regolate dall'azione coordinata del sistema endocrino e del sistema nervoso autonomo. I segnali endocrini (e paracrini) raggiungono le cellule target attraverso il fluido interstiziale, spesso attraverso il circolo sanguigno, e insieme ai segnali del sistema nervoso autonomo assicurano che

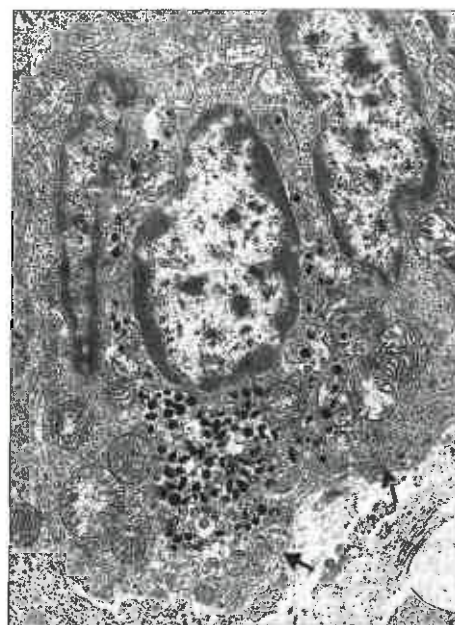


Fig. 2.7 Microfotografia elettronica di una cellula neuroendocrina, posta tra due cellule assorbenti del colon (tessuto di ratto). Si notino i granuli densi neurosecretori nel citoplasma basale, vicino alla lamina basale (freccia). (Per gentile concessione di Michael Crowder.)

il corpo risponda ai normali stimoli fisiologici e si adegui ai cambiamenti prodottisi nell'ambiente esterno. La secrezione ormonale viene essa stessa regolata in vari modi: attraverso il controllo del sistema nervoso, attraverso circuiti di regolazione di tipo feedback o seguendo modalità di rilascio cicliche, ritmiche o pulsatili. Le ghiandole endocrine possiedono una ricca vascolarizzazione e il flusso sanguigno al loro interno è regolato da nervi vasomotori autonomi, che possono in tal modo modificare l'attività ghiandolare.

Questa può essere anche controllata direttamente dalle fibre autonome secretomotorie attraverso sinapsi dirette alla base delle cellule ghiandolari (ad es. nella midollare surrenalica), oppure con il rilascio di neurotrasmettitori nelle immediate vicinanze delle ghiandole, che sono poi raggiunte per diffusione. In alternativa, il sistema nervoso autonomo può agire indirettamente sulle cellule ghiandolari, ad esempio sulle cellule G neuroendocrine attraverso l'istamina rilasciata neurogenicamente da un'altra cellula endocrina del rivestimento gastrico. Queste attività di tipo paracrino delle cellule neuroendocrine sono importanti anche nel sistema respiratorio.

Ormoni circolanti secreti dall'adenipofisi stimolano la sintesi e la secrezione in cellule bersaglio in molte ghiandole endocrine. Questi segnali, rilevati soprattutto da recettori espressi sulla membrana cellulare e mediati da sistemi di secondi messaggeri, possono aumentare l'attività di sintesi delle cellule ghiandolari e possono indurle a rilasciare il loro secreto mediante esocitosi. La secrezione di alcuni tipi di cellule ghiandolari esocrine è determinata dalla contrazione delle cellule mioepiteliali associate (si vedano Figg. 2.3 e 2.4) che circondano le unità secretorie e i piccoli dotti. Le cellule mioepiteliali possono essere sotto il diretto controllo neurale, come nelle ghiandole salivari, o rispondere a ormoni circolanti, come le cellule della ghiandola mammaria che è sensibile alla concentrazione di ossitocina nel sistema circolatorio.

Circuiti di feedback e assi endocrini

La ghiandola pituitaria, in particolare l'adenipofisi, è spesso denominata ghiandola maestra per il suo ruolo centrale nei processi endocrini fisiologici. Rappresenta il modo in cui il sistema nervoso centrale, attraverso meccanismi non neurali, è in grado di regolare e integrare la vasta gamma di funzioni dell'organismo, incluse le attività di altre ghiandole endocrine e spesso indirettamente anche di ghiandole esocrine, come ad esempio la ghiandola mammaria. Ormoni regolatori dell'adenipofisi stimolano la sintesi e la secrezione di cellule bersaglio di molte ghiandole endocrine, che sono quindi in grado di rispondere anch'esse a segnali di tipo ormonale, oltre a produrre esse stesse ormoni.

Le funzioni dell'ipotalamo e dell'adenipofisi nell'encefalo sono essenziali per la maggior parte dei circuiti regolatori di feedback del sistema endocrino. Tali circuiti possono essere positivi o negativi, l'ipotalamo, ad esempio, stimola il rilascio dall'adenipofisi dell'ormone follicolostimolante (FSH), il quale a sua volta stimola la maturazione

dei follicoli ovarici e la secrezione di estradiolo che agisce sui suoi target, mammella ed endometrio. L'estradiolo, in questo caso agisce anche a ritroso sull'adenipofisi e sull'ipotalamo andando a rinforzare positivamente la loro funzione in un circuito di tipo feedback. Questo ormone estrogeno agisce sui tessuti mammario ed endometriale, ma anche sull'adenipofisi e sull'ipotalamo, rinforzandone l'attività stimolatoria e chiudendo così il circuito di feedback positivo. Al contrario, la stimolazione ipotalamoipofisaria della produzione testicolare di testosterone, che agisce su bersagli come il muscolo scheletrico, è regolata negativamente secondo un segnale di tipo feedback generato dal testosterone circolante. Il feedback negativo costituisce un meccanismo largamente utilizzato dei sistemi fisiologici.

MEMBRANA BASALE

Un sottile strato di matrice extracellulare, che si colora fortemente con le colorazioni per i carboidrati, definito membrana basale nei classici testi di istologia, è localizzato all'interfaccia tra il connettivo e gli altri tessuti, ad esempio tra gli epiteli e il tessuto connettivo di sostegno. Poiché quasi tutte le componenti della membrana basale vengono sintetizzate dall'epitelio o da altri tessuti, piuttosto che dal tessuto connettivo adiacente, una descrizione verrà fatta in questa sede.

La microscopia elettronica ha rivelato che la membrana basale è composta da due elementi distinti: un sottile strato finemente fibrillare, la lamina basale, strettamente associato alla superficie basale delle cellule (Fig. 2.8), e una lamina reticolare variabile di fibrille più grandi e glicosaminoglicani della matrice extracellulare, distesa sotto il primo strato e in continuità con il tessuto connettivo propriamente detto, può essere notevolmente ridotta o ampiamente assente in alcuni tessuti (ad es. nelle fibre muscolari, nelle cellule di Schwann, nell'endotelio capillare). In altri tessuti, la lamina basale separa due strati di cellule, senza nessun tipico elemento connettivale interposto. Un esempio di tale configurazione si ritrova nella spessa lamina basale del glomerulo renale e nella lamina basale dei sottili setti interalveolari polmonari, attraversata dagli scambi gassosi tra aria e sangue.

La lamina basale ha solitamente uno spessore di 80 nm, variando tra i 40 e i 120 nm, e consiste di uno strato fibrillare simile a un foglio, la lamina densa (20-50 nm), separata dalla membrana plasmatica delle cellule soprastanti per mezzo di una zona sottile, la lamina lucida, meno elettrondensa. La lamina lucida è assente nei tessuti preparati attraverso un congelamento rapido e potrebbe rappresentare quindi un



Fig. 2.8 Lamina basale, in una microfotografia elettronica, sotto lo strato epiteliale basale di cute umana (si veda Fig. 7.3). Lo strato più denso e finemente fibrillare (freccie lunghe) corrisponde alla lamina densa, e le delicate fibrille collagene (*) si trovano nel tessuto connettivo sottostante. Queste strutture contribuiscono all'aspetto della membrana basale in sezioni al microscopio ottico specificamente colorate per i carboidrati. Le due cellule visibili nella parte superiore sono cheratinociti (K) basali uniti dai desmosomi (freccia corta) con densi filamenti di cheratina nel loro citoplasma. (Per gentile concessione di J McMillan MD, St John's Institute of Dermatology, St Thomas' Hospital, London.)

artefatto delle altre procedure. In molti tessuti questa zona viene attraversata da proteine integrali di membrana: un esempio è costituito dagli emidesmosomi dei cheratinociti, ancorati alla lamina densa della lamina basale dell'epidermide. La lamina basale è una delicata struttura reticolare composta principalmente da due polimeri glicoproteici, la laminina e il collagene di tipo IV, che si autoassemblano in foglietti bidimensionali intrecciati l'uno all'altro. Nella fase precoce dello sviluppo embrionale la lamina basale è formata esclusivamente dal polimero laminina. Due altre molecole legano insieme e stabilizzano la rete: entactina (nidogeno) e perlecan (un grande proteoglicano eparansolfato).

A prescindere dalle similarità strutturali di tutte le lamine basali, i loro spessori e l'esatta composizione molecolare variano da un tessuto all'altro e perfino all'interno dello stesso tessuto (ad es. tra cripte e villi dell'intestino tenue). Le isoforme della laminina e del collagene di tipo IV differiscono nei vari tessuti, così le cellule di Schwann e le fibre muscolari esprimono la laminina-2 (merosina) invece della tipica laminina-1. La laminina-5, nonostante non sia di per sé una componente della lamina basale, compare negli emidesmosomi dell'epidermide basale, ancorando la lamina basale con le proteine epidermiche transmembrana, le integrine $\alpha_6\beta_4$ e il collagene di tipo XVII (BPAG2, antigene 2 del pemfigoide bolloso, uno dei bersagli del pemfigoide bolloso, una dermatosi bollosa autoimmune). La particolare isoforma del collagene di tipo IV nella lamina basale di diversi tessuti è correlata ad alcune malattie tessuto-specifiche. Mutazioni nel collagene espresso nel muscolo e nel glomerulo renale causano la sindrome di Alport, una forma di insufficienza renale. Insufficienza renale si produce anche nella sindrome di Goodpasture, causata da autoanticorpi contro il collagene della lamina basale renale.

Nella membrana di Descemet nella cornea, la lamina basale endoteliale va incontro a ispessimento (proporzionale all'età, fino a 10 μm), correlato alla sostituzione del collagene di tipo IV con il collagene di tipo VIII. La lamina basale della giunzione neuromuscolare contiene agrina, un proteoglicano eparansolfato, che svolge un ruolo nel raggruppamento dei recettori dell'acetilcolina del muscolo a livello della membrana plasmatica di queste giunzioni.

LAMINA RETICOLARE

La lamina reticolare è costituita da una densa matrice extracellulare contenente collagene. A livello cutaneo essa contiene fibrille collagene di tipo VII (fibrille di ancoraggio) che connettono la lamina densa al tessuto connettivo sottostante. L'alta concentrazione di proteoglicani nella lamina reticolare determina la reazione positiva dell'intera membrana basale alle colorazioni per i carboidrati, visibile nei preparati allestiti per il microscopio ottico.

FUNZIONI DELLA LAMINA BASALE

La lamina basale svolge diversi ruoli importanti (Iozzo 2005): forma barriere selettivamente permeabili (filtri anionici) fra tessuti adiacenti, come ad esempio il filtro glomerulare renale; ancora il tessuto epiteliale e il tessuto connettivo, stabilizzando e orientando gli strati tissutali; può influenzare i tessuti adiacenti, determinando la loro polarità, la frequenza delle mitosi, la sopravvivenza cellulare ecc.; regola i processi angiogenetici. Inoltre può agire come guida per la migrazione e per la maturazione delle cellule in crescita, nelle fasi di sviluppo o di riparazione dei tessuti: è in grado, ad esempio, di guidare la crescita assonale, permettendo il corretto ristabilirsi delle giunzioni neuromuscolari nel corso della rigenerazione dopo una lesione del sistema nervoso periferico. Cambiamenti nello spessore della lamina basale sono spesso in relazione a condizioni patologiche, come ad esempio l'ispessimento della lamina basale del glomerulo nel corso di glomerulonefrite e diabete.

TESSUTO CONNETTIVO E TESSUTI DI SOSTEGNO

Si definiscono tessuti connettivi quei tessuti composti principalmente da materiale intercellulare, la matrice extracellulare, secreta principalmente dalle cellule del tessuto connettivo. Le cellule sono quindi ampiamente separate tra loro dalla propria matrice, costituita da proteine fibrose e da una sostanza fondamentale relativamente amorfa (Fig. 2.9). Molte delle peculiari proprietà dei tessuti connettivi sono determinate dalla compo-

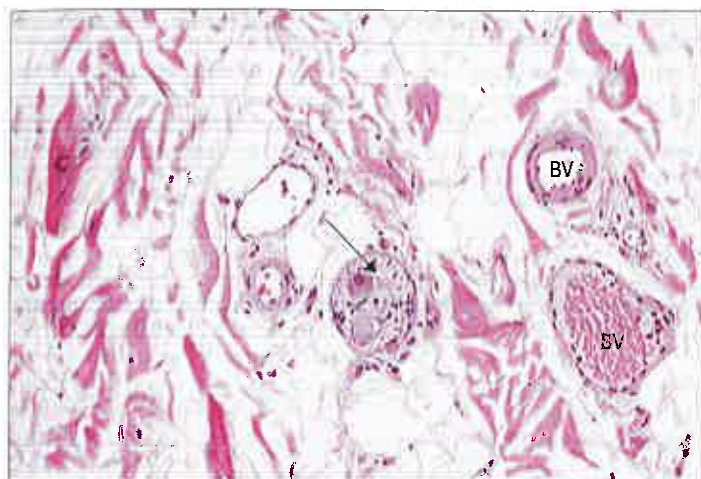


Fig. 2.9 Tessuto connettivo lasso (umano), con fasci di fibre collagene (C) immerse nella sostanza fondamentale amorfa, attraversate da un fascio neurovascolare composto da vasi sanguigni (BV), vasi linfatici e nervi. La freccia indica un piccolo ganglio autonomo. (Per gentile concessione di Peter Hewell e del Dr. Joseph Mathew, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK.)

sizione della matrice e la loro classificazione si basa largamente sulle sue caratteristiche. In alcuni tipi di tessuto connettivo, la componente cellulare rappresenta la parte più estesa del tessuto anche se, in origine, il tessuto presentava un elevato rapporto matrice/cellule, come avviene per il tessuto adiposo. I tessuti connettivi derivano dal mesenchima e, nelle regioni della testa, dalle creste neurali.

I tessuti connettivi svolgono ruoli essenziali nell'organismo: funzioni strutturali, in rapporto con le speciali proprietà meccaniche delle componenti della matrice extracellulare, e funzioni di difesa, nelle quali svolge un ruolo predominante la componente cellulare. I tessuti connettivi inoltre svolgono spesso importanti attività trofiche e morfogenetiche, in grado di organizzare e influenzare la crescita e il differenziamento dei tessuti circostanti, come ad esempio per quanto riguarda lo sviluppo delle ghiandole a partire dalle superfici epiteliali.

I tessuti connettivi strutturali sono suddivisi nei tipi generali o ordinari, che sono largamente distribuiti nell'organismo e comprendono il tessuto connettivo propriamente detto, e i tessuti specializzati scheletrici, come la cartilagine e l'osso, che saranno trattati nel Capitolo 5. Un terzo tipo, il tessuto emolinfoide, è formato da cellule del sangue periferico, dai tessuti linfoidi e dai loro precursori, e sarà descritto nel Capitolo 4. Vengono spesso inclusi tra gli altri tipi di tessuto connettivo per la comune origine mesenchimale e per il fatto che le cellule del sangue coinvolte nei meccanismi di difesa, formano parte di una popolazione cellulare di un tipico tessuto connettivo. Raggiungono il tessuto connettivo con il circolo sanguigno migrando in esso attraverso l'endotelio dei vasi.

CELLULE DEL TESSUTO CONNETTIVO PROPRIAMENTE DETTO

Le cellule del tessuto connettivo propriamente detto possono essere suddivise nella popolazione di cellule residenti (fibroblasti, adipociti, cellule staminali mesenchimali ecc.) e nella popolazione di cellule migranti, deputata a varie funzioni di difesa (macrofagi, linfociti, mastociti, neutrofilii ed eosinofili), che possono variare nel numero e nell'attività, in base alle diverse esigenze. Embriologicamente, fibroblasti e adipociti derivano da cellule staminali mesenchimali, alcune delle quali possono rimanere nei tessuti per fornire una sorgente di cellule di ricambio nel periodo postnatale. Come accennato sopra, le cellule di origine emopoietica migrano nel tessuto connettivo dal midollo osseo e dai tessuti linfoidi.

Cellule residenti

Fibroblasti

I fibroblasti rappresentano in genere la popolazione cellulare residente più numerosa. Si tratta di cellule fusiformi appiattite, con un perimetro

irregolare dotato di estesi processi citoplasmatici (Fig. 2.10; si veda Fig. 2.12). I fibroblasti sintetizzano la maggior parte della matrice extracellulare del tessuto connettivo (si veda Fig. 2.10); di conseguenza, presentano tutte le caratteristiche tipiche delle cellule con attiva sintesi e secrezione di proteine. Tali cellule hanno nuclei relativamente grandi ed eucromatici e nucleoli prominenti. Nelle cellule giovani e con elevata attività metabolica il citoplasma è abbondante e basofilo (in relazione alla cospicua presenza di reticolo endoplasmatico rugoso), i mitocondri sono numerosi e sono rilevabili diversi apparati di Golgi. Nei fibroblasti più vecchi e relativamente inattivi (spesso denominati fibrociti) il volume citoplasmatico è ridotto, il reticolo endoplasmatico è scarso e i nuclei sono appiattiti ed eterocromatici.

I fibroblasti aderiscono in genere alle fibre della matrice (collagene ed elastina) da essi sintetizzate. In alcuni organi ad alta densità cellulare, come il fegato, il rene e la milza, e nella maggior parte dei tessuti linfoidi, fibroblasti ed esili fibre collagene (collagene di tipo III, fibre reticolari) formano una rete fibrocellulare, spesso definita tessuto reticolare. I fibroblasti possono quindi essere chiamati cellule reticolari o reticolociti.

I fibroblasti diventano particolarmente attivi durante i processi di riparazione delle ferite, dopo lesioni traumatiche o infiammatorie, quando si ha perdita di massa tissutale in seguito alla morte delle cellule. In tal caso essi proliferano e sintetizzano attivamente una matrice fibrosa che diviene infiltrata da numerosi vasi sanguigni (tessuto di granulazione). La retrazione delle ferite è causata, almeno in parte, dall'accorciamento dei miofibroblasti, speciali cellule contrattili simili ai fibroblasti (Hinz et al. 2012) con proprietà simili a quelle delle cellule muscolari lisce. Si pensava che i miofibroblasti derivassero dai fibroblasti (McAnulty 2007) o da cellule progenitrici staminali mesenchimali (si veda oltre) nel tessuto di granulazione. Tuttavia, dati recenti suggeriscono che nel processo di guarigione delle ferite e in molti processi patologici di trasformazione fibrotica, tra cui la cirrosi epatica, il precursore dei miofibroblasti è il pericita vascolare o una cellula strettamente correlata (Duffield 2012). Nei casi in cui le cellule specializzate di una regione danneggiata non possano proliferare e rigenerare il tessuto specifico con intatta funzionalità, ad esempio le cellule del muscolo cardiaco dopo l'infarto, i fibroblasti del tessuto connettivo e la loro matrice extracellulare riempiono l'area di lesione, formando una cicatrice. Un'eccezione è rappresentata dal sistema nervoso centrale, dove, dopo una lesione, si formano cicatrici gliali. L'attività dei fibroblasti è influenzata da vari fattori, come la concentrazione di ormoni steroidei, la dieta e il tipo prevalente di stress meccanico. La formazione del collagene è alterata nei deficit di vitamina C.

Adipociti (lipociti, cellule adipose)

Gli adipociti si ritrovano, come elementi singoli o in gruppo, in molti ma non in tutti i tessuti connettivi. Sono numerosi nel tessuto adiposo (Fig. 2.11). Le cellule prese singolarmente si presentano con forma

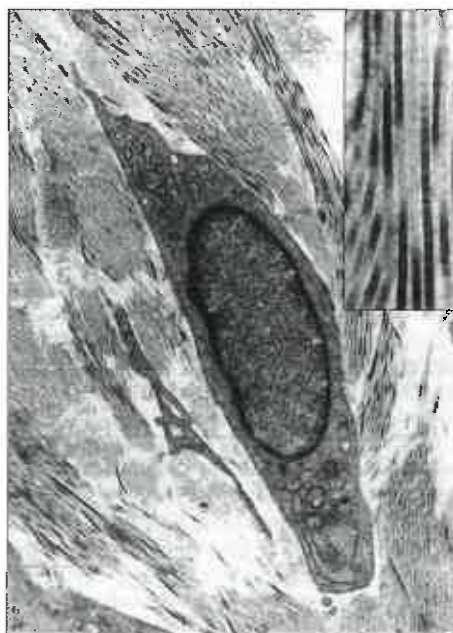


Fig. 2.10 Microfotografia elettronica di un fibroblasto del tessuto connettivo umano, circondato da fasci di fibrille collagene finemente bandeggiate (mostrate ad alto ingrandimento nel riquadro), da esso secrete. (Per gentile concessione del Dr. Bart Wagner, Histopathology Department, Sheffield Teaching Hospitals, UK.)

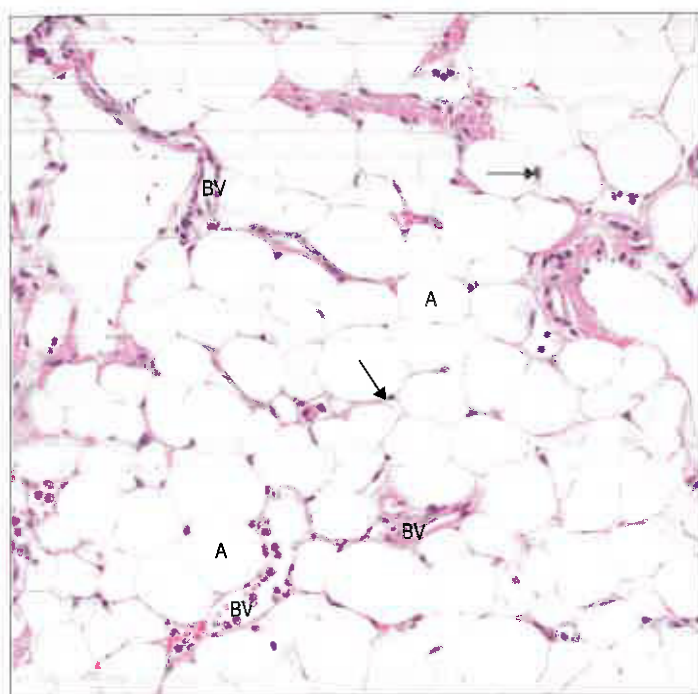


Fig. 2.11 Tessuto adiposo (umano, da un campione di linfonodo). Gli adipociti (A) sono cellule poligonali dilatate, riempite di lipidi, che sono stati estratti nella fase di processazione del tessuto. Pertanto rimangono visibili solo le membrane plasmatiche, con scarso citoplasma e alcuni nuclei (freccie), talvolta visibili schiacciati alla periferia cellulare. Piccoli vasi sanguigni (BV) penetrano nel tessuto adiposo; a destra si osservano vasi più grandi. (Per gentile concessione di Peter Helliwell e del Dr. Joseph Mathew, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK.)

ovale o sferica, mentre assumono una conformazione poligonale quando riunite in masse solide pluricellulari. Hanno diametri vari con una media di circa 50 μm . Ogni cellula è composta da una sottile rima periferica di citoplasma, in cui è incluso il nucleo, intorno a un singolo grande globulo di grasso posto centralmente e composto da esteri di glicerolo con acidi oleico, palmitico e stearico. Vi è un piccolo accumulo di citoplasma intorno al nucleo ovale che risulta tipicamente schiacciato contro la membrana cellulare dalla goccia di grasso, insieme all'apparato di Golgi. Molti filamenti citoscheletrici, una certa quantità di reticolo endoplasmatico e pochi mitocondri, si trovano disposti intorno alla goccia lipidica, non delimitata da membrana e quindi in diretto contatto con il citoplasma circostante. Nelle sezioni di tessuto non trattate specificamente per preservare i lipidi, il globulo di grasso viene asportato dai solventi usati nelle preparazioni di routine e restano quindi visibili solo il nucleo e la sottile rima periferica di citoplasma, disposti intorno a uno spazio vuoto centrale.

Un'altra forma di tessuto adiposo, il grasso bruno, è presente nella regione interscapolare dei neonati, la stessa sede in cui si trova il grasso bruno nei roditori. Il grasso bruno è caratterizzato dalla presenza di grandi cellule, ciascuna delle quali contiene diverse gocce lipidiche separate (tessuto adiposo multiloculare), invece di una singola goccia (tipica del tessuto adiposo uniloculare; si veda sopra) e da mitocondri, con creste insolitamente grandi e numerose. Le cellule del tessuto adiposo bianco sono specializzate per immagazzinare energia chimica, mentre il ruolo fisiologico delle cellule del tessuto adiposo bruno (BAT) è di metabolizzare acidi grassi e generare calore. Le cellule BAT disaccoppiano la respirazione cellulare tramite la proteina mitocondriale disaccoppiante UCP1. Si pensava che durante la crescita postnatale il grasso bruno scomparisse, ma sono stati osservati depositi rilevanti di grasso bruno UCP1-positivo mediante tomografia a emissione di positroni (PET) negli adulti, soprattutto nella regione sopraclavicolare, nel collo e lungo la colonna vertebrale. Evidenze recenti suggeriscono che queste cellule umane UCP1-positive potrebbero non essere delle classiche cellule adipose brune ma un tipo distinto di cellule adipose termogeniche, denominate cellule adipose beige, che si ritiene derivino dalle cellule precursori del grasso bianco (Wu et al. 2012). Tali cellule potrebbero rappresentare un meccanismo cellulare evolutivamente conservato per fornire flessibilità nella termogenesi adattativa.

È ormai noto da tempo che il tessuto adiposo svolge un ruolo centrale nel controllo del bilancio energetico e dell'omeostasi lipidica. È opinione sempre più diffusa che possa svolgere un ruolo ugualmente importante come organo endocrino, secernendo una classe di peptidi chiamati adipochine (Trayhurn e Wood 2004), che possono entrare nel sangue attraverso i capillari o la linfa. Diversi tipi di tessuto adiposo mostrano un'eterogeneità funzionale e regionale e differiscono per il loro coinvolgimento nei processi patologici (Hassan et al. 2012). La mobilitazione del grasso è sotto controllo nervoso e ormonale: a riguardo è particolarmente importante la noradrenalina rilasciata dalle terminazioni nervose simpatiche nel tessuto adiposo. Si ritiene che non vi sia più formazione di nuovo tessuto adiposo dopo l'immediato periodo postnatale e che l'accumulo di grasso corporeo, come si ha nell'obesità, sia dovuto all'eccessivo accumulo di lipidi negli adipociti esistenti, che aumentano notevolmente di dimensioni. Al contrario, la perdita di peso risulta dalla mobilitazione e dal metabolismo dei lipidi dai depositi adiposi, con conseguente contrazione delle cellule.

Cellule staminali mesenchimali

Normalmente, nei tessuti connettivi le cellule staminali mesenchimali non sono presenti in numero rilevante. Questi elementi, derivati dal mesenchima embrionale, sono capaci di differenziarsi in cellule connettivali mature durante le normali fasi di crescita e sviluppo, nel turnover cellulare e, in modo più cospicuo, nella riparazione dei tessuti danneggiati. Numerosi risultati sperimentali indicano che le cellule staminali mesenchimali, perfino in tessuti maturi, rimangono allo stadio pluripotente e sono quindi in grado di dare origine a tutte le cellule residenti dei vari tessuti connettivi, in risposta a stimoli e segnali locali. Il potenziale utilizzo della terapia basata sulle cellule staminali mesenchimali per il trattamento di un'ampia gamma di malattie autoimmuni e degenerative è riportato in un numero sempre crescente di articoli nel campo della medicina traslazionale (si vedano, ad esempio, Ankrum e Karp 2010, Jackson et al. 2012, e Ren et al. 2012).

Cellule migranti

Macrofagi

I macrofagi sono particolarmente numerosi nei tessuti connettivi, dove sono ancorati alle fibre della matrice oppure sono mobili e capaci di migrare (Fig. 2.12). Si tratta di cellule relativamente grandi, di 15-20 μm di diametro, con nuclei indentati relativamente eterocromatici e con nucleolo ben evidente. Il citoplasma è leggermente basofilo, contiene molti lisosomi e mostra un tipico aspetto "schiumoso" al microscopio ottico. I macrofagi sono importanti fagociti e fanno parte del sistema dei fagociti mononucleati. Possono inglobare e digerire materiali organici particolati come i batteri e sono in grado di eliminare dai tessuti le cellule morte o danneggiate. Secernono inoltre diverse citochine, che esercitano profondi effetti su molti altri tipi cellulari. I macrofagi sono capaci di proliferare in misura limitata nei tessuti connettivi, ma derivano e sono sostituiti dalle cellule staminali emopoietiche del midollo osseo e circolano nel sangue come monociti prima di migrare attraverso le pareti dei vasi e raggiungere i tessuti connettivi, dove si differenziano.

Molte proprietà dei macrofagi del tessuto connettivo sono comuni a quelle di altre cellule a essi correlate, presenti in altri siti: queste includono i monociti circolanti (dai quali i macrofagi derivano), i macrofagi alveolari dei polmoni (che fagocitano le particelle inalate sfuggite alla clearance mucociliare), cellule fagocitiche di linfonodi, milza e midollo osseo, cellule di Kupffer dei sinusoidi epatici e cellule microgliali del sistema nervoso centrale.

Linfociti

I linfociti, presenti normalmente in piccolo numero nei tessuti connettivi, diventano abbondanti solo in condizioni patologiche, migrando dai tessuti linfoidi adiacenti o dalla circolazione sanguigna. Sono per la maggior parte cellule piccole (6-8 μm) con nuclei intensamente eterocromatici, ma aumentano di dimensioni quando vengono stimolati. Si conoscono due principali classi funzionali linfocitarie: i linfociti B e T. I linfociti B originano dal midollo osseo e poi migrano nei tessuti linfoidi, dove proliferano. Quando stimolati dall'antigene vanno incontro a ulteriori divisioni mitotiche, si ingrandiscono quando maturano, di solito nei connettivi, per formare plasmacellule che sintetizzano e se-

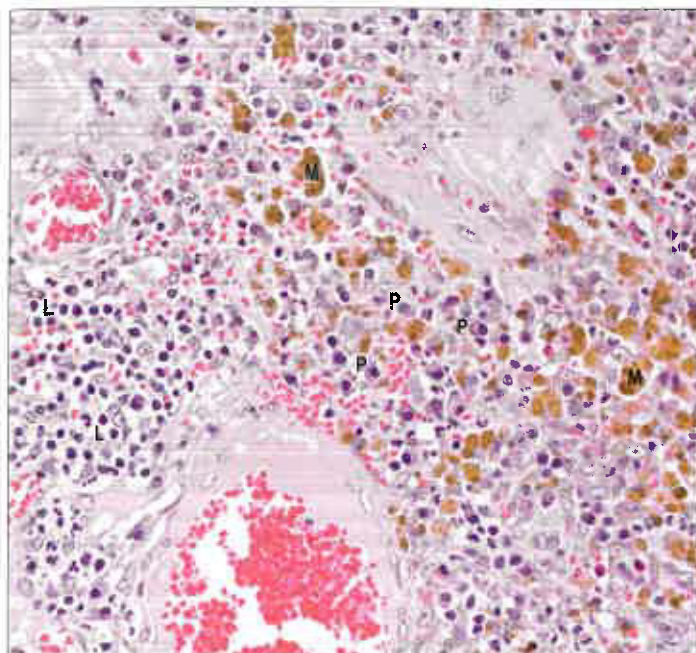


Fig. 2.12 Macrofagi (M) in un tessuto connettivo umano affetto da infiammazione cronica, che mostrano grossi granuli citoplasmatici pigmentati contenenti emosiderina derivati dagli eritrociti fagocitati. Molti sono multinucleati. Sono anche visibili plasmacellule (P), piccoli linfociti (L) e altre cellule emopoietiche. (Per gentile concessione di Peter Helliwell e del Dr. Joseph Mathew, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK.)

cernono anticorpi (immunoglobuline). Le plasmacellule mature sono rotonde o ovoidali, con un diametro trasverso che arriva fino a 15 μm , e possiedono un esteso reticolo endoplasmatico rugoso. I loro nuclei sono sferici, spesso eccentrici, con caratteristica configurazione "a quadrante di orologio" dell'eterocromatina (si veda Fig. 4.12), distribuita regolarmente in zolle periferiche. Il prominente complesso di Golgi è visibile al microscopio ottico come una regione pallida a lato del nucleo, mentre il restante citoplasma appare intensamente basofilo per la presenza dell'abbondante reticolo endoplasmatico rugoso. Le plasmacellule mature non si dividono.

I linfociti T originano da precursori nel midollo osseo emopoietico e migrano poi nel timo, dove acquisiscono identità di cellule T prima di passare negli organi linfoidi periferici, dove continuano a proliferare. Sotto stimolo antigenico, le cellule T aumentano di dimensioni e il loro citoplasma si riempie di gruppi di polisomi liberi. I linfociti T hanno numerose funzioni: diverse sottopopolazioni riconoscono e distruggono cellule infettate da virus o trapianti di tessuti e organi, o interagiscono con i linfociti B e altri tipi di cellule difensive.

Mastociti

I mastociti o mastcellule sono importanti cellule difensive. Esse sono presenti soprattutto a livello del tessuto connettivo lasso e nelle capsule fibrose di alcuni organi, come il fegato, e sono numerosi intorno ai vasi sanguigni. Di forma ovale o rotonda, con un diametro di circa 20 μm , possiedono molti filopodi che protrudono dalla superficie cellulare. Il nucleo è relativamente piccolo, situato centralmente. Il citoplasma contiene un gran numero di vescicole e un apparato di Golgi ben sviluppato, mentre il reticolo endoplasmatico è quantitativamente scarso. Le vescicole hanno un elevato contenuto di glicosaminoglicano e una reazione fortemente positiva alla colorazione PAS per i carboidrati; sono delimitate da membrana e hanno dimensioni e forma variabili (diametro medio di 0,5 μm) e un contenuto piuttosto eterogeneo di materiale lipidico denso, che può presentarsi sotto forma finemente granulare, lamellare o di spirali membranose.

I maggiori costituenti dei granuli, associati a stati infiammatori (Frenzel e Hermine 2013), sono il proteoglicano eparina, l'istamina, la tripsina, la superossidodismutasi, l'arilsulfatasi, la β -esosaminidasi e vari altri enzimi, compresa la chimasi nel tessuto connettivo ma non i mastociti delle mucose, insieme a fattori chemiotattici per i granulociti neutrofili ed eosinofili. Vi sono differenze funzionali tra mastociti che si trovano nei diversi tessuti.

I mastociti possono essere stimolati a rilasciare il loro contenuto in parte o completamente, per effetto diretto di traumi meccanici o chimici o dopo contatto con particolari antigeni ai quali l'organismo era stato in precedenza esposto. I granuli rilasciati nel tessuto provocano alterazione della permeabilità capillare, contrazione delle cellule muscolari lisce, attivazione e attrazione di diverse altre cellule che fanno parte della risposta difensiva dell'organismo. La risposta alla degranulazione dei mastociti può essere locale, come nel caso dell'orticaria, oppure occasionalmente ci può essere una risposta generalizzata al rilascio di grandi quantità di istamina nella circolo (shock anafilattico). I mastociti somigliano notevolmente ai granulociti basofili della circolazione generale, ma si ritiene si sviluppino da un precursore più precoce della linea mieloide. Si ritiene che derivino dal midollo osseo e migrino nei tessuti come cellule immature simili ai basofili, attraversando le pareti dei capillari e delle venule per giungere alla loro destinazione finale. Per ulteriori approfondimenti, si vedano Bischoff (2007) e Collington et al. (2011).

Granulociti (leucociti polimorfonucleati)

I granulociti neutrofili ed eosinofili sono cellule che migrano dal torrente circolatorio. Relativamente scarsi nei tessuti connettivi normali, aumentano notevolmente in caso di infezione, in cui sono componenti importanti della difesa cellulare. I neutrofili sono dotati di spiccata attività fagocitaria, in particolare nei confronti dei batteri. Le funzioni degli eosinofili sono meno conosciute. Queste cellule saranno descritte nel Capitolo 4.

CELLULE DEI TESSUTI CONNETTIVI SPECIALIZZATI

I tessuti scheletrici, cioè la cartilagine e l'osso, sono classificati come tessuti connettivi, ma hanno strutture e funzioni di tipo altamente specializzato e saranno descritti nel Capitolo 5. Come nel tessuto connettivo propriamente detto, le caratteristiche peculiari di tali tessuti risiedono nella matrice extracellulare, che forma la componente principale dei tessuti ed è responsabile delle loro proprietà. Le cellule residenti sono diverse da quelle del tessuto connettivo propriamente detto. La cartilagine è popolata da condroblasti, che sintetizzano la matrice, e da condrociti maturi. La matrice ossea è elaborata dagli osteoblasti. Gli osteociti, derivati dalla maturazione di osteoblasti, restano inglobati nella matrice ossea e ne favoriscono i processi di mineralizzazione, mantenimento e ricambio. Gli osteoclasti, un terzo tipo cellulare, hanno una diversa linea di origine, derivano dal tessuto emopoietico. Sono responsabili della degradazione e del rimodellamento osseo insieme agli osteoblasti.

MATRICE EXTRACELLULARE

Il termine matrice extracellulare è applicato collettivamente alle componenti extracellulari dei tessuti connettivi e di supporto. Consiste essenzialmente di un insieme di fibre proteiche insolubili, glicoproteine adesive e complessi solubili formati da polimeri di carboidrati uniti a molecole proteiche (proteoglicani e glicosaminoglicani), capaci di legare molecole di acqua. La matrice extracellulare distribuisce gli stress meccanici sui tessuti e fornisce lo stroma alle cellule in essa contenute, formando una rete alla quale esse aderiscono e sulla quale possono muoversi (si vedano Even-Ram e Yamada 2005, e Wolf e Friedl 2011). Con l'eccezione della matrice ossea, costituisce un mezzo altamente idratato attraverso il quale metaboliti, gas e nutrienti possono diffondere liberamente, passando attraverso di esso tra le cellule e i vasi sanguigni, o nel caso della cartilagine, poco o per niente vascolarizzata, passando dai vasi adiacenti.

Le interazioni tra le cellule del tessuto connettivo e la matrice sono numerose e complesse. Le cellule sintetizzano, secernono, modificano e degradano ininterrottamente le componenti della matrice extracellulare, e rispondono al contatto con la matrice regolando il metabolismo, la proliferazione e la motilità. La degradazione della matrice è una caratteristica importante dello sviluppo embrionale, della morfogenesi, dell'angiogenesi e del processo di riparazione e rimodellamento dei tessuti (si veda Mott e Werb 2004). Sono coinvolti vari tipi di proteasi, principalmente le metalloproteasi, come le metalloproteasi della matrice (MMP) e quelle con un dominio di disintegrina e di metalloproteasi (ADAM), che includono le ADAM con un dominio di trombospodina

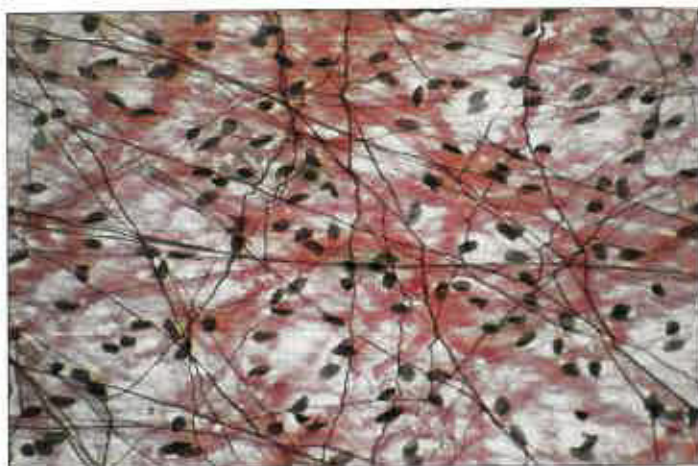


Fig. 2.13 Fibre elastiche evidenziate come linee scure, sottili, disposte in maniera relativamente ordinata, in una preparazione di mesentero integro colorata per l'elastina. Le bande rosa ondulate sono fasci di collagene, i nuclei ovali grigi appartengono principalmente a fibroblasti.

(ADAMTS). Il rimodellamento tissutale dipende dalla degradazione controllata della matrice, a opera delle MMP secrete e regolata da loro inibitori specifici, come avviene ad esempio durante i processi involutivi dell'utero postpartum o durante la lisi e desquamazione mestruale dell'endometrio (Gaide Chevronnay et al. 2012). Nel processo di degradazione della matrice vengono liberati peptidi bioattivi che agiscono come fattori di crescita, citochine e altre molecole di segnale, capaci di modificare il comportamento delle cellule adiacenti. Mentre in condizioni fisiologiche la degradazione della matrice extracellulare è regolata in modo preciso, se tale degradazione si disregola diventa causa di molte malattie, come l'aterosclerosi, l'enfisema, osteoartrite e complicanze vascolari diabetiche.

Le fibre insolubili sono costituite principalmente da due tipi di proteine strutturali: i membri della famiglia del collagene e l'elastina (Fig. 2.13). La matrice interfibrillare comprende glicoproteine e il signalling matrice-cellule. Queste glicoproteine includono la fibronectina, la laminina, la tenascina e la vitronectina, oltre ad altre proteine meno caratterizzate. I glicosaminoglicani della matrice interfibrillare sono, con un'importante eccezione, molecole di proteoglicani modificate a livello post-traduzionale, in cui lunghe catene laterali polisaccaridiche sono aggiunte al breve core proteico durante la via secretoria tra il reticolo endoplasmatico rugoso e il sistema *trans*-Golgi. L'eccezione è costituita dal polimero disaccaridico ialuronano, che non possiede un core proteico centrale ed è sintetizzato interamente da enzimi della superficie cellulare. Per ulteriori approfondimenti sulle molecole della matrice extracellulare, si veda Pollard et al. (2008). Le proprietà funzionali dei tessuti connettivi variano in base alle quantità specifiche delle diverse componenti presenti. Le fibre collagene resistono alla tensione, mentre l'elastina fornisce la capacità di resistere alla deformazione per stiramento. Il materiale interfibrillare, formato da polimeri solubili altamente idratati (proteoglicani e glicosaminoglicani, principalmente ialuronano), forma generalmente un gel indeformabile, resistente alle forze compressive. Di conseguenza, i tessuti specializzati per la resistenza a forze tensile, come i tendini, sono ricchi di fibre collagene; quelli che devono andare incontro a cambiamenti di forma e volume, come i mesenterici, sono ricchi di fibre elastiche; mentre i tessuti in grado di assorbire forze compressive, come le cartilagini, hanno un contenuto abbondante di glicosaminoglicani e proteoglicani. Nell'osso, i cristalli minerali prendono il posto della maggior parte dei polimeri solubili e conferiscono al tessuto una spiccata rigidità e incomprimibilità.

Matrice fibrillare

Collagene

Il collagene costituisce una parte considerevole (circa il 30%) delle proteine totali del corpo umano. È formato da un ampio spettro di molecole correlate che svolgono diversi ruoli e funzioni nell'organizzazione e nelle proprietà del tessuto connettivo (e di alcuni altri tessuti). Il primo colla-

gene a essere identificato è stato il tipo I, il più abbondante e il costituente del derma, delle fasce, dell'osso, dei tendini e dei legamenti, dei vasi sanguigni e della sclera del bulbo oculare. Nella cartilagine e nel corpo vitreo dell'occhio si trova il collagene di tipo II, con composizione chimica leggermente diversa dal precedente. Il tipo III è presente in diversi tessuti, inclusi il derma e i vasi sanguigni, mentre il tipo IV si trova nelle lamine basali. Gli altri tipi di collagene sono distribuiti diffusamente in vari tessuti. Cinque di essi, i tipi I, II, III, V e XI, formano le fibrille, mentre i tipi IV, VIII e X formano lamine o reticoli. I collagene di tipo VI, VII, IX, XII, XIV e XVIII hanno funzioni di ancoraggio e di connessione, mentre i tipi XIII e XVII sono proteine transmembrana.

I vari tipi di collagene possiedono diverse caratteristiche in comune: diversamente dalla maggioranza delle proteine, possiedono un alto contenuto di idrossiprolina, e sono tutti formati da tre polipeptidi uniti in una tripla elica, che subisce in seguito considerevoli modificazioni post-traduzionali. Dopo la secrezione le singole molecole sono unite ulteriormente da legami crociati per formare polimeri stabili. Da un punto di vista funzionale, diversi tipi di collagene sono proteine strutturali dotate di notevole resistenza meccanica. Qui di seguito verranno descritte solo alcune delle loro caratteristiche distintive strutturali. Per ulteriori approfondimenti sulle strutture molecolari e sulle funzioni del collagene, si veda Pollard et al. (2008).

Collagene di tipo I

Il collagene di tipo I è ampiamente distribuito nell'organismo. Forma fibrille inestensibili nelle quali le molecole di collagene a tripla elica sono allineate parallelamente in modo sfasato, con i tre quarti della lunghezza di ogni molecola a contatto con le molecole adiacenti. La fibrilla possiede bande ben delimitate di aminoacidi carichi e non carichi elettricamente distribuiti al suo interno: tale caratteristica è evidenziata dalla colorazione con metalli pesanti con cui si rende visibile, in sezioni longitudinali esaminate al microscopio elettronico, un bandeggio che si ripete ogni 65 nm (si veda il riquadro nella Figura 2.10).

Il diametro delle fibrille varia in base ai tessuti e all'età. In genere, i tessuti in via di sviluppo hanno fibrille più sottili dei tessuti maturi. Le fibrille dello stroma corneale hanno diametro sottile e uniforme, mentre nei tendini possono esservi fibrille fino a 20 volte più spesse e piuttosto variabili nel diametro. I tessuti sottoposti a un elevato carico tensorio tendono ad avere fibrille più spesse. Le fibrille di maggiori dimensioni sono composte da fibrille sottili uniformi di 8-12 nm di diametro. Le fibrille di per sé sono relativamente flessibili ma, se mineralizzate (come nell'osso) o immerse in alte concentrazioni di proteoglicani (come nella cartilagine), la struttura complessiva che risulta composta da fibre e materiale composito di rinforzo diviene notevolmente più rigida.

Le fibre collagene di tipo I appaiono, a fresco, come filamenti paralleli fittamente stipati di un colore bianco brillante. Formano fasci ondulati di varia grandezza, in genere visibili al microscopio ottico. Le fibre componenti possono allontanarsi da un fascio e intrecciarsi con quelli vicini. In alcune situazioni, le fibrille collagene sono organizzate secondo un preciso ordine geometrico, nel quale gli strati successivi si dispongono in direzioni alternate: come ad esempio nello stroma della cornea in cui questa disposizione altamente ordinata è essenziale per una perfetta trasparenza. Tendini, aponeurosi e legamenti rappresentano altri tipi di tessuti con elevato ordine strutturale (Cap. 5).

Collagene di tipo II, III, V e XI

Il collagene di tipo II, III, V e XI si aggrega anch'esso in forma di fibrille lineari. Il collagene di tipo II forma fibre corte ed estremamente sottili (10 nm) nell'umor vitreo e fibrille molto spesse nella cartilagine umana durante l'invecchiamento. La sequenza di aminoacidi e la disposizione a bande sono simili a quelli del collagene di tipo I, così come le modificazioni post-traduzionali a livello delle molecole proteiche della tripla elica. Con l'avanzare dell'età, le delicate fibrille nel corpo vitreo possono fondersi in aggregati più spessi.

Il collagene di tipo III è ampiamente distribuito, in particolare nei tessuti giovani e in via di riparazione. In genere, co-localizza con il collagene di tipo I con cui forma legami covalenti. Molte fibrille della cute sono probabilmente composte di collagene di tipo I e III.

Fibre reticolari

Fibre reticolari finemente ramificate e anastomizzate costituiscono l'impalcatura di supporto di molte ghiandole, tra cui il fegato (Fig. 2.14), il rene e il tessuto linforeticolare (linfonodi, milza ecc.). Classi-

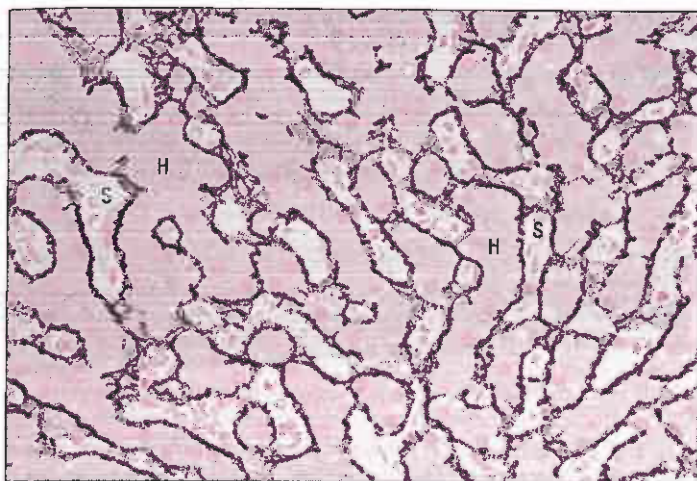


Fig. 2.14 Fibre reticolari (collagene di tipo III; reticolina mostrata tramite colorazione argantica) nel fegato umano, formano una delicata trama all'interno dello spazio di Disse, tra gli epatociti (H), le membrane plasmatiche e l'endotelio dei sinusoidi (S). (Per gentile concessione di Peter Helliwell e del Dr. Joseph Mathew, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK.)

camente, queste fibre si colorano intensamente con sali d'argento, mentre risultano poco colorate utilizzando le tecniche istologiche convenzionali. Si associano alla lamina basale e si trovano spesso in prossimità dei fasci di fibre collagene. Sono formate principalmente da collagene di tipo III.

Elastina

L'elastina è una proteina di 70 kDa, con elevate quantità degli aminoacidi idrofobici alanina e valina. Le fibrille elastiche, contenenti anche fibrillina, formano molti legami crociati attraverso due aminoacidi specifici dell'elastina, la desmosina e l'isodesmosina, formati in sede extracellulare a partire da residui di lisina. Sono meno ampiamente distribuite rispetto al collagene, di colore giallo e tipicamente ricche in legami crociati, più sottili rispetto alle fibrille collagene (10-20 nm). Possono essere particolarmente spesse in alcune sedi anatomiche (legamenti gialli, legamento nucale). Diversamente dal collagene di tipo I, al microscopio elettronico non mostrano alcun bandeggio. Si colorano scarsamente con le colorazioni istologiche routinarie, mentre sono ben evidenziate dalle preparazioni contenenti orceina (si veda Fig. 2.13). Talvolta appaiono disposte in fogli, come nelle lamine elastiche fenestrate della parete aortica. Le strutture ricche di elastina si distendono facilmente e mostrano un ritorno elastico quasi perfetto, sebbene con l'età tendano a calcificare e a perdere elasticità. L'elastina possiede un'elevata resistenza all'azione di acidi e alcali, anche ad alte temperature.

Matrice interfibrillare

Glicosaminoglicani

I polimeri strutturali solubili caratteristici della matrice extracellulare sono i glicosaminoglicani acidi, formati da catene non ramificate di unità disaccaridiche ripetute, ognuna delle quali trasporta uno o più gruppi carichi negativamente (carbossilato o solfato esteri, o entrambi). La carica anionica è bilanciata da cationi (Na^+ , K^+ ecc.) nel fluido interstiziale. Le caratteristiche polianioniche conferiscono ai glicosaminoglicani un'elevata attività osmotica, che aiuta a tenere separate le fibrille, garantisce solidità al gel poroso che esse creano e conferisce al tessuto un grado variabile di basofilia. Ai glicosaminoglicani fu assegnato un nome in base al tessuto in cui furono identificati la prima volta: così ialuronano (corpo vitreo), condroitina (cartilagine), dermatano (cute), cheratano (cornea), eparano (fegato). Questa terminologia non è più così rilevante, dal momento che la maggior parte dei glicosaminoglicani è ampiamente distribuita nell'organismo, mentre, al contrario, alcune cornee non contengono cheratansolfato o lo contengono in piccolissima quantità. Tutti i glicosaminoglicani, a eccezione dello ialuronano, hanno un piccolo core proteico e presentano un'elevata variabilità nella struttura glucidica delle loro catene laterali.

Ialuronano

Lo ialuronano, chiamato in precedenza acido ialuronico (o ialuronato, dato che la forma salina è l'unica esistente a pH fisiologico). È una molecola molto grande (25.000 kDa) altamente idratata. Si trova in tutte le matrici extracellulari e nella maggior parte dei tessuti, ed è una componente essenziale dei tessuti embrionali e in via di sviluppo.

Lo ialuronano è importante per l'aggregazione dei proteoglicani e delle proteine di collegamento che possiedono specifici siti di legame per lo ialuronano (ad es. la laminina). In effetti, i grandi aggregati che si formano possono costituire, nella cartilagine, le unità essenziali di resistenza alla compressione. Lo ialuronano forma inoltre soluzioni molto viscosi, probabilmente i lubrificanti più importanti nelle articolazioni sinoviali. Per la sua capacità di legare l'acqua, è spesso presente in strutture semirigide (ad es. nel corpo vitreo dell'occhio), dove coopera con la trama rada ma regolare di delicate fibrille collagene.

Proteoglicani

I proteoglicani sono stati classificati in base alla grandezza del loro core proteico; la loro nomenclatura è attualmente sotto revisione. Lo stesso core proteico può avere differenti catene laterali di glicosaminoglicani in tessuti diversi. Le funzioni di molti proteoglicani sono ancora scarsamente comprese. Alcuni dei proteoglicani meglio conosciuti sono l'agrecano nella cartilagine, il perlecan nella lamina basale, la decorina associata ai fibroblasti nell'assemblaggio delle fibrille collagene e il sindecano nei tessuti embrionali.

Glicoproteine di adesione

Queste proteine includono molecole che mediano l'adesione tra le cellule e la matrice extracellulare, spesso in associazione con collagene, proteoglicani o altre componenti della matrice. Tutte queste molecole sono glicosilate e sono quindi glicoproteine. Generalmente i tessuti connettivi contengono la ben nota famiglia delle fibronectine (e osteonectina nell'osso), delle laminine e delle tenascine, e la lista delle glicoproteine associate all'adesione extracellulare è in rapida crescita (Pollard et al. 2008). Le glicoproteine di adesione possiedono siti di legame per altre molecole della matrice extracellulare e per le molecole di adesione espresse sulle cellule, specialmente per le integrine: in questo modo si permette alle cellule di aderire e migrare selettivamente attraverso appropriate strutture della matrice (si veda Jacquemet et al. 2013). Funzionano anche come molecole di segnale (*signalling*), che sono identificate da recettori della superficie cellulare e avviano quindi modificazioni all'interno del citoplasma (ad es. promuovendo la formazione di emidesmosomi o altre aree di stretta adesione, riorganizzando il citoscheletro, favorendo o inibendo il movimento e la divisione cellulare).

Fibronectina

La fibronectina è una voluminosa glicoproteina formata da un dimero unito da ponti disolfuro. Ciascuna subunità è composta da una sequenza di domini altamente ripetitivi uniti da regioni flessibili. Le subunità di fibronectina possiedono siti di legame per il collagene, l'eparina e recettori cellulari di superficie, in particolar modo le integrine, in maniera tale da promuovere l'adesione tra tutti questi elementi. Nei tessuti connettivi, queste molecole sono in grado di legarsi alle superfici cellulari in modo ordinato, formando brevi filamenti di fibronectina. Il fegato secerne nel circolo sanguigno una proteina correlata, la fibronectina plasmatica. L'adesione selettiva dei diversi tipi cellulari alla matrice durante lo sviluppo e nella vita postnatale è mediata da numerose isoforme della fibronectina, generate attraverso processi di splicing alternativo. Le isoforme presenti nei tessuti embrionali sono espresse anche durante le fasi di riparazione delle ferite, in cui facilitano la proliferazione dei tessuti e i movimenti cellulari. Una volta che il processo riparativo è completato, vengono nuovamente espresse le isoforme tipiche dell'adulto.

Laminina

La laminina è una molecola grande (850 kDa) e flessibile, composta da tre catene polipeptidiche (designate α , β e γ). Esistono molte isoforme delle diverse catene e almeno 18 varianti di laminina. La molecola prototipica ha una forma a croce, nella quale i due terzi terminali sono avvolti l'uno intorno all'altro a formare l'asse della croce, mentre le estremità libere più corte formano le porzioni verticale e trasversale. La laminina contiene siti di legame per altre molecole della matrice extra-

CELLULE E TESSUTI

cellulare, come l'eparansolfato, il collagene di tipo IV e l'entactina, e anche per i recettori della laminina stessa (integrine) situati sulle membrane plasmatiche cellulari. Le molecole di laminina possono aggregarsi in trame regolari piatte, come nella lamina basale.

Tenascina

La tenascina è una voluminosa glicoproteina formata da sei subunità unite a un'estremità per formare una struttura che ricorda i raggi di una ruota. Esiste una famiglia di molecole di tenascina generate attraverso splicing alternativo del trascritto primario del gene. La tenascina è abbondante nei tessuti embrionali, ma ha una ristretta distribuzione nell'adulto. Si rivela importante nel guidare la migrazione cellulare e la crescita assonale nelle fasi precoci dello sviluppo: è in grado di promuovere o inibire queste attività, in base alla sua isoforma e al tipo cellulare.

CLASSIFICAZIONE DEI TESSUTI CONNETTIVI

Nei diversi distretti dell'organismo, i tessuti connettivi sono notevolmente differenti nell'aspetto, nella consistenza e nella composizione. Queste differenze riflettono le esigenze funzionali locali e sono in relazione ai tipi cellulari predominanti, alla concentrazione, all'organizzazione e al tipo delle fibre e alle caratteristiche della matrice interfibrillare. Su queste basi, il tessuto connettivo propriamente detto può essere classificato nei tipi regolare e irregolare, in base al grado di orientamento delle componenti fibrose.

Tessuto connettivo irregolare

Il tessuto connettivo irregolare può essere ulteriormente ripartito in tessuto lasso, compatto e adiposo.

Tessuto connettivo lasso (areolare)

Il tessuto connettivo lasso è la forma di connettivo più diffusa ed è ampiamente distribuito nell'organismo. La sua funzione principale è legare insieme delle strutture, pur permettendo ancora un considerevole grado di movimento. Costituisce la tonaca sottomucosa nel canale alimentare e in altri visceri rivestiti da mucosa e forma il tessuto sottocutaneo nelle regioni in cui esso è privo di grasso (palpebre, pene, scroto e labbra). Connette muscoli, vasi e nervi con le strutture circostanti. È presente anche all'interno degli organi dove unisce lobi e lobuli delle ghiandole, forma lo strato di sostegno (lamina propria) dell'epitelio della mucosa e dell'endotelio vascolare, e si posiziona all'interno e tra i fascicoli muscolari e le fibre nervose.

Il tessuto connettivo lasso è organizzato in una rete di sottili fibre collagene ed elastiche, intrecciate in tutte le direzioni (si veda Fig. 2.13), che forniscono elasticità e resistenza alla trazione. Tra le larghe maglie tissutali è interposta la matrice interfibrillare o sostanza fondamentale semifluida e soffice e diversi tipi di cellule connettivali che sono distribuite in modo disordinato lungo le fibre o tra le maglie. Contiene anche adipociti che di solito si trovano in piccoli gruppi, soprattutto e intorno ai vasi sanguigni.

Una variante di tessuto connettivo lasso è presente nella corioide e nella sclera dell'occhio, dove si reperta anche un gran numero di cellule pigmentarie (melanociti).

Tessuto connettivo denso irregolare

Il tessuto connettivo denso irregolare si trova nelle regioni sottoposte a uno stress meccanico considerevole e nella guaina di protezione di alcuni organi. La matrice è relativamente acellulare e contiene un'elevata proporzione di fibre collagene organizzate in fasci robusti, intrecciati nelle tre dimensioni, che forniscono una notevole resistenza al tessuto. Ci sono pochi fibroblasti attivi, in genere piatti e con nuclei eterocromatici. Il tessuto connettivo denso irregolare si trova: nello strato reticolare del derma, nelle guaine connettivali superficiali di muscoli e nervi, nell'avventizia dei grossi vasi sanguigni, e nella capsula di varie ghiandole e organi (ad es. nel testicolo, nella sclera, nel periostio e nel pericondrio).

Tessuto adiposo

Pochi adipociti si trovano nel tessuto connettivo lasso della maggior parte del corpo. Tuttavia rappresentano la componente principale del tessuto adiposo (si veda Fig. 2.11), dove si trovano inglobati in un tes-



Fig. 2.15 Tessuto connettivo compatto regolare nel tendine. Fasci paralleli spessi di collagene di tipo I (colorati in rosa) conferiscono al tendine, nel vivente, il colore bianco. Tra i fasci di fibre collagene sono visibili i nuclei allungati di fibroblasti inattivi (cellule tendinee).

suto connettivo lasso vascolarizzato e in genere suddiviso in lobuli da robusti setti fibrosi che accompagnano i vasi sanguigni più ampi. Il tessuto adiposo è presente solo in certe regioni corporee e, in particolare, nel tessuto sottocutaneo, nei mesenterici e omentali, nella mammella femminile, nel midollo osseo, come grasso retro-orbitario dietro il bulbo oculare, intorno ai reni, in profondità nella cute plantare del piede e come cuscinetti localizzati nella membrana sinoviale di molte articolazioni. La sua distribuzione nel tessuto sottocutaneo mostra differenze caratteristiche a seconda del sesso e dell'età. I depositi di grasso hanno il ruolo di riserve energetiche, di sorgenti di lipidi metabolici, di isolamento termico (grasso sottocutaneo) e di ammortizzatori meccanici (ad es. nella pianta dei piedi, nel palmo delle mani, nelle regioni glutee e nelle membrane sinoviali).

Tessuto connettivo regolare

I tessuti connettivi regolari comprendono tessuti altamente fibrosi nei quali le fibre hanno un orientamento regolare e formano lamine come le fasce e le aponeurosi o fasci più spessi, come legamenti e tendini (Fig. 2.15). La direzione delle fibre in queste strutture dipende dalle sollecitazioni alle quali sono sottoposte: i fasci fibrosi, anche all'interno dei tendini, mostrano notevoli intrecci che aumentano la loro stabilità strutturale e resistenza.

I fibroblasti che secernono le fibre possono restare intrappolati nella struttura fibrosa da essi secreta, dove diventano schiacciate, relativamente inattive, con aspetto stellato e piccoli nuclei eterocromatici: queste cellule sono chiamate cellule tendinee. I fibroblasti sulla superficie esterna possono restare attivi continuando la formazione delle fibre e costituiscono un pool di cellule che possono intervenire nella riparazione di lesioni tissutali.

Sebbene il tessuto connettivo regolare sia composto in modo predominante da collagene, alcuni legamenti, come il legamento giallo delle lamine vertebrali e le corde vocali, contengono quantità significative di elastina. Le fibre collagene possono disporsi secondo un preciso ordinamento geometrico, come nella cornea.

Tessuto mucoso

Il tessuto mucoso rappresenta principalmente uno stadio nello sviluppo del tessuto connettivo dal mesenchima. Si trova nella gelatina di Warthon, che costituisce la struttura del cordone ombelicale, e consiste sostanzialmente di matrice extracellulare, composta di materiale mucoide idratato e di una delicata trama di fibre collagene in cui si trovano cellule nucleate simil-fibroblastiche con processi ramificati. Nel tessuto mucoide tipico le fibre sono rare, sebbene il cordone ombelicale del feto a termine contenga fibre collagene perivascolari. Nel periodo postnatale, il tessuto mucoide si trova nella polpa dei denti in via di sviluppo, nel corpo vitreo dell'occhio (una forma persistente di tessuto mucoide contenente alcune fibre e cellule) e nel nucleo polposo dei dischi intervertebrali.

TRANSDIFFERENZIAMENTO E METAPLASIA

La transizione si verifica tra popolazioni cellulari che formano un epitelio (lamine di cellule polarizzate) e cellule mesenchimali (dove le cellule mancano di polarità) durante il normale sviluppo (si veda Thiery et al. 2009). Nella vita postnatale la maggior parte delle transizioni fra tipi cellulari morfologicamente differenti non oltrepassa il confine epitelio-mesenchima: si verificano, invece, transizioni tra cellule di tipo epiteliale o, meno frequentemente, tra cellule mesenchimali (tessuti connettivi). La maggior parte di queste transdifferenziazioni (metaplasie) è adattativa: per rispondere a cambiamenti nelle condizioni ambientali o a traumi e quasi tutte rappresentano stati patologici; le cellule alterate vengono definite metaplastiche. Un esempio fisiologico molto comune di tale processo è la metaplasia squamosa dell'epitelio cilindrico secretorio del canale endocervicale distale, quando sia esposto a un ambiente vaginale stimolato con ormoni. La metaplasia gastrica del tratto inferiore dell'esofago può verificarsi quando un reflusso cronico dei succhi gastrici espone agli acidi il suo epitelio di rivestimento pavimentoso pluristratificato: l'epitelio originale viene allora sostituito da un epitelio cilindrico muco-secerne, tipico dello stomaco (esofago di Barrett); questa modificazione patologica è suscettibile di evoluzione maligna (condizione preneoplastica). Analogamente, nell'epitelio respiratorio (si veda Fig. 2.2D) delle vie aeree superiori spesso si sviluppano aree focali metaplastiche di epitelio squamoso pluristratificato, in risposta agli agenti irritanti del fumo di sigaretta. Una metaplasia mesenchimale (ossea) può invece verificarsi, ad esempio, nel tessuto connettivo fibroso dei muscoli soggetti a lesioni ripetute, dove si formano trabecole ossee. Si ritiene che cellule staminali (piuttosto che cellule differenziate) nel tessuto colpito rispondano alle modificazioni ambientali cambiando i loro pathway di differenziazione, un processo che può essere reversibile in caso di rimozione dello stimolo.

MUCOSA (TONACA MUCOSA)

La mucosa, o tonaca mucosa (Fig 2.16), delimita la superficie interna ricoperta da muco degli organi cavi, come l'intestino, le vie aeree di conduzione e i tratti urinario e genitale. La tonaca mucosa consiste di un rivestimento epiteliale, che può avere i dotti delle ghiandole mucose, sottomucose o estrinseche che sboccano in superficie, il sottostante tessuto connettivo lasso, la lamina propria e un sottile strato di muscolatura liscia, la *muscularis mucosae*. Quest'ultimo strato può essere assente in alcune mucose o può essere sostituito da uno strato di fibre elastiche. Il termine tonaca mucosa è correlato al fatto che i suoi

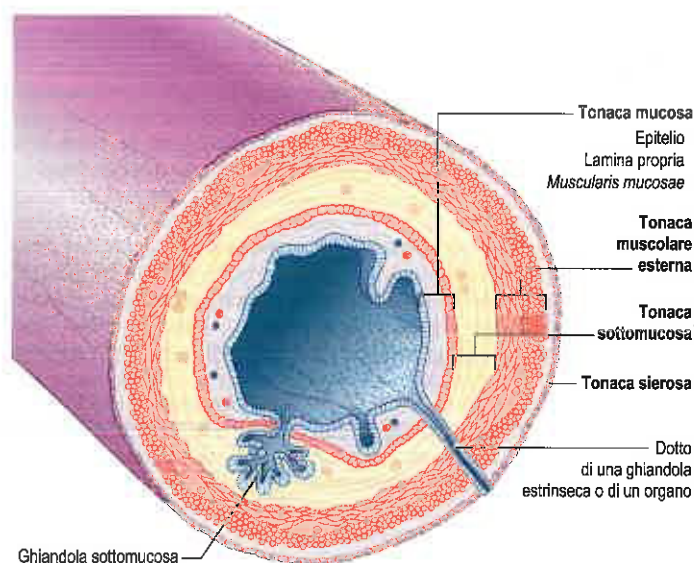


Fig. 2.16 Mucosa e tessuti di sostegno negli organi cavi. Per maggiori dettagli e varianti, si rimanda al testo.

strati possono essere asportati integralmente, dalle sottostanti strutture, come fossero un singolo foglio o membrana: il piano di separazione si trova a livello della *muscularis mucosae*.

La sottomucosa è uno strato di tessuto connettivo di sostegno, in genere posto sotto la *muscularis mucosae*, che può contenere ghiandole mucose o sieromucose. L'infiammazione dei visceri interessa, principalmente, i tessuti connettivi della sottomucosa e della lamina propria, ed è caratterizzata da vasi dilatati, edema e accumuli di cellule della risposta immunitaria stravasate. La maggior parte delle mucose è sostenuta da uno o più strati di muscolatura liscia, la *muscularis externa*, la cui contrazione può restringere il lume della mucosa (ad es. nelle vie aeree) o, laddove vi siano due o più strati muscolari orientati in direzioni opposte (ad es. nell'intestino), può causare movimenti peristaltici del viscere e del contenuto del suo lume. La superficie esterna della muscolatura può essere rivestita da una sierosa oppure, se la struttura è retroperitoneale o se passa attraverso il pavimento pelvico, da una tonaca avventizia di tessuto connettivo.

MUCO

Il muco è una sospensione viscosa di glicoproteine complesse (mucine) di vario genere, secreta da singole cellule epiteliali (caliciformi), da un epitelio superficiale secretorio (ad es. il rivestimento gastrico) o da ghiandole mucose e sieromucose. La precisa composizione del muco varia in base al tessuto e alle cellule secretorie che lo producono. Tutte le mucine contengono un core di proteine filamentose alle quali sono unite catene glucidiche, perlopiù ramificate; il muco salivare contiene quasi 600 catene laterali. I residui di carboidrati includono glucosio, fucosio, galattosio e *N*-acetil-glucosamina (acido sialico). Le parti terminali di alcune catene glucidiche sono identiche agli antigeni dei gruppi sanguigni ABO, nella maggior parte della popolazione (secretori, portatori del gene *S*⁺), e possono essere identificate nel muco salivare per mezzo di appropriati test clinici. Le lunghe catene glucidiche polimeriche legano l'acqua e proteggono le superfici dalla secchezza, forniscono inoltre buone proprietà lubrificanti. In forma concentrata, le mucine formano strati viscosi che proteggono i tessuti sottostanti da danneggiamenti.

La sintesi del muco inizia nel reticolo endoplasmatico rugoso. Successivamente, si sposta nel complesso di Golgi, dove viene coniugato con carboidrati solfati per formare la glicoproteina mucinogeno. Questo viene poi esportato in piccole e dense vescicole delimitate da membrana che si rigonfiano avvicinandosi alla membrana cellulare con la quale si fondono, rilasciando il loro contenuto nell'ambiente extracellulare.

SIEROSA (TONACA SIEROSA)

La sierosa consiste di un monostrato di cellule mesoteliali pavimentose, che esprimono filamenti intermedi di cheratina, sostenuta dal sottostante strato di tessuto connettivo lasso che contiene numerosi vasi sanguigni e linfatici. La sierosa riveste le cavità pleurica, pericardica e peritoneale, copre le superfici esterne degli organi che si trovano in queste cavità e, nell'addome, i mesenteri che decorrono tra di essi. Tra il foglietto parietale e il foglietto viscerale della sierosa si trova uno spazio virtuale, riempito da una piccola quantità di fluido sieroso contenente proteine, costituito in massima parte da essudato del fluido interstiziale.

FASCIA

Fascia è un termine generico che definisce le guaine, le lamine o altre porzioni separabili di tessuto connettivo sufficientemente grandi da risultare visibili a occhio nudo. I termini fascia superficiale e fascia profonda, ampiamente utilizzati per descrivere, rispettivamente, il tessuto connettivo tra la cute e il muscolo sottostante, e il tessuto connettivo che circonda i muscoli, i visceri e le strutture correlate, non sono più inclusi nella *Terminologia Anatomica*, benché siano ancora comunemente utilizzati.

Tela sottocutanea, ipoderma e tessuto sottocutaneo sono i termini sinonimi consigliati in sostituzione di fascia superficiale. Gli addensamenti di tessuto connettivo più profondi sono stati definiti in base alla loro posizione; ad esempio rivestimento dei muscoli (*fascia muscolo-*

rum) o dei visceri (*fascia visceralis*). Le fasce formano inoltre l'involucro di tessuto lasso intorno ai nervi periferici e ai vasi sanguigni e linfatici, quando questi si addentrano tra altre strutture, spesso legandoli insieme nei fasci neurovascolari. Alcuni grossi vasi, ad esempio la carotide comune e le arterie femorali, sono rivestiti da una guaina di tessuto connettivo denso che può avere significato funzionale, in quanto aiuta il ritorno venoso mettendo in stretto rapporto le grandi vene con le arterie pulsatili.

Bibliografia

- Collington SJ, Williams TJ, Weller CL 2011 Innate immune cell trafficking: mechanisms underlying the localisation of mast cells in tissues. *Trends Immunol* 32:478-85.
A discussion of recent advances in understanding the recruitment of mast cells to tissues.
- Duffield JS 2012 The elusive source of myofibroblasts: problem solved? *Nat Med* 18:1178-80.
A review of recent evidence for a perivascular cell (pericyte) origin for myofibroblasts and fibrotic tissue in a number of disease states.
- Frenzel L, Hermine O 2013 Mast cells and inflammation. *Joint Bone Spine* 80:141-5.
A description of the role of mast cells in inflammatory processes and prospects for therapeutic intervention in inflammatory diseases.
- Hassan M, Latif N, Yacoub M 2012 Adipose tissue: friend or foe? *Nature Rev Cardiol* 9:689-702.
A review of the status of adipose tissue, its structural and functional variations and roles in health and disease.
- Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ et al 2012 Recent developments in myofibroblast biology. *Am J Pathol* 180:1340-55.
A review of recent work on myofibroblasts, their origins, molecular regulation of differentiation from precursor cells and roles in organ-specific fibrotic disease processes.
- McAnulty RJ 2007 Fibroblasts and myofibroblasts: their source, function and role in disease. *Int J Biochem Cell Biol* 39:666-71.
A review of the biology of connective tissue fibroblasts and related mesenchymal cells.
- Pan X, Hobbs RP, Coulombe PA 2012 The expanding significance of keratin intermediate filaments in normal and diseased epithelia. *Curr Opin Cell Biol* 25:1-10.
A discussion of the current understanding of the keratin intermediate filament family, specific to epithelia, and the roles of keratins in epithelial functions and selected diseases.
- Pollard TD, Eamshaw WC, Lippincott-Schwartz J 2008 *Cell Biology*, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier, Saunders; Ch. 29 Extracellular matrix molecules, pp. 531-52.
A comprehensive text on the molecular structures and functions of matrix molecules.
- Thiery JP, Acloque H, Huang RYJ et al 2009 Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 139:871-90.
A description of these processes in normal development and the contribution of epithelial-mesenchymal transitions to carcinoma progression and metastasis.
- Wolf K, Friedl P 2011 Extracellular matrix determinants of proteolytic and non-proteolytic cell migration. *Trends Cell Biol* 21:736-44.
A review of cell migration through extracellular matrices in wound healing and pathological processes, using proteolytic and other mechanisms.

Sistema nervoso

Il sistema nervoso è suddiviso in due parti principali, il sistema nervoso centrale (SNC) e il sistema nervoso periferico (SNP). Il SNC comprende l'encefalo, il midollo spinale, il nervo ottico e la retina, oltre a contenere gran parte dei corpi cellulari neuronali. Il SNP include tutto il tessuto nervoso non compreso nel SNC ed è costituito dai nervi cranici e spinali, dal sistema nervoso autonomo (SNA) e dai sensi speciali (gusto, olfatto, vista, udito ed equilibrio). Il SNP è costituito prevalentemente dagli assoni dei neuroni sensitivi e motori che decorrono tra il SNC e le varie parti del corpo. Il SNA si suddivide in una componente simpatica e una componente parasimpatica. Esso comprende i neuroni che innervano le ghiandole secrete e la muscolatura cardiaca e liscia, ed è sede principalmente del controllo dell'ambiente interno. I neuroni situati nella parete del tratto gastrointestinale formano il sistema nervoso enterico (SNE) e sono dotati di un'attività riflessa locale che non dipende dal SNC. Il SNE contiene un numero di neuroni intrinseci nei suoi gangli paragonabile a quelli presenti nell'intero midollo spinale e viene spesso considerato come una terza divisione del sistema nervoso (Gershon 1998).

Nel SNC, i corpi cellulari dei neuroni sono spesso raggruppati in aree ben definite denominate nuclei, o possono anche formare ammassi di cellule; nel loro insieme queste formazioni rappresentano la sostanza grigia. I dendriti dei neuroni e i contatti sinaptici si localizzano prevalentemente nelle aree di sostanza grigia e formano una parte della rete di processi neuronali e gliali conosciuta come neuropilo. Gli assoni dei neuroni si riuniscono in fasci di fibre nervose che tendono a raggrupparsi separatamente formando i tratti. Nel midollo spinale, nel cervelletto, nelle corteccie cerebrali e in altre aree, questi tratti si concentrano a formare la sostanza bianca, definita così in quanto gli assoni sono spesso avvolti da guaine mieliniche ricche di lipidi il cui colore bianco è dato dalla mielina stessa (si veda Fig. 16.9).

Il SNP è costituito dagli assoni efferenti (fibre) dei motoneuroni posti all'interno del SNC, dai corpi cellulari dei neuroni sensitivi (raggruppati nei gangli) e dai loro processi afferenti. Le cellule sensitive dei gangli delle radici dorsali emettono processi diretti sia centralmente sia perifericamente e sui loro corpi cellulari non si formano sinapsi. Il SNP comprende anche neuroni gangliari del SNA, i quali ricevono contatti sinaptici dalle fibre periferiche dei neuroni autonomi pregangliari i cui corpi cellulari giacciono nel SNC. Per ulteriori approfondimenti sull'organizzazione del sistema nervoso, si veda il Capitolo 16.

Quando si forma il tubo neurale durante lo sviluppo prenatale (Sanes et al. 2011), le sue pareti si ispessiscono notevolmente senza obliterare del tutto la cavità presente al suo interno. Quest'ultima si conserva nel midollo spinale come uno stretto canale centrale che si espande ampiamente nell'encefalo formando una serie di cavità interconnesse note come sistema ventricolare. Nel rombencefalo e nel prosencefalo, parti del tetto del tubo neurale non danno origine a cellule nervose, ma si organizzano in sottili lamine ripiegate di tessuto secernente, le quali, invase da processi angiogenetici, formano i plessi corioidei. I plessi secernono il liquor cefalorachidiano (LCR) che riempie i ventricoli e gli spazi subaracnoidei e penetra negli spazi intercellulari dell'encefalo e del midollo spinale costituendone il fluido interstiziale. Il SNC possiede una ricca vascolarizzazione, essenziale per sostenere il suo alto tasso metabolico. La barriera ematoencefalica pone notevoli restrizioni alle sostanze capaci di diffondere dal circolo sanguigno nel neuropilo.

I neuroni codificano le informazioni, le trasportano a distanze considerevoli e le trasmettono ad altri neuroni o ad altre cellule non neurali, come ad esempio le cellule muscolari. La propagazione di queste informazioni all'interno del sistema nervoso dipende da segnali elettrici a rapida trasmissione, i potenziali di azione. La trasmissione ad altre cellule è mediata dalla secrezione di neurotrasmettitori a livello di giunzioni speciali con altri neuroni (sinapsi) oppure con cellule esterne al sistema nervoso, come ad esempio le cellule muscolari in corrispondenza delle giunzioni neuromuscolari, le cellule ghiandolari o il tessuto adiposo, e tali segnali influenzano il comportamento delle cellule target.

Il sistema nervoso contiene ampie popolazioni di cellule non neuronali che formano la cosiddetta neuroglia o glia. Queste cellule non generano potenziali di azione, ma trasmettono le informazioni codificate come variazioni transitorie della concentrazione intracellulare di calcio e che costituiscono il sistema di segnalazione del calcio. Le cellule gliali interagiscono con i neuroni in diversi modi e il loro sistema di comunicazione bidirezionale è essenziale per la normale attività cerebrale.

Per molti anni si era pensato che le cellule della glia fossero 10 volte più numerose dei neuroni nel SNC; tuttavia, studi recenti basati sul metodo del frazionamento isotropico hanno messo in discussione queste stime, suggerendo, invece, che le dimensioni delle due popolazioni cellulari siano pressoché equivalenti (Azevedo et al. 2009). Fatta questa premessa, è stato osservato che il rapporto glia:neurone è pari a 17:1 nel talamo (Pakkenberg e Gundersen 1988).

La popolazione gliale nel SNC è costituita dalla microglia e dalla macroglia, quest'ultima suddivisa in oligodendrociti e astrociti. La popolazione principale di cellule gliali nel SNP è costituita dalle cellule di Schwann. Nei gangli invece le cellule satelliti circondano ciascun corpo neuronale.

Per ulteriori approfondimenti sul sistema nervoso, si vedano Finger (2001), Kandel et al. (2012), Kettenmann e Ransom (2012), Levitan e Kaczmarek (2001), Nicholls et al. (2011) e Squire et al. (2012).

NEURONI

La maggior parte dei neuroni del SNC si aggrega in nuclei, in strati o colonne, o si trova dispersa all'interno della sostanza grigia. I neuroni del SNP sono confinati nei gangli. Indipendentemente dalla loro collocazione, i neuroni condividono molte caratteristiche generali, che saranno qui discusse in riferimento ai neuroni centrali. Le caratteristiche specifiche dei neuroni gangliari e dei tessuti adiacenti sono discusse oltre.

I neuroni mostrano una notevole variabilità in dimensioni (i corpi cellulari variano da 5 a 100 µm di diametro) e forma (Spruston 2008). Le loro superfici sono particolarmente estese in quanto la maggior parte dei neuroni presenta numerosi processi cellulari ramificati. Il corpo cellulare (soma o pericario) è generalmente tondeggiante o poligonale. È costituito da una massa citoplasmatica centrale che racchiude un nucleo ed emette lunghe estensioni ramificate, attraverso cui si realizza la maggior parte dei contatti intercellulari. Uno di questi processi, l'assone, è caratteristicamente più lungo degli altri, i dendriti (Fig. 3.1). I dendriti conducono generalmente segnali elettrici verso il soma, mentre gli assoni conducono gli impulsi allontanandoli dal corpo cellulare.

I neuroni possono essere classificati in base al numero e all'organizzazione dei loro processi (Bota e Swanson 2007). Sono comuni neuroni multipolari (Fig. 3.2) che, oltre al singolo assone, presentano un ampio albero dendritico che origina da un singolo dendrite primario o direttamente dal soma. I neuroni bipolari, tipici del sistema dei sensi speciali, posseggono un singolo dendrite che origina dal soma in posizione opposta al polo da cui origina l'assone. I neuroni unipolari, coinvolti nella trasmissione della sensibilità generale, come ad esempio i neuroni gangliari delle radici dorsali, presentano un unico processo corto che si biforca in un processo periferico e uno centrale. Tale distribuzione origina dalla fusione dei processi assonale prossimale e dendritico di un neurone bipolare durante lo sviluppo, e, di conseguenza, tali neuroni possono anche essere definiti pseudounipolari. I neuroni vengono ulteriormente classificati a seconda che i loro assoni terminino localmente su altri neuroni (interneuroni), o trasmettano impulsi a grandi distanze, spesso verso distinti territori attraverso specifici tratti (neuroni di proiezione).

I neuroni sono cellule postmitotiche e, con poche eccezioni, se vengono perduti non sono sostituiti.

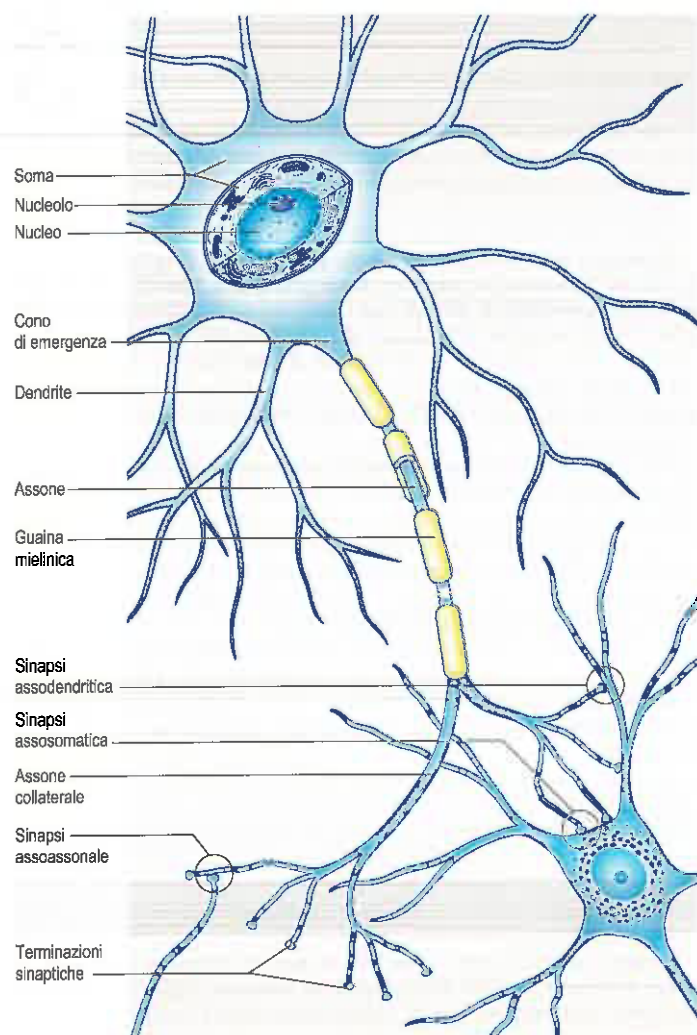


Fig. 3.1 Veduta schematica di tipici neuroni in cui uno dei somi è stato tagliato per mostrare il nucleo e gli organelli citoplasmatici, gli alberi dendritici con i contatti sinaptici, altri tipi di sinapsi, il cono di emergenza dell'assone e un assone mielinico.

SOMA

La membrana plasmatica del soma è solitamente amielinica e riceve sinapsi assosomatiche sia inibitorie sia eccitatorie; molto raramente, si creano anche connessioni somasomatiche e dendrosomatiche. La superficie non sinaptica può contenere *gap junction* (giunzioni comunicanti) ed è parzialmente ricoperta da processi di astrociti o di oligodendrociti satelliti.

Il citoplasma di un tipico soma neuronale (si veda Fig. 3.1) è ricco di reticolo endoplasmatico rugoso e liscio, nonché di poliribosomi liberi, e ciò suggerisce un alto livello di attività proteosintetica. I poliribosomi liberi si aggregano spesso in grandi raggruppamenti associati al reticolo endoplasmatico rugoso.

Questi aggregati di strutture ricche di RNA sono visibili al microscopio ottico come corpuscoli basofili chiamati corpi o granuli di Nissl. Essi si distribuiscono in tutto il corpo cellulare e negli ampi dendriti, mentre il cono di emergenza assonale è palesemente privo di ribosomi. I corpi di Nissl sono più evidenti in cellule grandi e molto attive, come i motoneuroni spinali (Fig. 3.3), che contengono grandi quantità di reticolo endoplasmatico rugoso e aggregati poliribosomiali. Il mantenimento e il turnover dei componenti citoplasmatici e di membrana sono funzioni essenziali per tutte le cellule; l'enorme quantità di citoplasma all'interno del soma e nei processi dei vari neuroni richiede un impegno considerevole dei meccanismi coinvolti nella sintesi proteica. I neuroni sintetizzano anche altre proteine (sistemi enzimatici, recettori accoppiati alla proteina G, proteine *scaffold*) coinvolte nella produzione di neurotrasmettitori e nella ricezione e trasduzione degli stimoli

in entrata. Inoltre, vari enzimi e proteine canale transmembrana sono localizzati sulla superficie dei neuroni dove sono associati al trasporto di ioni.

Il nucleo è caratteristicamente grande ed eucromatico e contiene almeno un importante nucleolo; queste caratteristiche sono tipiche di tutte le cellule impegnate nella sintesi proteica a livelli sostenuti. Il citoplasma contiene molti mitocondri e un numero moderato di lisosomi. I complessi di Golgi si trovano generalmente in prossimità del nucleo, vicino alle basi dei dendriti principali e opposti al cono di emergenza dell'assone.

Il citoscheletro è un componente di primaria importanza del citoplasma neuronale perché condiziona la morfologia dei dendriti e degli assoni dandogli forza e sostegno. Aggregati anomali di proteine del citoscheletro caratterizzano alcune malattie neurodegenerative (si veda Cairns et al. 2004). I neurofilamenti (i filamenti intermedi dei neuroni) e i microtubuli sono abbondanti nel soma e lungo gli assoni e i dendriti in proporzioni variabili secondo il tipo di neurone o processo cellulare. Fasci di neurofilamenti costituiscono le neurofibrille, visibili al microscopio ottico in sezioni colorate con argento o immunomarcate. I neurofilamenti sono eteropolimeri proteici assemblati a partire da tre subunità polipeptidiche, NF-L (68 kDa), NF-M (160 kDa) e NF-H (200 kDa). NF-M e NF-H contengono lunghi domini C-terminali che si proiettano come braccia laterali dal neurofilamento assemblato e si legano ai filamenti vicini. Possono essere fortemente fosforilati, in particolare nei neurofilamenti altamente stabili degli assoni maturi, e si ritiene determinino il carico di rottura dell'assone. Alcuni assoni sono quasi interamente riempiti di neurofilamenti.

I microtubuli sono importanti nel trasporto assonale, anche se i dendriti contengono solitamente più microtubuli degli assoni. I centrioli persistono nei neuroni postmitotici maturi, dove sono impegnati nella generazione dei microtubuli piuttosto che nella divisione cellulare. I centrioli si associano a ciglia sulla superficie dei neuroblasti in maturazione. Il loro significato, a parte in alcune terminazioni sensitive (ad es. la mucosa olfattiva), rimane sconosciuto.

Granuli pigmentati (Fig. 3.4) si riscontrano in alcune regioni, ad esempio i neuroni della *substantia nigra* contengono neuromelanina, probabilmente un prodotto di scarto nella sintesi delle catecolamine. Un simile pigmento conferisce un colore bluastrò ai neuroni del *locus coeruleus*. Alcuni neuroni sono insolitamente ricchi di metalli come componenti essenziali di alcuni sistemi enzimatici, come lo zinco nell'ippocampo e il ferro nel nucleo rosso. I neuroni in fase di invecchiamento, soprattutto nei gangli spinali, accumulano granuli di lipofusina (pigmento della senilità) in corpi residui, ovvero in lisosomi impacchettati con materiale lipoproteico parzialmente degradato.

DENDRITI

I dendriti sono processi solitamente corti ed estremamente ramificati che si proiettano dal soma (si veda Fig. 3.1; Shah et al. 2010). I modelli di ramificazione di molti apparati dendritici sono probabilmente determinati da interazioni adesive casuali tra i coni di crescita dei dendriti e gli assoni afferenti, durante lo sviluppo. Nelle fasi precoci dello sviluppo c'è un'iperproduzione di dendriti, che viene ridimensionata in risposta alle esigenze funzionali a mano a mano che il sistema nervoso matura e le informazioni vengono processate attraverso l'albero dendritico. Esistono prove a sostegno della teoria secondo cui gli alberi dendritici sarebbero strutture plastiche durante l'età adulta, espandendosi e contraendosi con il variare dell'intensità dell'attività sinaptica a livello di contatti assodendritici afferenti (si veda Wong e Gosh 2002). Gruppi di neuroni con funzioni simili presentano arborizzazioni dendritiche stereotipicamente simili (Fig. 3.5), suggerendo che gli schemi di ramificazione dei dendriti siano determinanti importanti nel processo di integrazione degli input afferenti che convergono sull'albero dendritico. Per una rassegna della ricerca attuale sugli alberi dendritici nell'encefalo normale e patologico, si veda Kulkarni e Firestein (2012).

I dendriti differiscono dagli assoni per molti aspetti. Rappresentano il sistema afferente del neurone e non l'efferente (rappresentato dall'assone), e ricevono contatti assodendritici sia eccitatori sia inibitori. Possono anche instaurare connessioni dendrodendritiche e dendrosomatiche (si veda Fig. 3.8), alcune delle quali reciproche. Le sinapsi si realizzano su piccole proiezioni chiamate spine dendritiche

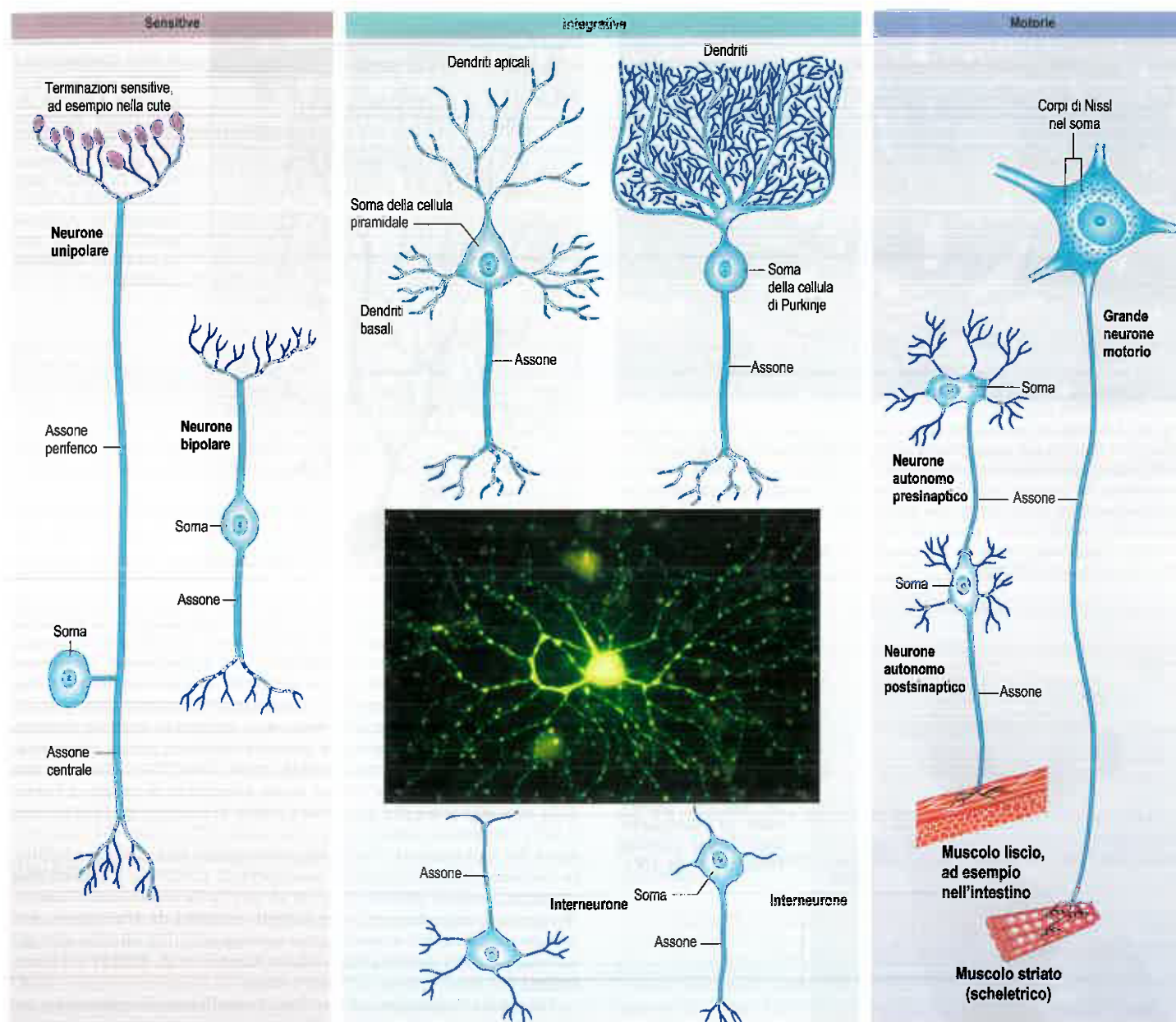


Fig. 3.2 Diverse morfologie dei neuroni e loro processi. L'inserito mostra una cellula gangliare multipolare della retina umana, riempita con un colorante fluorescente mediante microiniezione. (Per gentile concessione dei Dr. Richard Wingate, James Morgan e Ian Thompson, King's College, London.)

oppure direttamente sulla superficie liscia del dendrite. I dendriti contengono ribosomi, reticolo endoplasmatico liscio, microtubuli, neurofilamenti, filamenti di actina e complessi di Golgi. Le proteine dei loro neurofilamenti sono scarsamente fosforilate e i loro microtubuli esprimono la proteina associata ai microtubuli (MAP-2), caratteristiche queste pressoché esclusive dei dendriti.

Le spine dendritiche presentano morfologie variabili da semplici protrusioni a strutture con un peduncolo sottile e un'estremità distale espansa. Nella maggior parte dei casi, le spine non sono lunghe più di 2 μm e possiedono una o più espansioni terminali; possono anche essere corte e tozze, ramificate o bulbose. Si presume che le grandi spine fungiformi si differenzino in risposta a stimoli afferenti ("spine della memoria"; Matsuzaki et al. 2004). Queste grandi spine spesso contengono un apparato spinoso, un organello costituito da piccoli sacchi di reticolo endoplasmatico intervallati da barre elettrondense (Gray 1959, Segal et al. 2010). Mutanti murini privi di questi organelli mostrano deficit nella memoria (Deller et al. 2003). Alla base della spina si concentrano ribosomi liberi e poliribosomi. Gli accumuli di ribosomi in prossimità dei siti sinaptici forniscono un meccanismo per la plasticità sinaptica attività-dipendente attraverso la regolazione locale della sintesi proteica.

ASSONI

L'assone origina dal soma o dal segmento prossimale di un dendrite, in una regione specializzata priva di granuli di Nissl, il cono di emergenza (si veda Fig. 3.1). I potenziali di azione vengono avviati in questa sede, a livello della giunzione con l'assone prossimale (segmento iniziale dell'assone). Sotto la plasmamembrana assonale (assolemma), a livello del cono di emergenza, si concentrano molecole del citoscheletro, tra cui la spectrina e le fibrille di actina, le quali hanno un ruolo importante nell'ancorare i numerosi canali voltaggio-dipendenti alla membrana. Per ulteriori dettagli, si veda BenDer e Trussell (2012), mentre per le tecniche di elettrofisiologia neurale, Sakmann e Neher (2009). Il cono di emergenza è amielinico e partecipa spesso alle sinapsi assoassonali inibitorie. È unico poiché contiene aggregati ribosomiali situati immediatamente sotto la membrana postsinaptica (Kole e Stuart 2012).

Nel SNC, piccoli assoni amielinici giacciono liberi nel neuropilo, mentre nel SNP si inseriscono nell'ambiente citoplasmatico delle cellule di Schwann. La guaina mielinica, formata dagli oligodendrociti nel SNC e dalle cellule di Schwann nel SNP intorno a quasi tutti gli assoni di diametro $>2 \mu\text{m}$, comincia all'estremità distale del cono di emergenza. I nodi di Ranvier sono regioni specializzate dell'assone non ricoper-

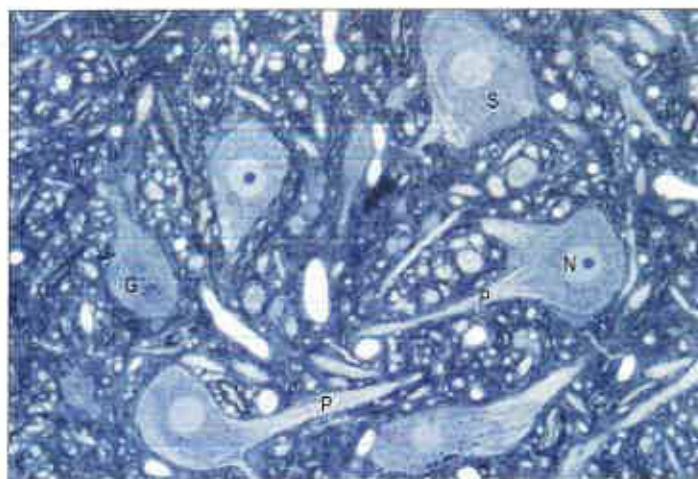


Fig. 3.3 Motoneuroni spinali (sezione in resina, colorata con blu di toluidina, tessuto di ratto) in cui viene mostrato un gruppo di corpi cellulari (somi, S). Sono visibili alcuni segmenti prossimali (P) di assoni e dendriti. I nuclei (N) presentano un evidente nucleolo intensamente colorato, tipico nelle cellule metabolicamente molto attive: due sono visibili nel piano di sezione. Nel citoplasma si evidenziano i granuli di Nissl (G). Intorno ai corpi neuronali è presente il neuropilo, costituito dai processi intrecciati di questi neuroni e di altre cellule neuronali e gliali.

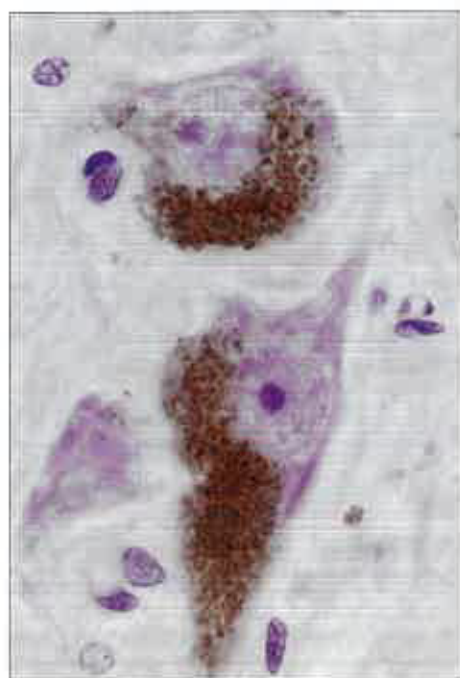


Fig. 3.4 Neuroni nella *substantia nigra* del mesencefalo umano che mostrano granuli citoplasmatici di pigmento neuromelanico. (Per gentile concessione di Peter Helliwell e del defunto Dr. Joseph Mathew, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK.)

te da mielina, in corrispondenza dei quali vengono generati i potenziali di azione e l'assone può ramificarsi. Sia nel SNC sia nel SNP, il territorio di un assone mielinico compreso tra due nodi adiacenti viene definito internodo; la regione vicina al nodo, in cui termina la guaina mielinica, viene definita paranodo, mentre la regione situata appena a valle di questa costituisce il giustaparanodo. Lo spessore dello strato di mielina e la lunghezza internodale, in genere, si correlano positivamente con il diametro assonale. La densità dei canali del sodio nell'assolemma è massima a livello dei nodi di Ranvier, e molto bassa lungo le membrane internodali; i canali del sodio sono diffusi in maniera più uniforme nell'assolemma degli assoni amielinici. Canali rapidi per il potassio sono presenti nelle regioni paranodali degli assoni mielinizzati. Sottili processi citoplasmatici gliali (di astrociti nel SNC, di cellule di Schwann nel SNP) circondano l'assolemma nodale.

Le terminazioni di un assone sono amieliniche. La maggior parte si espande a formare i bottoni presinaptici che prendono contatto con assoni, dendriti, somi neuronali o, a livello periferico, con fibre muscola-

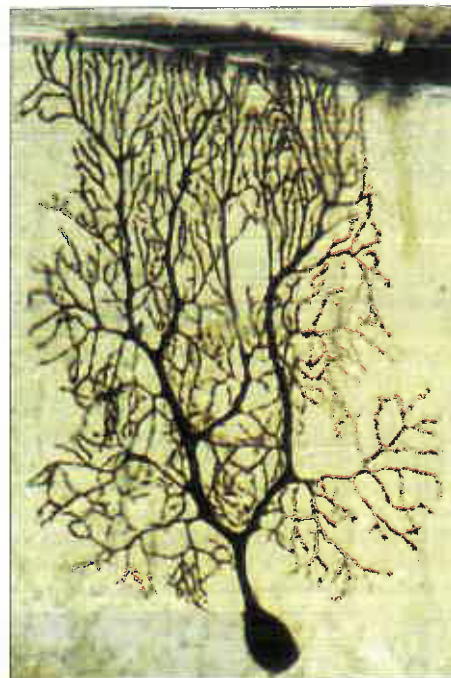


Fig. 3.5 Neurone di Purkinje del cervelletto di ratto colorato con il metodo Golgi-Cox: è evidente l'estesa distribuzione bidimensionale dei dendriti. (Per gentile concessione del Dr. Martin Sadler e del Prof. M Berry, Division of Anatomy and Cell Biology, GKT School of Medicine, London.)

ri, ghiandole e tessuto linfoide. Vi sono eccezioni, tra cui le estremità sensitive afferenti libere presenti, ad esempio, nell'epidermide, le quali sono strutturalmente non specializzate, e le terminazioni periferiche delle fibre sensitive afferenti con estremità incapsulate (si veda Fig. 3.26). Le terminazioni assoniche contengono numerose piccole vescicole sinaptiche chiare e grandi vescicole a contenuto centrale elettron-denso. Le prime contengono un neurotrasmettitore (ad es. glutammato, acido γ -amminobutirrico [GABA], acetilcolina) che viene rilasciato nella scissura sinaptica all'arrivo di un potenziale di azione a livello della terminazione e che quindi va a legarsi ai recettori specifici presenti sulla membrana postsinaptica. A seconda della natura del trasmettitore e dei suoi recettori, il neurone postsinaptico sarà eccitato o inibito. Le vescicole dense contengono neuropeptidi, compreso il fattore neurotrofico cerebrale (BDNF; Dieni et al. 2012). Le terminazioni assoniche possono esse stesse ricevere contatti sinaptici da altri assoni, formando circuiti inibitori presinaptici assoassonici. Per ulteriori dettagli sui microcircuiti neuronali si vedano Kandel et al. (2012) e Haines (2006).

Gli assoni contengono microtubuli, neurofilamenti, mitocondri, vescicole di membrana, cisterne e lisosomi. Solitamente non contengono ribosomi o complessi di Golgi, tranne che a livello del cono di emergenza; le fibre secretorie dei neuroni dell'asse ipotalamo-ipofisario contengono eccezionalmente l'mRNA dei neuropeptidi. La distribuzione degli organelli varia lungo l'assone, ad esempio la densità di mitocondri e vescicole membranarie è maggiore nel cono di emergenza, nei nodi e nei terminali presinaptici. I microtubuli dell'assone sono interconnessi per mezzo di proteine MAP, tra le quali tau è la più abbondante. I microtubuli sono dotati di una polarità intrinseca: negli assoni, tutti i microtubuli sono orientati uniformemente, con le loro estremità in rapida crescita che si allontanano dal soma, verso la terminazione dell'assone. La proteina che lega i microtubuli tau svolge un ruolo importante nella malattia di Alzheimer (Cairns et al. 2004): la formazione di oligomeri di tau e, successivamente, delle strutture filamentose patologiche rappresentano fasi critiche nell'eziopatogenesi di questa malattia. Le proteine dei neurofilamenti, di peso molecolare assai variabile, sono altamente fosforilate negli assoni maturi, mentre gli assoni in crescita o in rigenerazione presentano neurofilamenti scarsamente fosforilati ed esprimono una fosfoproteina di membrana che lega la calmodulina, la proteina associata alla crescita 43 (GAP-43).

I neuroni rispondono in modo diverso alle lesioni, a seconda che il danno riguardi il SNC o il SNP. Il microambiente gliale di un assone centrale danneggiato non facilita la rigenerazione assonale e, di conseguenza, la connessione con i bersagli sinaptici originari non viene normalmente ripristinata. Al contrario, il microambiente gliale del SNP è in grado di facilitare la ricrescita assonale. Tuttavia, l'esito funzionale

della riparazione clinica di un ampio nervo periferico misto, soprattutto se la lesione si verifica a una certa distanza dall'organo target o causa una disfunzione duratura nel nervo danneggiato, è molto spesso insoddisfacente (Birch 2011).

Flusso assoplasmatico

Gli organelli e il citoplasma neuronale sono in continuo movimento. Il flusso bidirezionale delle vescicole lungo gli assoni risulta in un trasporto netto di materiali dal soma alle terminazioni, con movimenti più limitati nella direzione opposta. Esistono due principali tipi di trasporto, uno lento, e uno relativamente veloce. Il trasporto assonale lento è un movimento per diffusione (*bulk flow*) dell'assoplasma solo in direzione anterograda che trasporta proteine citoscheletriche e proteine solubili non legate a membrane dal soma ai terminali, con una velocità approssimativa di 0,1-3 mm al giorno. Al contrario, il trasporto assonale veloce trasporta il materiale vescicolare delimitato da membrane (endosomi e vacuoli lisosomiali autofagici) e i mitocondri a una velocità di circa 200 mm al giorno in direzione retrograda (verso il soma), e di circa 40 mm al giorno in direzione anterograda (in particolare, le vescicole sinaptiche contenenti i neurotrasmettitori).

Il flusso veloce dipende dai microtubuli. Le vescicole si allineano per mezzo di processi laterali con cui vengono poi trasportate lungo i microtubuli. Nel trasporto veloce sono coinvolte due proteine motrici associate ai microtubuli dotate di attività adenosina 5'-trifosfatasi (ATPasi): le proteine della famiglia delle chinesine sono responsabili del trasporto veloce anterogrado, mentre la dineina citoplasmatica è responsabile del trasporto retrogrado. Il trasporto retrogrado media il movimento dei virus neurotrofici, ad esempio HZV (herpes zoster), rhabdovirus (rabbia) e poliovirus (poliomielite), dalle terminazioni periferiche determinandone, di conseguenza, la concentrazione nel soma neuronale. È stato ipotizzato che specifici gruppi di organelli endocitici, gli endosomi di segnalazione, medino il trasporto assonale a distanza di fattori di crescita, come le neurotrofine e i rispettivi recettori di segnale. Disfunzioni nel trasporto assonale e dendritico sono state associate a diversi processi neurodegenerativi. Per approfondimenti sul trasporto assonale in soggetti sani e malati, si vedano Guzik e Goldstein (2004), Hinckelmann et al. (2013) e Schmieg et al. (2014).

SINAPSI

Il meccanismo di trasmissione degli impulsi attraverso giunzioni specializzate tra due neuroni (sinapsi) è prevalentemente di natura chimica e dipende dal rilascio di neurotrasmettitori dalla terminazione presinaptica. Questi neurotrasmettitori si legano a specifici recettori posti sulla membrana postsinaptica neuronale, alterandone la conduttanza e determinando una depolarizzazione o una iperpolarizzazione (Ryan e Grant 2009). I modelli di terminazione assonale variano considerevolmente: un singolo assone può formare sinapsi con un solo neurone (ad es. le terminazioni delle fibre rampicanti sui neuroni cerebellari di Purkinje), o più spesso con molti neuroni (ad es. le fibre parallele del cervelletto che rappresentano un esempio estremo di questo fenomeno). Nei glomeruli sinaptici (ad es. nel bulbo olfattivo), gruppi di sinapsi tra due o più neuroni formano unità interattive incapsulate dalla neuroglia (Fig. 3.6; Perea et al. 2009). Le sinapsi elettriche (comunicazioni dirette attraverso *gap junction*) sono rare nel SNC umano e sono limitate prevalentemente a gruppi di neuroni la cui attività è strettamente accoppiata, ad esempio il centro inspiratorio nel bulbo. In questa sede, non saranno discusse ulteriormente.

Classificazione delle sinapsi chimiche

Le sinapsi chimiche mostrano un'organizzazione strutturale asimmetrica (Fig. 3.7 e 3.8) in accordo con la natura unidirezionale della loro trasmissione. Le sinapsi chimiche tipiche condividono numerose importanti caratteristiche: mostrano tutte un'area contenente una densità presinaptica opposta alla corrispondente densità postsinaptica, separate da uno stretto spazio (20-30 nm), la scissura sinaptica. Sul lato presinaptico, a livello della membrana presinaptica, si trovano le vescicole sinaptiche contenenti uno specifico neurotrasmettitore, raggruppate vicino alla densità presinaptica. Nell'insieme queste definiscono la zona attiva, l'area sinaptica in cui si verifica la neurotrasmissione (Eggermann et al. 2012, Gray 1959).

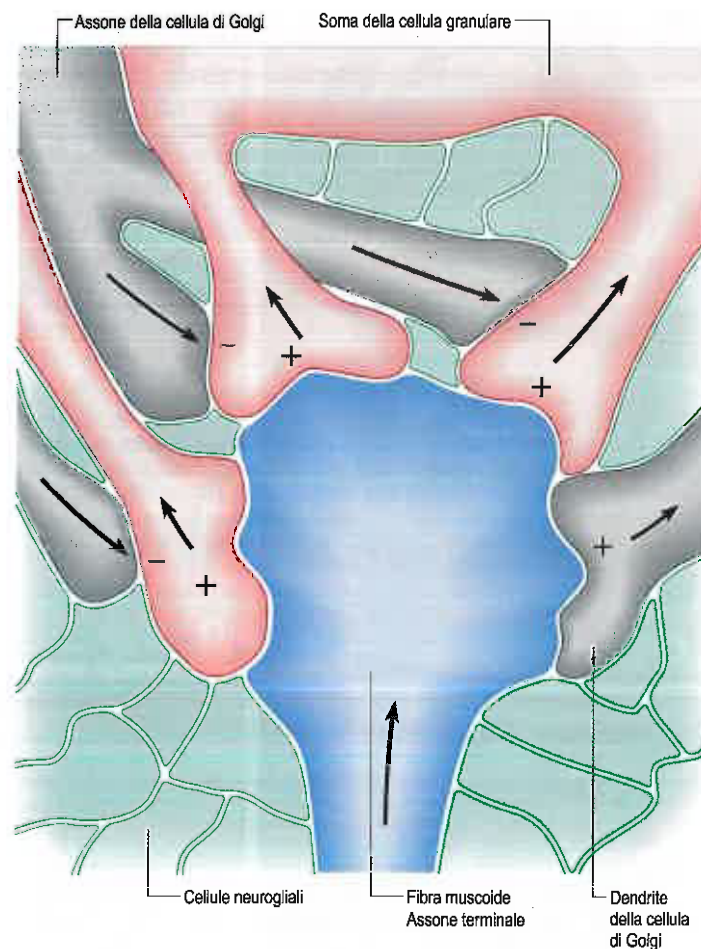


Fig. 3.6 Organizzazione di una unità sinaptica complessa. Un glomerulo sinaptico cerebellare con sinapsi eccitatorie ("+") e inibitorie ("-") raggruppate intorno a un bottone assonico centrale. Le frecce indicano le direzioni della trasmissione.

Le sinapsi chimiche possono essere classificate in base a diversi parametri, come le regioni del neurone formanti sinapsi, le loro caratteristiche ultrastrutturali, la natura chimica del/i loro neurotrasmettitore/i e i loro effetti sullo stato elettrico del neurone postsinaptico. La classificazione che segue è limitata solo alle associazioni fra neuroni. Le giunzioni neuromuscolari condividono molti di questi parametri (ma non tutti) e vengono spesso indicate come sinapsi periferiche.

Sono descritte separatamente oltre.

Le sinapsi possono essere identificate in quasi tutte le superfici dei neuroni interessati. Il tipo più comune di sinapsi si riscontra tra un assone e un dendrite o un soma, in cui l'assone si espande a formare un piccolo bulbo o bottone (si vedano Figg. 3.7 e 3.8). Il bottone sinaptico può essere rappresentato dalla terminazione di un ramo assonico (bottone terminale) o da un elemento di una fila di terminazioni moniliformi, tramite cui l'assone realizza contatti in diversi punti, spesso con più di un neurone (*bouton de passage*). I bottoni possono formare sinapsi con i dendriti, comprese le spine dendritiche o la superficie piana di un ramo dendritico, con un soma (di solito sulla sua superficie piana, ma talvolta su spine), con il cono di emergenza e con i bottoni terminali di altri assoni. La connessione sinaptica è classificata in base alla direzione di trasmissione dell'impulso, utilizzando una nomenclatura in cui il primo termine indica l'elemento presinaptico. Le più comuni sono le sinapsi assodendritiche, anche se le connessioni assosomatiche sono frequenti. Anche se meno comuni, si riscontrano altre combinazioni, tra cui quelle assoassonali, dendroassonali, dendrodendritiche, somatodendritiche o somatosomatiche. Le sinapsi assodendritiche e assosomatiche si trovano in tutte le regioni del SNC e nei gangli del SNA, inclusi quelli del SNE. Tutti gli altri tipi di sinapsi sono limitati a poche regioni, caratterizzate da complesse interazioni tra grandi neuroni sensitivi e microneuroni, come nel talamo.

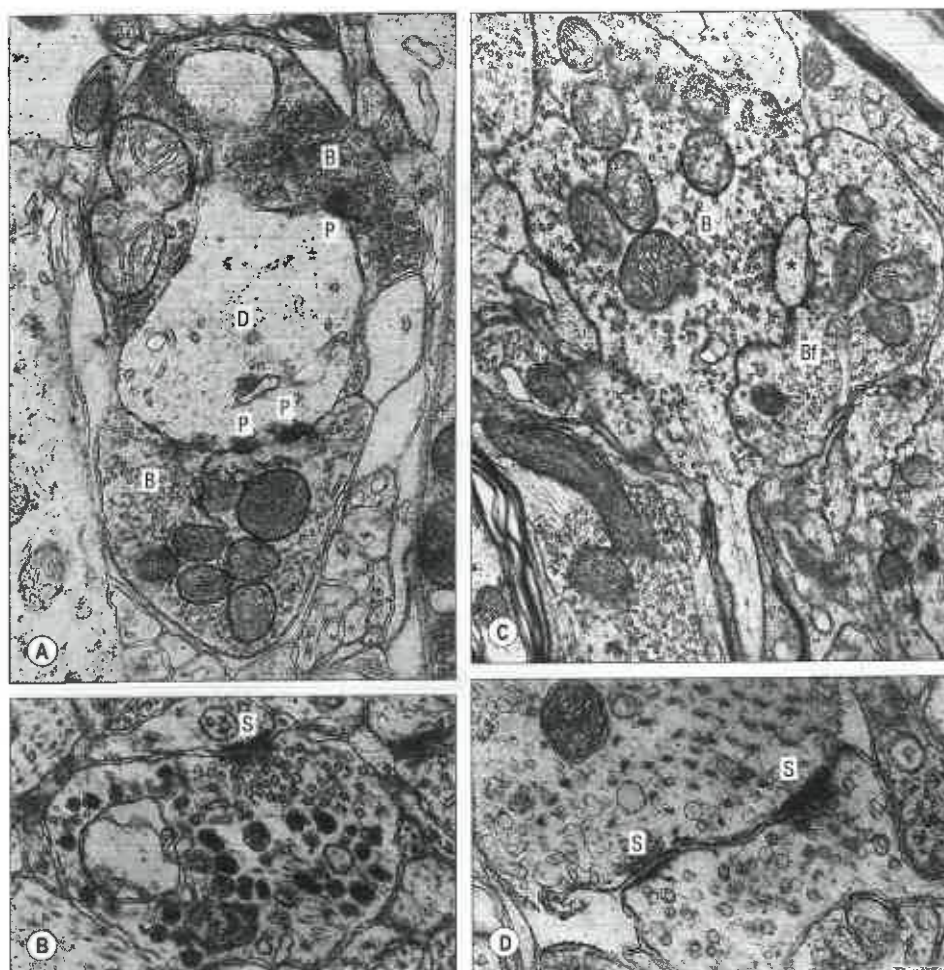
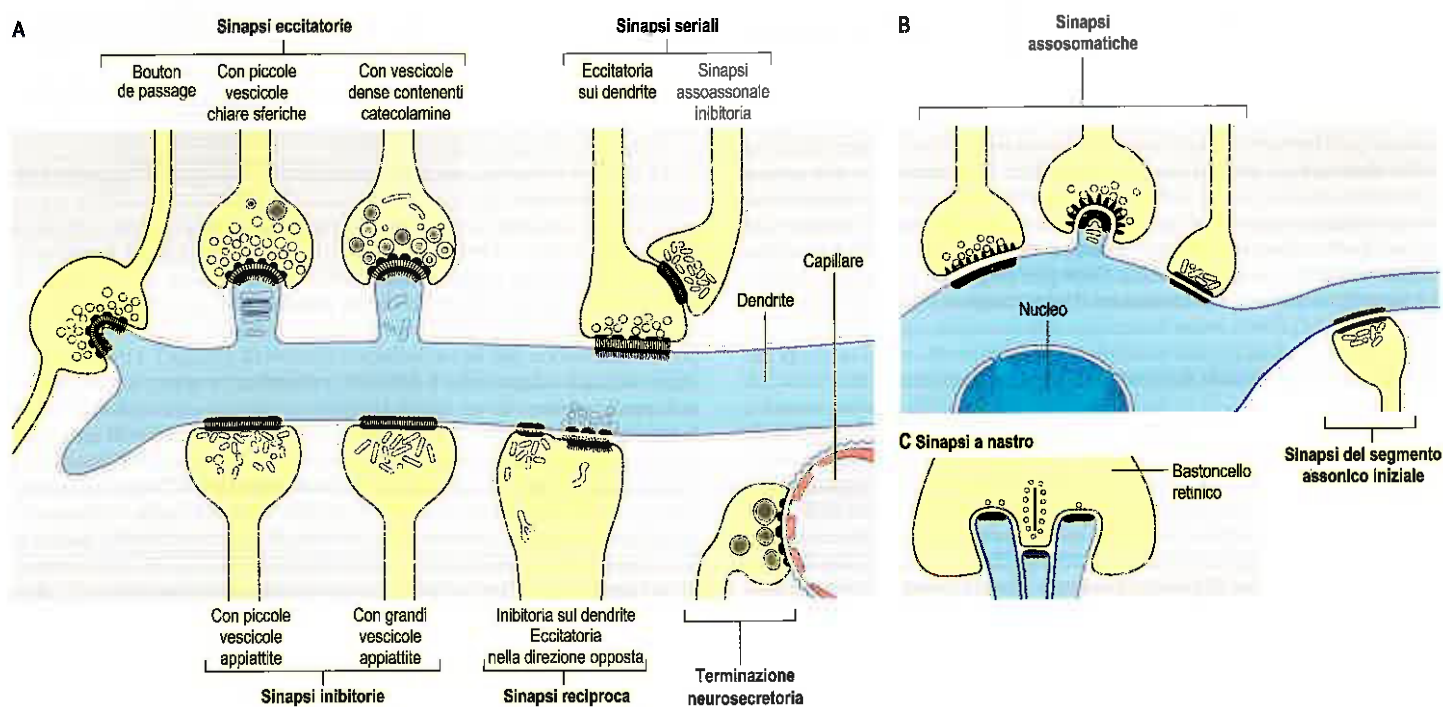


Fig. 3.7 Micrografie elettroniche che mostrano vari tipi di sinapsi. **A.** Sezione trasversale di un dendrite (D) sul quale terminano due bottoni sinaptici (B). Il bottone in alto contiene vescicole sferiche mentre quello in basso presenta vescicole appiattite del tipo piccolo. Un certo numero di ispessimenti pre- e postsinaptici (P) contrassegnano le zone specializzate di contatto. **B.** Una sinapsi di tipo I (S, sito postsinaptico) contenente vescicole secretorie sia piccole, chiare e sferiche, sia grandi e dense. **C.** Un ampio bottone terminale (B) di una fibra afferente del nervo ottico che prende contatto con diversi processi postsinaptici nel nucleo genicolato laterale dorsale di ratto. Uno dei processi postsinaptici (*) riceve anche un bottone sinaptico (Bf) contenente vescicole appiattite. **D.** Sinapsi reciproche (S) tra due processi neuronali nel bulbo olfattivo. (Per gentile concessione del Prof. AR Lieberman, Department of Anatomy, University College, London.)



Dal punto di vista ultrastrutturale, le vescicole sinaptiche possono avere contenuto chiaro o denso, differenti dimensioni (classificate in modo impreciso come piccole o grandi) e forme (circolari, piatte o pleomorfe, cioè morfologicamente irregolari). Le densità sottomembranose possono essere più spesse sul lato postsinaptico che su quello presinaptico (sinapsi asimmetriche), oppure di spessore equivalente (sinapsi simmetriche), e possono essere perforate o non perforate. Sinapsi a nastro si trovano nei siti di neurotrasmissione nella retina e nell'orecchio interno. Queste presentano una morfologia caratteristica, con vescicole sinaptiche disposte intorno a dense formazioni nastriformi, o bastoncellari, orientate perpendicolarmente alla membrana cellulare (si veda Fig. 3.8).

I bottoni sinaptici realizzano precisi contatti aderendo a strutture postsinaptiche, mentre molti altri terminali mancano di zone di contatto specializzate. Le varicosità degli assoni amielinici presentano aree alternative per il rilascio del neurotrasmettitore, dove gli effetti sono a volte diffusi, ad esempio le vie aminergiche dei nuclei della base e le fibre autonome in periferia. In qualche caso, tali assoni si ramificano ampiamente attraverso estese aree dell'encefalo, condizionando il comportamento di vaste popolazioni neuronali, ad esempio l'innervazione colinergica diffusa delle corteccie cerebrali. La degenerazione patologica di queste vie può pertanto causare disturbi diffusi della funzionalità neurale.

I neuroni esprimono una varietà di neurotrasmettitori, appartenenti a una classe per ciascuna cellula o, più spesso, a classi diverse. Esiste una buona correlazione tra alcuni neurotrasmettitori e specifici aspetti strutturali delle sinapsi. In generale, sinapsi asimmetriche con vescicole sferiche relativamente piccole si associano ad acetilcolina (ACh), glutammato, serotonina (5-idrossitriptamina, 5-HT) e ad alcune amine; quelle contenenti vescicole dense comprendono molte sinapsi peptidergiche e altre aminergiche (ad es. noradrenalina, detta anche norepinefrina, adrenalina, detta anche epinefrina, e dopamina). Le sinapsi simmetriche con vescicole appiattite o pleomorfe contengono GABA o glicina.

Le terminazioni neurosecretorie osservate in diverse parti dell'encefalo e nelle ghiandole neuroendocrine e nelle cellule del sistema neuroendocrino diffuso condividono molte caratteristiche con i bottoni sinaptici. Tutte contengono peptidi o glicoproteine all'interno di vescicole dense. Queste ultime hanno dimensioni e aspetto caratteristici: hanno una forma spesso ellissoidale o irregolare e sono relativamente grandi, come ad esempio le vescicole di ossitocina e vasopressina nella neuroipofisi che possono raggiungere un diametro di 200 nm.

Le sinapsi possono causare depolarizzazione o iperpolarizzazione della membrana postsinaptica, a seconda del neurotrasmettitore rilasciato e delle classi di molecole recettoriali sulla membrana postsinaptica. La depolarizzazione della membrana postsinaptica determina l'eccitazione del neurone postsinaptico, mentre l'iperpolarizzazione produce l'effetto di un'inibizione transitoria dell'attività elettrica. Variazioni finemente modulate di queste risposte si possono ottenere anche nelle sinapsi caratterizzate da miscele di diversi neuromodulatori, i cui effetti vengono integrati. Per approfondimenti sull'organizzazione sinaptica dell'encefalo, si veda Shepherd (2003).

Sinapsi di tipo I e II

Esistono due categorie principali di sinapsi, di tipo I e di tipo II. Nelle zone attive delle sinapsi di tipo I la densità citoplasmatica è più spessa sul versante postsinaptico. Nelle sinapsi di tipo II le densità pre- e postsinaptiche sono meno spesse e più simmetriche. I bottoni delle sinapsi di tipo I contengono una predominanza di piccole vescicole sferiche con un diametro di circa 50 nm, mentre i bottoni delle sinapsi di tipo II contengono vescicole ovali o appiattite. In tutto il SNC, le sinapsi di tipo I sono generalmente eccitatorie mentre quelle di tipo II sono inibitorie. In alcuni casi, le sinapsi di tipo I e II si trovano in stretta vicinanza, orientate in direzioni opposte attraverso la scissura sinaptica (sinapsi reciproche).

Meccanismi dell'attività sinaptica

L'attivazione sinaptica ha inizio con l'arrivo di uno o più potenziali di azione al bottone presinaptico, che causa l'apertura di canali voltaggio-dipendenti per il calcio nella membrana presinaptica. Il tempo di risposta in una tipica sinapsi rapida è di conseguenza molto breve; il neurotrasmettitore classico (ad es. ACh, glutammato o GABA) viene rilasciato in meno di 1 ms. Le vescicole sinaptiche a rilascio rapido sono attaccate alla membrana presinaptica e si attivano attraverso meccanismi non del tutto noti. In seguito all'influsso di Ca^{2+} attraverso i canali voltaggio-dipendenti, le loro membrane si fondono aprendo un poro attraverso cui il neurotrasmettitore diffonde nella scissura sinaptica (Eggermann et al. 2012, Gray 1959).

Una volta che la vescicola ha scaricato il suo contenuto, la sua membrana viene incorporata nella membrana plasmatica presinaptica per poi essere riciclata mediante endocitosi nel bottone sinaptico in prossimità dei margini della zona attiva. Il tempo di riciclo di una vescicola sinaptica varia da pochi secondi a qualche minuto; le vescicole appena riciclate possono essere utilizzate al momento per il successivo ciclo di rilascio del neurotrasmettitore (pool di vescicole di riciclaggio). La fusione delle vescicole con la membrana presinaptica è responsabile del rilascio quantico del neurotrasmettitore, che si osserva sia durante l'attivazione neurale sia in maniera spontanea, quando la membrana leggermente permeabile si trova in condizione di riposo (Neher e Sakaba 2008, Suedhof 2012).

Gli eventi postsinaptici variano ampiamente a seconda delle molecole recettoriali e dei rispettivi complessi molecolari (Murakoshi e Yasuda 2012). I recettori sono generalmente classificati in ionotropici e metabotropici. I recettori ionotropici sono complessi proteici multimerici dotati di canali ionici intrinseci che possono essere attivati da cambiamenti conformazionali indotti dal legame delle molecole di neurotrasmettitori con il complesso recettoriale, che altera il voltaggio all'interno della cellula postsinaptica. Alcuni esempi sono il recettore nicotinico per ACh e il recettore GABA_A correlato, i quali sono costituiti da 5 subunità, e i recettori ionotropici tetramerici per il glutammato, come ad esempio il recettore NMDA (N-metil-D-aspartato) o il recettore AMPA (acido α -ammino-3-idrossi-5-metil-4-isossazolo-propionico). In alternativa, il recettore e il canale ionico possono essere molecole distinte, accoppiate da proteine G, alcune attraverso una complessa cascata di interazioni chimiche (sistema del secondo messaggero), ad esempio la via dell'adenilato ciclasi. Gli effetti postsinaptici sono generalmente immediati e di breve durata, in quanto il neurotrasmettitore viene rapidamente inattivato da un enzima extracellulare (ad es. l'acetilcolinesterasi, AChE) oppure riassorbito dai neuroni o dalle cellule gliali. Esempi di questi recettori metabotropici sono rappresentati dal recettore muscarinico per ACh e i recettori dopaminergici.

Neuromoni

I neuromoni appartengono alla classe delle molecole con attività simile a neurotrasmettitori. Sono sintetizzati da neuroni e rilasciati nel circolo ematico per esocitosi a livello di strutture simili ai bottoni sinaptici. Come gli ormoni classici delle ghiandole endocrine, essi possono agire a grandi distanze dai loro siti di secrezione. I neuroni rilasciano i loro secreti nel LCR o nel liquido interstiziale interagendo con altre cellule per diffusione locale o a distanza. Per descrivere questa ampia serie di fenomeni è stato usato il termine generico di neuromediazione, e le sostanze chimiche coinvolte sono chiamate neuromodulatori.

Neuromodulatori

Alcuni neuromodulatori non sembrano agire direttamente sulla membrana postsinaptica, ma possono tuttavia modulare la sua risposta ad altri neuromodulatori, intensificandone l'attività (aumentando o prolungando la risposta immediata) o forse limitando o inibendo la loro azione. Queste sostanze sono chiamate neuromodulatori. In aggiunta al neurotrasmettitore, un singolo terminale sinaptico può contenere uno o più neuromodulatori, contenuti solitamente (ma non sempre) in vescicole separate. I neuropeptidi (si veda oltre) sono quasi tutti neuromodulatori, almeno in alcune delle loro azioni. Essi sono immagazzinati all'interno di dense vescicole sinaptiche granulari, di aspetto e dimensioni variabili.

Sviluppo e plasticità delle sinapsi

Le sinapsi embrionali si formano inizialmente come zone dense appena visibili situate accanto alle scissure sinaptiche. Sinapsi immature si riscontrano spesso dopo la nascita, rappresentando probabilmente strutture labili che vengono rinforzate se la trasmissione è funzionalmente efficiente, o ritirate se ridondanti. Ciò è implicito in alcune teorie della memoria (Squire e Kandel 2008), secondo le quali le sinapsi si modificano a seconda della frequenza di utilizzo, che ne stabilisce vie di conduzione preferenziali. Evidenze provenienti dai neuroni ippocampali suggeriscono che anche un'attività sinaptica di breve durata può incrementare la forza e la sensibilità della sinapsi per alcune ore o più a lungo (potenziamento a lungo termine, LTP). Nel periodo precoce della vita postnatale, l'aumento di numero e dimensioni delle sinapsi e delle spine dendritiche, che normalmente avviene durante lo sviluppo, dipende dal grado di attività neuronale ed è compromesso nelle aree danneggiate o funzionalmente inattive.

Molecole neurotrasmettrici

Fino a poco tempo fa, la conoscenza delle molecole coinvolte nelle sinapsi chimiche era limitata a un gruppo piuttosto ristretto di neurotrasmettitori classici, ad esempio ACh, noradrenalina, adrenalina, dopamina e istamina, i quali mostravano tutti effetti rapidi e ben definiti su altri neuroni, cellule muscolari o ghiandole. Molte interazioni sinaptiche non possono tuttavia essere spiegate sulla base dei neurotrasmettitori classici, e oggi si sa che altre sostanze, in particolare alcuni aminoacidi come glutammato, glicina, aspartato, GABA, e la monoamina serotonina, possono funzionare anche come trasmettitori. Sostanze inizialmente identificate come ormoni ipofisari, o facenti parte del sistema neuroendocrino diffuso del tratto alimentare (si veda oltre), si riscontrano ampiamente in tutto il SNC e il SNP, spesso associate a sistemi funzionalmente integrati. Molte di queste molecole sono peptidi; oltre cento (insieme ad altri candidati) agiscono prevalentemente come neuromodulatori e influenzano le attività dei trasmettitori classici.

Acetilcolina

L'acetilcolina (ACh) è forse il neurotrasmettitore di tipo classico più largamente studiato. La colina, il suo precursore, è sintetizzata nel soma neuronale, quindi trasportata al terminale assonico dove viene acetilata dall'enzima colina acetiltransferasi (ChAT), e immagazzinata in vescicole sferiche e chiare con un diametro approssimativo di 40-50 nm. L'ACh è sintetizzata dai motoneuroni e rilasciata in tutte le loro terminazioni sul muscolo scheletrico. Viene rilasciata dalle fibre pregangliari nelle sinapsi dei gangli parasimpatici e simpatici, e anche molti neuroni gangliari parasimpatici, e alcuni simpatici, sono colinergici. L'ACh è associata anche all'enzima degradativo extracellulare AChE, che inattiva il trasmettitore convertendolo in colina.

Gli effetti dell'ACh sui recettori nicotinici (dei quali la nicotina è un agonista) sono rapidi ed eccitatori. Nel SNC, il recettore nicotinico dell'ACh media gli effetti del tabacco (per una rassegna, si veda Albuquerque et al. 2009). Nel sistema nervoso periferico autonomo, gli effetti eccitatori più lenti e sostenuti delle terminazioni colinergiche autonome sono mediati da recettori muscarinici tramite un sistema di secondi messaggeri.

Monoamine

Le monoamine comprendono le catecolamine (noradrenalina [norepinefrina], adrenalina [epinefrina] e dopamina), l'indolamina serotonina (5-idrossitriptamina, 5-HT) e l'istamina (Haas et al. 2008). Sono sintetizzate dai neuroni dei gangli simpatici e dai loro omologhi, cioè le cellule cromaffini della midollare surrenalica e i paragangli. All'interno del SNC, i somi dei neuroni monoaminergici sono situati prevalentemente nel tronco encefalico, sebbene i loro assoni si ramifichino ampiamente in tutte le aree del sistema nervoso. Cellule monoaminergiche sono presenti anche nella retina.

La noradrenalina è il principale neurotrasmettitore dei neuroni gangliari simpatici, con terminazioni in vari tessuti, in particolare nel muscolo liscio e nelle ghiandole, ma anche in altri siti, tra cui il tessuto adiposo, il tessuto emopoietico e l'epitelio corneale. Si riscontra inoltre in alcune sinapsi largamente distribuite nel SNC, molte delle quali rappresentano le terminazioni di corpi neuronali situati nel *locus coeruleus*, nel pavimento pontino. Le azioni della noradrenalina dipendono dal suo sito di azione e variano a seconda del tipo di recettore postsinaptico; essa esercita, ad esempio, un forte effetto inibitorio sui neuroni del plesso sottomucoso nell'intestino e nel *locus coeruleus* attraverso i recettori adrenergici α_2 , mentre media la depolarizzazione, causando vasocostrizione, attraverso i recettori β nella muscolatura liscia vascolare. L'adrenalina è presente nelle vie nervose centrali e periferiche e si trova nella midollare del surrene insieme alla noradrenalina. Sia l'adrenalina sia la noradrenalina sono contenute in vescicole sinaptiche dense di circa 50 nm di diametro.

La dopamina, riscontrata principalmente in neuroni situati nel telencefalo, nel diencefalo e nel mesencefalo, è un neuromediatore di rilevante importanza clinica. Un'abbondante popolazione di neuroni dopaminergici presente nel mesencefalo costituisce la *substantia nigra*, definita così poiché le sue cellule contengono la neuromelanina, un sottoprodotto granulare e nero derivante dalla sintesi della dopamina. Le terminazioni dopaminergiche sono particolarmente numerose nel corpo striato, nel sistema limbico e nella corteccia cerebrale. A livello strutturale, le sinapsi dopaminergiche contengono numerose vescicole dense simili a quelle contenenti adrenalina. Una riduzione patologica

dell'attività dopaminergica incide ampiamente sul controllo motorio, sul comportamento affettivo e su altre attività neurali, come si osserva nella malattia di Parkinson.

La serotonina e l'istamina si trovano prevalentemente nei neuroni del SNC. La serotonina è sintetizzata soprattutto da piccoli raggruppamenti neuronali della linea mediana nel tronco encefalico, in particolare dai nuclei del rafe; gli assoni di questi neuroni si ramificano abbondantemente in tutto l'encefalo e nell'intero midollo spinale. Le terminazioni sinaptiche, di tipo asimmetrico, contengono vescicole chiare e tondeggianti di circa 50 nm di diametro. I neuroni istaminergici, relativamente scarsi, sono limitati prevalentemente all'ipotalamo.

Aminoacidi

Vi sono tre aminoacidi principali: GABA, glutammato e glicina, che si legano a specifici recettori (Barrera e Edwardson 2008). Il GABA è il principale trasmettitore inibitorio rilasciato dalle terminazioni neuronali di circuiti locali nel tronco encefalico, nel midollo spinale (ad es. il circuito inibitorio ricorrente di Renshaw), nel cervelletto (dove è il principale trasmettitore delle cellule di Purkinje), nei nuclei della base, nel talamo e nel subtalamo. Viene immagazzinato in vescicole appiattite o pleomorfe, all'interno di sinapsi simmetriche. Il GABA può essere inibitorio sui neuroni postsinaptici, oppure può mediare l'inibizione o l'attivazione presinaptica, a seconda della distribuzione della sinapsi (Gassmann e Bettler 2012).

Il glutammato è il principale trasmettitore eccitatorio distribuito ampiamente nel SNC, comprese le principali vie proiettive che vanno dalla corteccia al talamo, al tetto, alla *substantia nigra* e ai nuclei pontini. Lo si trova nelle terminazioni centrali dei nervi acustico e trigemino, e nelle terminazioni delle fibre parallele che confluiscono sulle cellule di Purkinje nel cervelletto. Dal punto di vista strutturale, il glutammato è associato alle sinapsi asimmetriche contenenti piccole vescicole chiare (del diametro di circa 30 nm) e tondeggianti (Contractor et al. 2011). Per ulteriori approfondimenti, si veda Willard e Koochekpour (2013).

La glicina è un trasmettitore inibitorio del SNC ben noto. È presente, in particolare, nella porzione inferiore del bulbo e nel midollo spinale, dove si ritrova principalmente nei neuroni di circuiti locali. Studi recenti suggeriscono che la glicina possa essere rilasciata anche dalle terminazioni assoniche glutammatergiche per partecipare all'attivazione dei recettori NMDA, e dagli astrociti all'interno della scissura sinaptica mediante l'attivazione di recettori ionotropici glutammatergici di tipo non-NMDA presenti nella membrana delle cellule gliali. (Per ulteriori approfondimenti, si veda Harsing e Matyus 2013.)

ATP e adenosina

L'ATP serve non solo come substrato energetico universale, ma anche come mediatore dei segnali extracellulari. Specifici recettori ionotropici (P2X) e metabotropici (P2Y) sono espressi dai neuroni e più abbondantemente dai vari tipi di cellule gliali. L'adenosina è un prodotto di degradazione dell'ATP e dispone di specifici recettori metabotropici che possono localizzarsi a livello presinaptico (Burnstock et al. 2011).

Ossido nitrico

L'ossido nitrico (NO) ha un'importanza considerevole nelle sinapsi autonome ed enteriche, dove media il rilasciamento della muscolatura liscia. Esso è coinvolto in diversi tipi di plasticità sinaptica, compreso il potenziamento a lungo termine (LTP) dell'ippocampo, in cui può agire come messaggero retrogrado in seguito all'attivazione postsinaptica del recettore NMDA. È in grado di diffondere liberamente attraverso le membrane cellulari e quindi non risente del rigido controllo quantico tipico della trasmissione mediata da vescicole.

Neuropeptidi

Molti neuropeptidi coesistono insieme ad altri neuromediatrici nelle medesime terminazioni sinaptiche. Fino a tre peptidi condividono spesso una particolare terminazione con un neurotrasmettitore ben definito, in alcuni casi all'interno delle stesse vescicole sinaptiche. Alcuni peptidi si trovano sia nel SNC sia nel SNP, soprattutto nelle cellule gangliari e nelle terminazioni periferiche del SNA, mentre altri sono limitati esclusivamente al SNC. In questa sede saranno forniti solo alcuni esempi.

La maggior parte dei neuropeptidi è classificata in base al sito in cui ciascuna molecola è stata rinvenuta per la prima volta. Ad esempio, i peptidi gastrointestinali furono inizialmente trovati nella parete intesti-

nale, e un altro gruppo, comprendente gli ormoni di rilascio, gli ormoni adenoipofisari e neuroipofisari, fu per la prima volta associato alla ghiandola pituitaria. Alcuni di questi peptidi sono strettamente correlati dal punto di vista chimico, in quanto derivati da prodotti dello stesso gene che vengono tagliati per produrre peptidi più piccoli (ad es. il gruppo della pro-opiomelanocortina).

La sostanza P (SP), il primo peptide a essere identificato come neurotrasmettitore gastrointestinale, è considerata il neuropeptide prototipico. È un polipeptide di 11 aminoacidi appartenente alla famiglia neuropeptidica delle tachichinine e un importante neurotrasmettitore nell'encefalo e nel midollo spinale. Contenuta in grandi vescicole sinaptiche granulari, la SP si rinviene nel 20% circa delle cellule gangliari delle radici dorsali e del trigemino, in particolare in piccoli neuroni nocicettivi, e in alcune fibre dei nervi facciali, glossofaringeo e vago. All'interno del SNC, la SP è presente in molte importanti vie apparentemente non correlate ed è stata descritta anche nel riflesso del vomito, nei cambiamenti del tono cardiovascolare, nella stimolazione della secrezione salivare, nella contrazione del muscolo liscio e nella vasodilatazione.

Il peptide intestinale vasoattivo (VIP), un altro peptide gastrointestinale, è ampiamente diffuso nel SNC, dove si comporta probabilmente come un neurotrasmettitore eccitatorio o come un neuromodulatore. Si ritrova in caratteristici neuroni bipolari della corteccia cerebrale, in piccole cellule dei gangli delle radici dorsali, particolarmente nella regione sacrale, nell'eminenza mediana dell'ipotalamo, dove può essere coinvolto nella regolazione endocrina, nelle cellule dei gangli intramurali della parete intestinale e nei gangli simpatici.

La somatostatina (ST, fattore inibente il rilascio della somatotropina) è diffusa ampiamente in tutto il SNC e può agire da neurotrasmettitore o neuromodulatore centrale. Si trova anche in piccole cellule dei gangli delle radici dorsali. La β -endorfina, la leu- e la metencefalina e le dinorfine appartengono a un gruppo di peptidi chiamati oppioidi endogeni, dotati di proprietà analgesiche. Essi si legano ai recettori degli oppioidi nell'encefalo dove sembrano avere, generalmente, azione inibitoria. Le encefaline sono state individuate in molte aree dell'encefalo. La loro particolare localizzazione nei nuclei del setto, nel complesso amigdaloidale, nei nuclei della base e nell'ipotalamo, suggerisce che si tratti di importanti mediatori nel sistema limbico e nel controllo della funzione endocrina. Sono state fortemente implicate anche nel controllo centrale delle vie del dolore, in quanto si ritrovano nella sostanza grigia periacqueduttale del mesencefalo, in un certo numero di nuclei reticolari del rafe, nei nuclei spinali del trigemino e nella sostanza gelatinosa del midollo spinale. Le vie encefalinergiche esercitano un'importante azione inibitoria presinaptica sulle afferenze nocicettive nel midollo spinale e nel tronco encefalico. Come molti altri neurotrasmettitori, le encefaline sono ampiamente distribuite anche in altre parti dell'encefalo, ma in minore concentrazione.

GLIA CENTRALE

Le cellule gliali (neurogliali) (Fig. 3.9) mostrano una notevole variabilità nella forma e nel numero nelle diverse regioni del SNC. Ci sono due gruppi principali, la macroglia (astrociti e oligodendrociti) e la microglia, classificati in base all'origine. La macroglia origina dalla placca neurale, parallelamente ai neuroni, e costituisce la grande maggioranza delle cellule gliali. Le loro funzioni sono varie e attualmente è noto che queste abbiano più di un semplice ruolo di supporto passivo (si veda Kettenmann e Ransom 2012). Le cellule della microglia hanno un piccolo soma (si veda Fig. 3.18) e derivano da una linea distinta di cellule monocitarie originate nel sacco vitellino.

ASTROCITI

Gli astrociti sono le cellule gliali più abbondanti e diversificate, sebbene la loro identità non sia stata definita completamente (Matyash e Kettenmann 2010). Non esiste un marker comune specifico per tutti gli astrociti, così come avviene per la proteina basica della mielina che rap-

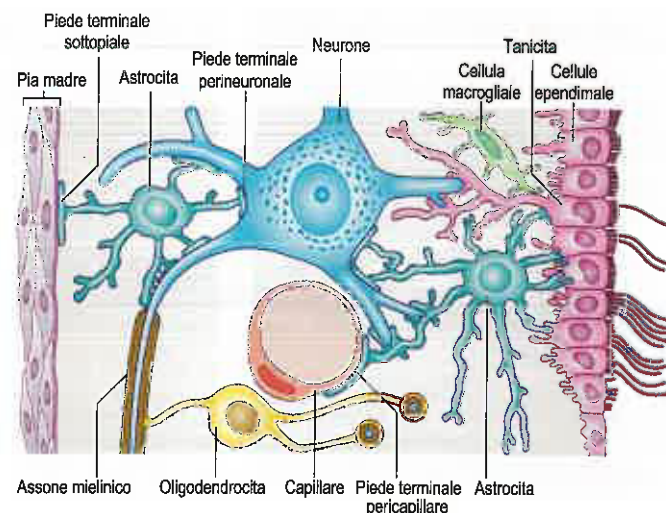


Fig. 3.9 Differenti tipi di cellule non neuronali del SNC: organizzazione strutturale, interrelazioni e rapporti con i neuroni.

presenta un marcatore degli oligodendrociti o la proteina che lega il calcio Iba1 che marca la microglia. Un marcatore comunemente utilizzato è costituito dall'espressione della proteina acida gliofibrillare (GFAP) che forma filamenti intermedi, sebbene non sia espressa in tutti gli astrociti.

La morfologia degli astrociti è estremamente diversificata. Generalmente si distinguono due forme: gli astrociti protoplasmatici e quelli fibrosi. Gli astrociti protoplasmatici (cellule stellate) si trovano nella sostanza grigia, sono dotati di numerosi processi cellulari che si ramificano ulteriormente a formare una rete particolarmente complessa, oltre a interagire con sinapsi a livello delle membrane pre- e postsinaptiche. Gli astrociti fibrosi sono distribuiti prevalentemente nella sostanza bianca e i loro processi si orientano spesso parallelamente agli assoni. Le cellule gliali radiali si ritrovano nelle fasi precoci dello sviluppo e rappresentano le cellule staminali da cui originano i neuroni e le cellule gliali. Esse possono essere classificate come astrociti in quanto, nelle fasi tardive dello sviluppo, si differenziano in astrociti tipici. Esiste inoltre un certo numero di altri tipi di astrociti con morfologie specializzate. Nello strato delle cellule di Purkinje del cervelletto si trovano i somi delle cellule gliali di Bergmann, i cui processi si intrecciano con gli alberi dendritici dei neuroni di Purkinje e con i piedi terminali a livello della superficie piaie. Le cellule di Müller della retina mostrano una morfologia radiale e si distribuiscono in tutta la retina. Altre cellule astrocitarie sono i taniciti, gli astrociti velati (nel cervelletto) e i pituitici (nell'infundibolo e nella neuroipofisi della ghiandola pituitaria). I processi pituitari terminano in gran parte sulle cellule endoteliali nella neuroipofisi e nel *tuber cinereum*.

La complessità e la diversità morfologica degli astrociti hanno raggiunto il massimo livello evolutivo nell'uomo (Fig. 3.10). Un solo astrocita può avvolgere diversi somi neuronali e prendere contatto con decine di migliaia di singole sinapsi; gli astrociti bipolari presenti nello strato 5 e 6 della corteccia possono emettere processi lunghi fino a 1 mm.

Gli astrociti nella sostanza grigia formano un sincizio in cui le cellule sono interconnesse mediante *gap junction* che consentono lo scambio di ioni (ad es. il calcio che si diffonde secondo onde di propagazione) e piccole molecole come ATP o glucosio. Sono le uniche cellule nell'encefalo in grado di convertire il glucosio in glicogeno, che rappresenta una riserva energetica. Prima di rilasciare nuovamente il glucosio, gli astrociti lo convertono in lattato che viene poi riassorbito dai neuroni; disfunzioni nel ricircolo del glucosio attraverso la rete astrocitica compromettono la funzionalità neuronale.

Gli astrociti non solo rispondono all'attività neuronale ma la modulano anche. Essi avvolgono tutte le arteriole e i capillari penetranti e intracerebrali, controllano il microambiente ionico e metabolico del neuropilo e mediano l'accoppiamento neurovascolare. Formano anche strutture specializzate che prendono contatto con la superficie piaie (formando la cosiddetta *glia limitans*) o con i vasi sanguigni; i loro piedi terminali avvolgono completamente i vasi sanguigni e sono fondamentali nella formazione della barriera ematoencefalica.

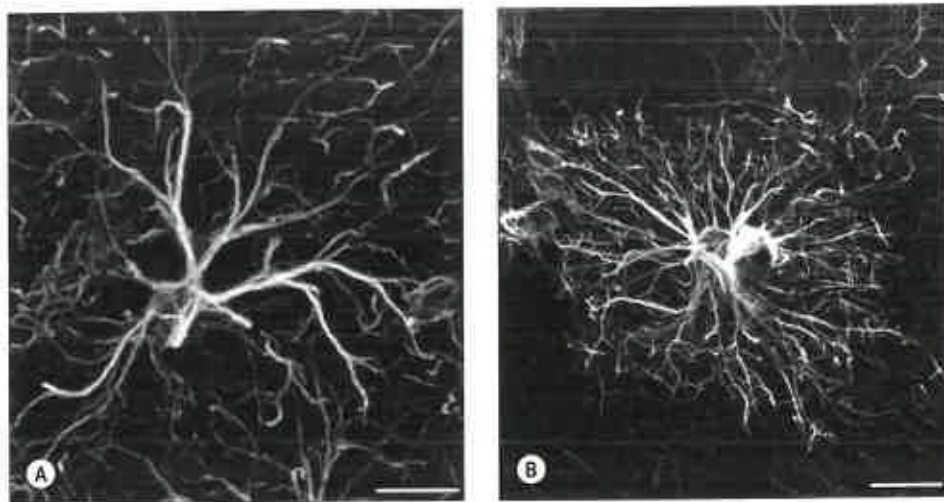


Fig. 3.10 Gli astrociti protoplasmatici umani sono più grandi e complessi dei rispettivi astrociti nei roditori. **A.** Tipico astrocyta protoplasmatico di topo. Immunocolorazione della proteina acida gliofibrillare (GFAP), in bianco. SB = 20 μm. **B.** Tipico astrocyta protoplasmatico umano nella stessa scala. SB = 20 μm. (Da Oberheim NA, Takano T, Han X, et al. 2009 Uniquely hominid features of adult human astrocytes. *J Neurosci* 29:3276-87.)

Una lesione traumatica nel SNC causa astrogliosi, identificabile come un aumento locale del numero e delle dimensioni delle cellule positive per GFAP e caratterizzata da un reticolo di processi particolarmente esteso. Il microambiente di questa cicatrice gliale, che può includere anche cellule della linea oligodendrocitaria e detriti mielinici, svolge un ruolo importante nell'inibire la ricrescita degli assoni del SNC danneggiati (Robel et al. 2011, Seifert et al. 2006).

Barriera ematoencefalica

Le proteine circolanti nel sangue penetrano nella maggior parte dei tessuti eccetto quelli di encefalo, midollo spinale e nervi periferici. Questo concetto di barriera "sangue-encefalo" o "sangue-nervo" si applica a molte sostanze: alcune sono trasportate attivamente attraverso la barriera ematoencefalica, mentre altre vengono attivamente escluse. La barriera ematoencefalica è situata a livello dell'endotelio capillare all'interno dell'encefalo e dipende dalla presenza di giunzioni serrate o *tight junction* (giunzioni occludenti, *zonulae adherentes*) presenti tra le cellule endoteliali, associate a una relativa assenza di trasporto delle vescicole transcitotiche. Il livello di permeabilità della barriera è garantito essenzialmente dalla stretta apposizione di astrociti, che guidano la formazione delle giunzioni serrate endoteliali verso i capillari sanguigni (si vedano Abbott et al. 2006, Cardoso et al. 2010; Fig. 3.11).

La barriera ematoencefalica si sviluppa durante la vita embrionale, ma il suo sviluppo può non essere del tutto compiuto alla nascita. In alcune aree dell'encefalo adulto le cellule endoteliali non sono legate da giunzioni serrate, il che significa che esiste un libero scambio di molecole tra il sangue e le aree encefaliche contigue. La maggior parte di queste aree è localizzata in prossimità dei ventricoli e sono note come organi circumventricolari; tali aree costituiscono meno dell'1% dell'intera regione cerebrale. Altrove, la diffusione senza limitazioni attraverso la barriera ematoencefalica è possibile solo per sostanze in grado di penetrare le membrane biologiche grazie alla loro natura lipofila. Le molecole lipofile possono essere poi attivamente riesportate dall'endotelio cerebrale.

Quando l'encefalo è danneggiato da ischemie o infezioni, si ha la rottura della barriera ematoencefalica, associata anche a tumori cerebrali primitivi o metastatici. Un ridotto afflusso di sangue a una regione dell'encefalo altera la permeabilità e le funzioni della barriera che regolano il trasporto a livello locale; un aumento di stress sulle cellule endoteliali compromesse determina un riversamento di fluidi, ioni, proteine sieriche e sostanze intracellulari nello spazio extracellulare dell'encefalo. L'integrità della barriera può essere valutata clinicamente mediante tomografia computerizzata e risonanza magnetica funzionale. La rottura della barriera ematoencefalica può essere osservata *post mortem* in pazienti itterici che hanno avuto un infarto. L'encefalo, il midollo spinale e i nervi periferici non vengono di norma colorati dalla bile *post mortem*, anche se i plessi corioidei sono spesso colorati di un giallo intenso. Tuttavia, aree di infarto recente (1-3 giorni) sono colorate dal pigmento biliare a causa del crollo locale della barriera ematoencefalica.

OLIGODENDROCITI

Gli oligodendrociti mielinizzano gli assoni del SNC e appaiono essenzialmente come cellule intrafascicolari nei tratti mielinizzati (Figg. 3.12 e 3.13). I loro nuclei sono solitamente tondeggianti (raramente lobulati) e il loro citoplasma contiene numerosi mitocondri, microtubuli e glicogeno. Presentano un certo spettro di variazioni morfologiche, da cellule con grossi nuclei eucromatici e citoplasma pallido, a elementi con nuclei eterocromatici e citoplasma denso. A differenza delle cellule di Schwann, che mielinizzano solo il segmento assonale, i singoli oligodendrociti mielinizzano fino a 50 segmenti assionali. Alcuni

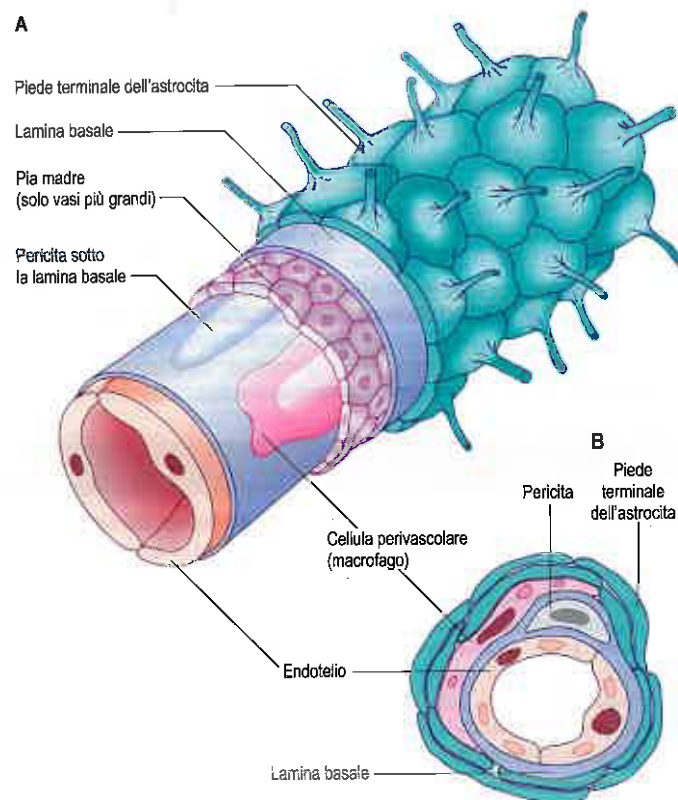


Fig. 3.11 Rapporti tra *glia limitans*, cellule perivascolari e vasi sanguiferi nell'encefalo, in sezione longitudinale (**A**) e trasversa (**B**). Una guaina di piedi terminali astrocytari avvolge il capillare e, nei vasi più grandi, anche il loro rivestimento piaie. Le cellule endoteliali vascolari sono unite fra loro da *tight junction* e sostenute da periciti; i macrofagi perivascolari si trovano esternamente alla lamina basale endoteliale (in azzurro).

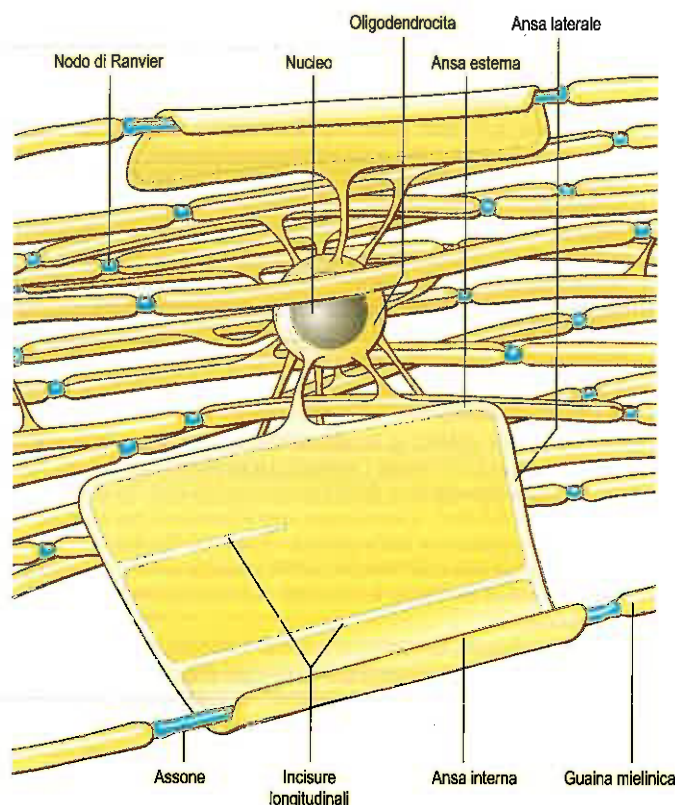


Fig. 3.12 Alcuni assoni mielinizzati dai processi di un oligodendrocita. Il soma dell'oligodendrocita è mostrato al centro e le sue guaine mieliniche sono state distese a vari livelli per mettere in evidenza la loro estesa area di superficie. (Modificata da Morell P, Norton WT [1980, maggio]. *Myelin*, Scientific American, 242[5], 88-90, 92, 96 and Raine CS [1984], *Morphology of Myelin and Myelination*. In *Myelin*, 2nd ed. P Morell [ed] New York [Plenum Press], con autorizzazione.)

oligodendrociti non sono associati agli assoni e rappresentano cellule precursori o oligodendrociti perineuronali (satelliti) con processi che si ramificano intorno ai somi neuronali.

All'interno dei vari tratti, gli oligodendrociti interfascicolari sono distribuiti in lunghe file alternate ai singoli astrociti a intervalli regolari. Poiché i processi degli oligodendrociti sono disposti radialmente all'asse di ciascuna fila, i tratti mielinici sono composti da cavi di assoni mielinizzati da una fila di oligodendrociti che decorre lungo l'asse di ogni cavo.

Gli oligodendrociti originano nel feto dal neuroectoderma ventricolare e dallo strato subependimale e continuano a essere generati dalla placca subependimale dopo la nascita. Le cellule staminali migrano e si stabilizzano nella sostanza bianca e grigia formando un pool di cellule progenitrici adulte, le quali possono in seguito differenziarsi per rimpiazzare gli oligodendrociti morti, e, probabilmente, rimielinizzare gli assoni nelle regioni che hanno subito un processo patologico demielinizzante. Queste cellule mostrano una morfologia altamente ramificata ed esprimono uno specifico proteoglicano condroitin solfato (Neurone Glia 2 [NG2] nei ratti e il suo omologo, proteoglicano condroitin solfato di superficie cellulare del melanoma [MSCP], nell'uomo). Il termine NG2 viene utilizzato per descrivere le cellule in entrambe le specie: dal momento in cui è stato inizialmente identificato sono stati utilizzati diversi termini, tra cui polidendrocita (Nishiyama et al. 2009) e siantocita (Butt et al. 2005). Le cellule NG2 esprimono un insieme complesso di canali voltaggio-dipendenti e di recettori ionotropici per il glutammato e il GABA; esse formano sinapsi dirette con gli assoni, consentendo l'attivazione temporanea di questi recettori (Hill e Nishiyama 2014). Sono diverse le prove a supporto dell'ipotesi che le cellule NG2 rappresentino un tipo di cellule gliali distinto.

Nodi di Ranvier e incisure di Schmidt-Lanterman

Il segmento mielinizzato dal processo di un oligodendrocita (o cellula di Schwann) definisce un internodo. L'intervallo tra due internodi è chiamato nodo di Ranvier (Fig. 3.14) e il territorio immediatamente

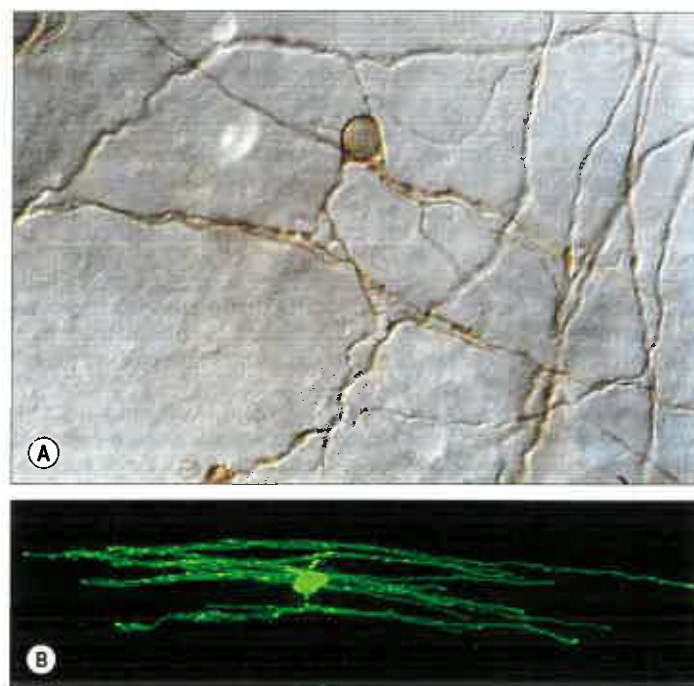


Fig. 3.13 A. Un oligodendrocita mielinizza diversi assoni, in un preparato di immunoistochimica del velo midollare anteriore integro di ratto, colorato con un anticorpo che marca un antigene di membrana specifico per oligodendrociti. B. Micrografia confocale di un oligodendrocita mielinizzante maturo nel nervo ottico di un ratto adulto, riempito iontoforeticamente con un colorante fluorescente attraverso microiniezione intracellulare. (A. Per gentile concessione di Fiona Ruge. B. Preparato dai Prof. A Butt, Portsmouth, e Kate Coiquhoun, formerly Division of Physiology, GKT School of Medicine, London.)



Fig. 3.14 Nodo di Ranvier (N) nel sistema nervoso centrale di ratto. L'assone colorato in chiaro (A) è mielinizzato da un oligodendrocita (freccia), tranne che in una breve regione esposta a livello del nodo. Sezione in resina colorata con blu di toluidina. (Per gentile concessione del Dr. Clare Farmer, King's College, London.)

adiacente l'interruzione nodale è detto paranodo, dove anse di citoplasma oligodendrocitico si trovano a ridosso dell'assolemma. L'assolemma nodale riceve sottili filopodi da cellule perinodali che, come dimostrato da studi animali, mostrano un presunto fenotipo di cellule progenitrici degli oligodendrociti adulti; la loro funzione rimane tuttavia sconosciuta. Le incisure di Schmidt-Lanterman sono scollamenti elicoidali della mielina internodale in cui la linea densa maggiore della guaina mielinica si divide per racchiudere una spirale di citoplasma oligodendrocitico. La loro struttura suggerisce che possano avere un ruolo nel trasporto di molecole attraverso la guaina mielinica, ma la loro precisa funzione è ancora sconosciuta.

MIELINA E MIELINIZZAZIONE

La mielina è formata dagli oligodendrociti (SNC) e dalle cellule di Schwann (SNP). Un singolo oligodendrocita è capace di ricoprire di guaina mielinica fino a 50 segmenti assonici separati, a seconda del calibro, mentre le cellule di Schwann mielinizzanti rivestono di guaina gli assoni in rapporto 1:1.

In generale, la mielina viene fissata intorno ad assoni il cui spessore supera i 2 μm . Tuttavia, il diametro minimo critico per la mielinizzazione è più piccolo e variabile nei SNC rispetto al SNP (approssimativamente 0,2 μm nel SNC contro 1-2 μm nel SNP). Poiché vi è una considerevole sovrapposizione tra le dimensioni degli assoni mielinici più piccoli a quelle degli assoni amielinici più grandi, pare improbabile che l'unico fattore determinante nella mielinizzazione sia il calibro dell'assone. Inoltre, gli assoni che vengono mielinizzati per primi raggiungono diametri maggiori di quelli mielinizzati in tempi successivi. Esiste una plausibile relazione lineare tra il diametro assonale e la lunghezza internodale e lo spessore della guaina mielinica: a mano a mano che lo spessore della guaina aumenta da poche lamelle fino a 200, anche il diametro dell'assone può aumentare da 1 a 15 μm . Nello stesso tempo, anche le lunghezze internodali aumentano di circa 10 volte (Nave 2010).

Non si sa con precisione in che modo si formi la mielina nel SNP o nel SNC. È stato osservato che uno dei principali *pathway* coinvolti nel processo di mielinizzazione è rappresentato dalla via di segnalazione Akt/mTOR (target meccanicistico o di mammifero della rapamicina); tale via è risultata essere coinvolta nella regolazione di diversi stadi nello sviluppo delle cellule di Schwann mielinizzanti e degli oligodendrociti (Norrmén e Suter 2013). Nel SNC, la mielinizzazione dipende anche in parte dall'espressione di una proteina (omologo proteico della famiglia della verprolina associata alla sindrome di Wiskott-Aldrich; WAVE) che influenza il citoscheletro di actina, la formazione dei lamellipodi negli oligodendrociti e la mielinizzazione (Kim et al. 2006). L'aspetto ultrastrutturale della mielina viene comunemente spiegato in termini dell'avvolgimento a spirale di un esteso processo gliale appiattito (lamellipodio) intorno a un assone, con la successiva estrusione del citoplasma dalla guaina in tutti i punti tranne che a livello delle incisive e dei paranodi. In questo modo, si pensa che le superfici esterne compattate della membrana plasmatica delle cellule gliali mielinizzanti producano le linee dense minori e che le superfici compattate dei versanti intracitoplasmatici producano le linee dense maggiori della guaina mielinica matura (Fig. 3.15). Queste linee, descritte per la prima volta negli studi elettromicroscopici iniziali sulla guaina mielinica, corrispondono rispettivamente alla linea intraperiodo e alla linea densa maggiore (o linea periodo), come definite dagli studi ai raggi X. Le zone di chiusura interne ed esterne del processo spirale, che si continuano con la linea densa minore, sono chiamate, rispettivamente, mesassoni interni ed esterni. Per ulteriori approfondimenti sui vari aspetti della mielinizzazione, si veda Bakhti et al. (2013).

Esistono significative differenze tra la mielina centrale e quella periferica, che riflettono l'espressione di diverse proteine negli oligodendrociti e nelle cellule di Schwann durante la mielinogenesi. Anche le dimensioni di base delle membrane mieliniche variano: nella mielina del SNC lo spessore della ripetizione del periodo è di 18,5 nm, e lo spazio della linea densa maggiore è di circa 1,7 nm nella mielina del SNC, a differenza dei 2,5 nm della mielina nel SNP. La membrana mielinica contiene proteine, lipidi e acqua, che rappresenta almeno il 20% del peso umido. È una membrana relativamente ricca di lipidi, il cui contenuto ammonta al 70-80%. Sono state riscontrate tutte le classi di lipidi ma, come prevedibile, l'esatta composizione lipidica del SNP differisce

da quella del SNC. Le specie lipidiche più rappresentate sono il colesterolo (la molecola singola più comune), i fosfolipidi e i glicosfingolipidi. Specie lipidiche minori includono i galattosilgliceridi, i fosfoinositidi e i gangliosidi. I glicolipidi principali sono il galattocerebroside e il suo estere solfato, solfatide; questi lipidi non sono unici per la mielina ma sono presenti a concentrazioni tipicamente elevate. La mielina del SNC e del SNP contiene anche basse concentrazioni di glicolipidi acidi, che rappresentano importanti antigeni in alcuni stati infiammatori demielinizzanti. I gangliosidi, glicosfingolipidi caratterizzati dalla presenza di residui di acido sialico (acido *N*-acetilneuraminico), ammontano a meno dell'1% dei lipidi mielinici.

Un numero relativamente piccolo di specie proteiche rappresenta la quasi totalità delle proteine mieliniche. Alcune di queste proteine sono comuni alla mielina sia del SNP sia del SNC, mentre altre differiscono nei due sistemi. La proteina proteolipidica (PLP) e la sua variante da splicing DM20 si trovano solo nella mielina del SNC, mentre la proteina basica mielinica (MBP) e la glicoproteina associata alla mielina (MAG) si associano a entrambi i sistemi. La proteina MAG è un membro della famiglia supergenica delle immunoglobuline. In entrambe le guaine del SNC e del SNP, è localizzata specificamente nei segmenti da cui inizia la compattazione della guaina, cioè a livello dei mesassoni e nelle membrane periaxsonali interne, nelle anse paranodali e nelle incisive. Si ritiene abbia un ruolo funzionale nel meccanismo di adesione delle membrane.

Durante lo sviluppo del SNC, la crescita assonale precede la migrazione dei precursori degli oligodendrociti, e gli oligodendrociti si associano agli assoni mielinizzandosi, dopo che questi hanno terminato la fase di elongazione; l'espressione del gene per la mielina negli oligodendrociti non dipende dalla loro associazione con gli assoni. In netto contrasto, le cellule di Schwann nel SNP in corso di sviluppo si associano agli assoni durante l'intera fase di crescita assonale. Nel tardo sviluppo fetale e nelle fasi precoci dello sviluppo postnatale, la mielinizzazione non avviene simultaneamente in tutte le parti del corpo. I tratti di sostanza bianca e i nervi periferici mostrano specifici modelli temporali, in relazione al loro grado di maturità funzionale.

In un certo numero di malattie neurologiche ereditarie, sono state oggi riconosciute mutazioni delle proteine strutturali maggiori. Prevedibilmente, queste mutazioni causano difetti nella mielinizzazione e nella stabilità delle architetture nodale e paranodale, compatibili con la funzione di mantenimento dell'integrità della guaina mielinica proposta per le proteine di maggior rilievo.

EPENDIMA

Le cellule ependimali rivestono i ventricoli (Fig. 3.16; si veda Fig. 3.9) e il canale centrale del midollo spinale. Esse formano un epitelio monostratificato, morfologicamente variabile da pavimentoso a cilindrico. Alla superficie ventricolare, le cellule sono connesse da *gap junction* e occasionalmente da desmosomi. Le loro superfici apicali sono dotate di numerosi microvilli e/o ciglia, con queste ultime che contribuiscono a far fluire il LCR. Pur essendoci una considerevole variabilità regionale nel rivestimento dei ventricoli da parte dell'ependima, sono stati descritti quattro citotipi maggiori: ependima comune che

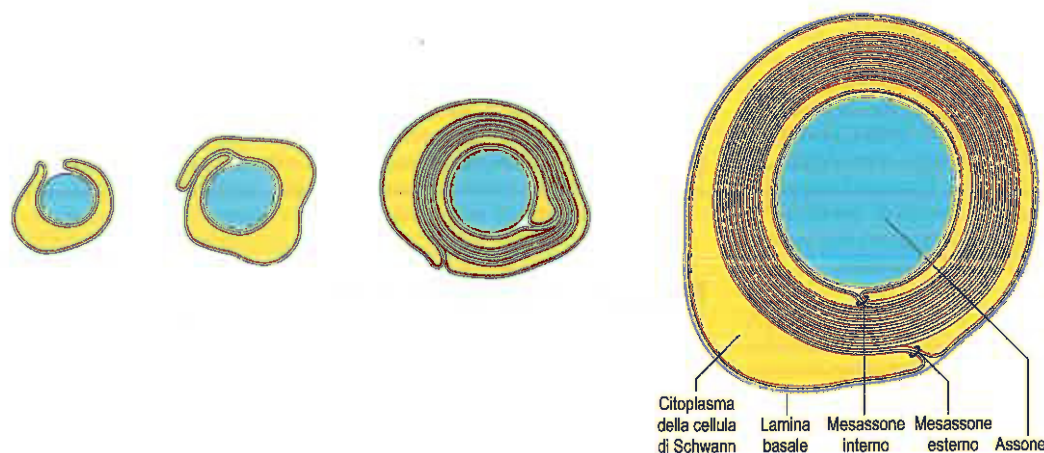


Fig. 3.15 Fasi ipotizzate del processo di mielinizzazione di un assone periferico da parte di una cellula di Schwann mielinizzante.

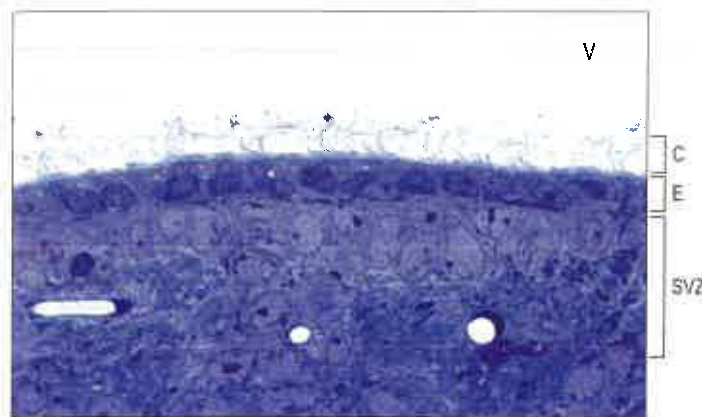


Fig. 3.16 Rivestimento epiteliale di tipo cilindrico ciliato del ventricolo laterale (V) sovrastante la zona subventricolare (SVZ). C, ciglia; E, cellule endoteliali. Tessuto di topo, sezione in resina colorata con blu di toluidina.

ricopre la sostanza grigia; endipima comune che ricopre la sostanza bianca; aree specializzate di endipima nel terzo e quarto ventricolo; epitelio corioideo.

Le cellule endipimali che ricoprono le aree di sostanza grigia sono cubiche. Ciascuna cellula presenta approssimativamente 20 ciglia apicali centrali, circondate da corti microvilli. Queste cellule sono interconnesse mediante *gap junction* e desmosomi. Sotto di esse può esserci una zona subependimale (o subventricolare), formata da uno strato di due o tre cellule, generalmente simili a endipimociti. Nei roditori, la zona subventricolare contiene cellule progenitrici neurali, che possono dare origine a nuovi neuroni, ma l'esistenza di queste cellule staminali nell'encefalo umano adulto rimane controversa (Sanai et al. 2011, Kempermann 2011). I capillari situati sotto le cellule endipimali sono privi di fenestrature e contengono poche vescicole transcitotiche, caratteristica tipica del SNC. Laddove l'endipima ricopre tratti mielinizzati di sostanza bianca, le cellule appaiono invece molto più appiattite e solo poche sono ciliate. Tra queste cellule si evidenziano *gap junction* e desmosomi ma, a differenza della controparte che ricopre la sostanza grigia, i loro margini laterali si interdigitano. Non esiste la zona subependimale.

Aree endipimali specializzate, definite organi circumventricolari, si trovano in quattro regioni intorno ai margini del terzo ventricolo: queste regioni comprendono precisamente il rivestimento dell'eminenza mediana dell'ipotalamo, l'organo subcommissurale, l'organo subfornicale e l'organo vascolare della lamina terminale. Anche l'area postrema, al limite posteroinferiore del quarto ventricolo, ha una struttura simile. In tutti questi siti, le cellule endipimali sono solo raramente ciliate e le loro superfici ventricolari mostrano numerosi microvilli e vescicole apicali. Esse presentano numerosi mitocondri, complessi di Golgi ben definiti e nuclei della base piuttosto appiattiti. Sono unite lateralmente da desmosomi e da *tight junction* che formano una barriera al passaggio dei materiali attraverso l'endipima. Molte delle cellule sono tanicitte (astrociti endipimali) e posseggono prolungamenti basali che si proiettano nello spazio perivascolare che circonda i capillari sottostanti. Un particolare importante è rappresentato dal fatto che questi capillari sono fenestrati e perciò non formano alcuna barriera ematoencefalica. Si ritiene che i neuropeptidi passino dal tessuto nervoso al LCR tramite trasporto attivo mediato dalle cellule endipimali di queste aree specializzate, e che in questo modo possano raggiungere una vasta popolazione di neuroni attraverso il rivestimento endipimale permeabile nel resto del ventricolo.

L'endipima è altamente modificato in corrispondenza dello strato vascolare dei plessi corioidei.

Plesso corioideo

Il plesso corioideo forma il LCR e ne regola attivamente la concentrazione molecolare. È formato da ammassi di pia madre altamente vascolarizzati, racchiusi in sacche di cellule endipimali. Le cellule endipimali somigliano a quelle degli organi circumventricolari, ma non hanno prolungamenti basali e formano un epitelio cubico che poggia su una lamina basale adesa alla piega piaie e ai suoi capillari (Fig. 3.17). Le

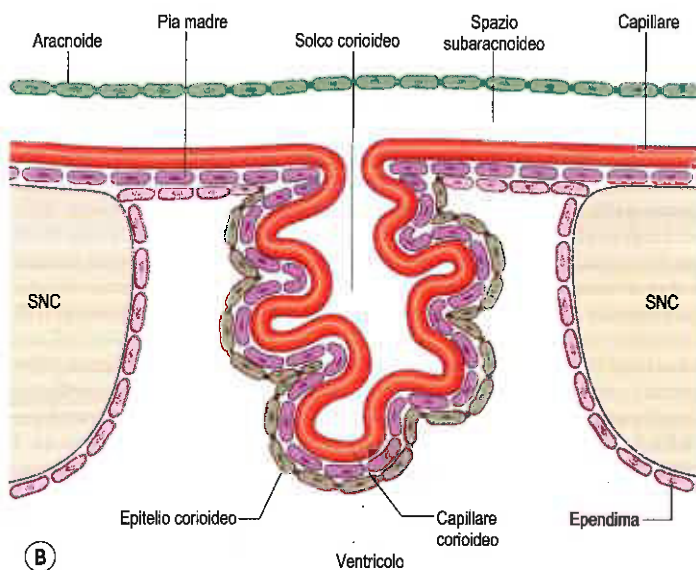


Fig. 3.17 A. Plesso corioideo all'interno del ventricolo laterale. Proiezioni frondose di stroma vascolarizzato, derivato dalla pia madre, sono ricoperte da un basso epitelio colonnare che secerne il liquor cefalorachidiano. Tessuto di topo, sezione in resina colorata con blu di toluidina. **B.** Organizzazione dei tessuti che formano il plesso corioideo.

cellule presentano numerosi microvilli con poche ciglia sparse tra questi. Contengono inoltre molti mitocondri, grandi complessi di Golgi e nuclei della base, caratteristiche coerenti con la loro attività secretoria; producono anche la maggior parte dei componenti del LCR. Sono unite da *tight junction* che formano una barriera transepiteliale (una componente della barriera ematoliquorale) e da desmosomi. I loro margini laterali sono fortemente ripiegati.

Il plesso corioideo presenta una struttura villiforme in cui lo stroma è formato dalle cellule piali e contiene sottili fasci di collagene e vasi sanguigni. I capillari corioidei sono ricoperti da endotelio fenestrato. Durante la vita fetale, l'eritropoiesi avviene nello stroma, occupato da elementi simil-midollari. Nella vita adulta, lo stroma contiene cellule fagocitiche che, insieme alle cellule dell'epitelio corioideo, fagocitano particelle e proteine provenienti dal lume ventricolare.

Il plesso corioideo è soggetto a cambiamenti correlati all'età, i quali possono essere evidenziati tramite tecniche di neuroimaging. La calcificazione del plesso corioideo può essere evidenziata mediante raggi X o scansioni TC molto raramente nella prima decade di vita e nella maggior parte degli individui nell'ottava decade. L'incidenza della calcificazione aumenta bruscamente con l'età: le scansioni TC positive vanno infatti dal 35% nella quinta decade al 75% nella sesta decade. La calcificazione visibile è di solito limitata alla regione del glomo del plesso corioideo, ovvero del rigonfiamento vascolare che si forma quando il plesso si curva per seguire la parete anteriore del ventricolo laterale fino al corno temporale.

MICROGLIA

Le cellule della microglia rappresentano le cellule immunitarie endogene dell'encefalo (Kettenmann et al. 2011; Eggen et al. 2013). Esse originano da un precursore monocitario embrionale e invadono l'encefalo in una fase precoce dello sviluppo. Mentre le cellule invadenti presentano una morfologia ameboide, le cellule microgliali di un encefalo maturo sono ricche di processi cellulari. Posseggono nuclei allungati, scarso citoplasma e numerosi processi altamente ramificati. esse occupano un territorio definito nel parenchima cerebrale e si trovano in tutte le aree del SNC compresi il nervo ottico, la retina e il midollo spinale. La loro densità varia leggermente.

Le cellule della microglia a riposo, un termine utilizzato per descrivere la microglia in un encefalo normale, dovrebbero essere descritte più precisamente come microglia sorvegliante. I processi della microglia sono strutture dinamiche che controllano in maniera rapida il proprio territorio mentre il soma rimane in posizione fissa. Le cellule microgliali esprimono i recettori per i neurotrasmettitori e, di conseguenza, possono rilevare un'attività neuronale. È probabile che interagiscano con le sinapsi, e ciò ha indotto a ipotizzare un loro coinvolgimento nel regolare la trasmissione sinaptica.

Tutte le alterazioni patologiche che si verificano nell'encefalo causano l'attivazione delle cellule microgliali (Fig. 3.18): la microglia attivata si ritrova, ad esempio, nel tessuto cerebrale di pazienti affetti da sclerosi multipla, malattia di Alzheimer e ictus. L'indicazione più comune della loro attivazione è il passaggio da una morfologia ramificata a una ameboide, un fenomeno che può verificarsi entro poche ore dall'insorgenza della lesione o del processo patologico.

In generale, le cellule della microglia rispondono ai due tipi di segnale: segnali "on" che si innescano *de novo* o sono fortemente indotti, come ad esempio i componenti della parete cellulare di batteri invasori, e segnali "off" che normalmente sono presenti ma scompaiono o diminuiscono in condizioni patologiche, come ad esempio determinate citochine o neurotrasmettitori. Entrambi i tipi di evento vengono interpretati come segnali di attivazione. Il repertorio funzionale della microglia attivata comprende la proliferazione, la migrazione verso il sito della lesione, l'espressione delle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) II che interagiscono con i linfociti infiltranti, e il rilascio di una grande varietà di sostanze differenti comprese chemochine, citochine e fattori di crescita. Tali cellule sono quindi in grado di influenzare in maniera significativa i processi patologici in corso.

Le cellule microgliali sono i fagociti professionisti del sistema nervoso e migrano attivamente attraverso il tessuto. Un certo numero di fattori, quali ATP e fattori del complemento, agiscono come chemoattrattori. Questo comportamento è rilevante non solo nella patologia ma anche durante lo sviluppo, quando le cellule microgliali rimuovono le cellule apoptotiche. In seguito a un insulto patologico, le cellule microgliali reversiono verso il loro fenotipo di cellule sorveglianti, riacquisendo una morfologia ramificata.



Fig. 3.18 Cellule microgliali attivate nel sistema nervoso centrale umano, in una biopsia di un paziente affetto da encefalite di Rasmussen, visualizzate mediante immunoistochimica per l'antigene del MHC di classe II. (Per gentile concessione del Dr. Norman Gregson, Division of Neurology, GKT School of Medicine, London.)

Ingresso delle cellule infiammatorie nell'encefalo

Sebbene il SNC sia stato considerato a lungo un sito immunologicamente privilegiato, la sorveglianza dei linfociti e dei macrofagi sul tessuto cerebrale può rappresentare una normale attività, seppur di bassissima qualità, che viene incrementata durante la malattia. I linfociti sono in grado di penetrare nell'encefalo in risposta a infezioni virali o in quanto parte della risposta autoimmunitaria nella sclerosi multipla. I linfociti attivati, ma non quelli a riposo, passano attraverso l'endotelio venulare, un processo che richiede l'espressione (indotta dall'attivazione citochinica) di molecole di riconoscimento e adesione, e successivamente migrano nel parenchima cerebrale. All'interno del SNC, la microglia può essere attivata dalle citochine rilasciate dalle cellule T, comportandosi in maniera efficace come cellule presentanti l'antigene. Dopo aver abbandonato il SNC, i linfociti drenano probabilmente lungo le vie linfatiche per raggiungere i linfonodi cervicali.

I monociti entrano nel SNC nelle fasi precoci dell'infarto e della malattia autoimmune e, in particolare, nelle infezioni piogeniche, probabilmente passando attraverso l'endotelio dei vasi locali. Una volta raggiunto il cervello, è difficile distinguerli dalle cellule microgliali intrinseche in quanto entrambi i tipi cellulari esprimono un profilo di marcatori simile. Durante la fase infiammatoria della meningite, i leucociti polimorfonucleati e i linfociti passano nel LCR attraverso l'endotelio delle vene maggiori nello spazio subaracnoideo. I recenti progressi raggiunti dalla ricerca sulle malattie infiammatorie cerebrali sono stati riesaminati da Anthony e Pitossi (2013).

NERVI PERIFERICI

Le fibre nervose afferenti connettono i recettori periferici al SNC e derivano dai somi neuronali localizzati negli organi di senso speciali (ad es. nell'epitelio olfattivo) o nei gangli sensitivi dei nervi craniospinali. Le fibre nervose efferenti connettono il SNC con le cellule effettrici e i tessuti e rappresentano gli assoni periferici dei neuroni con i somi nella sostanza grigia centrale.

Le fibre nervose periferiche sono raggruppate in fasci (fascicoli) comprendenti un numero molto variabile di fibre. La dimensione, il numero e la struttura dei fascicoli variano nei diversi nervi e nei diversi segmenti lungo il loro decorso (Fig. 3.19). In prossimità di un punto di ramificazione, i fascicoli aumentano di numero, ma si riducono di dimensioni. Nei siti in cui i nervi sono soggetti a pressione (ad es. profondamente a un retinacolo) i fascicoli, oltre ad aumentare di numero e a ridursi di dimensioni, presentano un aumento dei

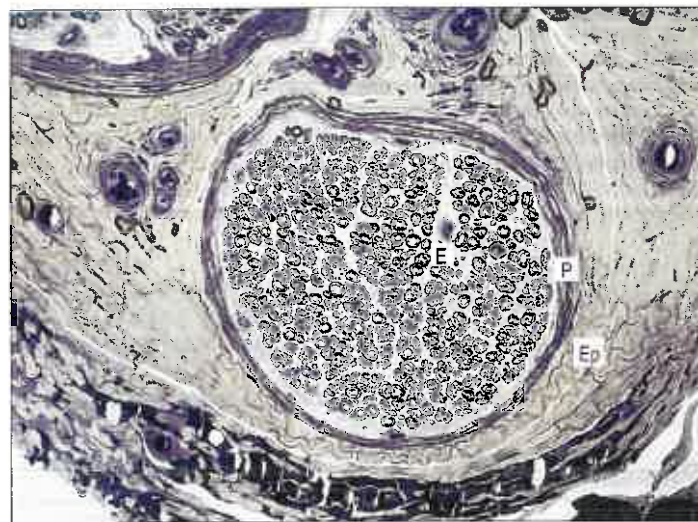


Fig. 3.19 Sezione trasversale di una biopsia umana di nervo surale che mostra l'organizzazione delle guaine connettivali. Gli assoni, mielinici e amielinici, sono raggruppati in un piccolo fascicolo delimitato dal perinevrio. Abbreviazioni: P, perinevrio; Ep, epinevrio; E, endonevrio. (Per gentile concessione del Prof. Susan Standing, GKT School of Medicine, London.)

tessuto connettivo e del grado di vascolarizzazione. In questi punti i nervi possono occasionalmente mostrare una dilatazione fusiforme di colore rosa denominata talvolta pseudoganglio o rigonfiamento gangliiforme.

CLASSIFICAZIONE DELLE FIBRE NERVOSE PERIFERICHE

La classificazione delle fibre dei nervi periferici si basa su vari parametri, quali la velocità di conduzione, la funzione e il diametro della fibra. Delle due classificazioni più comunemente utilizzate, la prima suddivide le fibre in tre classi principali, designate A, B e C, corrispondenti a diversi picchi nella distribuzione delle velocità di conduzione. Negli esseri umani, questa classificazione viene utilizzata principalmente per le fibre afferenti provenienti dalla cute. Le fibre del gruppo A sono suddivise nei sottogruppi α , β , γ e δ ; il diametro e la velocità di conduzione sono proporzionali nella maggior parte delle fibre. Le fibre del gruppo A α presentano i diametri maggiori e conducono gli impulsi più rapidamente di tutte le altre; le fibre di tipo C sono, invece, le più piccole e lente.

Gli assoni afferenti di calibro maggiore (fibre A α) innervano i meccanocettori incapsulati della cute, gli organi tendinei di Golgi e i fusi neuromuscolari, nonché alcuni grossi enterocettori del canale alimentare. Le fibre A β formano le terminazioni secondarie su alcune fibre del fuso muscolare (fibre intrafusali) e innervano anche i meccanocettori incapsulati della cute e delle articolazioni. Le fibre A δ innervano i termocettori, le terminazioni libere sensibili allo stiramento, i recettori piliferi e i nocicettori presenti nella polpa dentaria, nella cute e nel tessuto connettivo. Le fibre A γ sono esclusivamente fusimotorie e danno origine alle terminazioni a placca e a grappolo delle fibre muscolari intrafusali. Le fibre B sono fibre efferenti mieliniche pregangliari del SNA. Le fibre C sono amieliniche e hanno funzioni termocettive, nocicettive e interocettive, quali la percezione del dolore lento, il dolore associato alle ustioni e il dolore viscerale. Questo schema classificativo può essere applicato alle fibre dei nervi spinali e cranici, eccetto forse quelle del nervo olfattivo, dove formano un gruppo di fibre eccezionalmente piccole e lente. Le fibre efferenti somatiche di calibro maggiore (A α) innervano esclusivamente le fibre muscolari extrafusali (a livello delle placche terminali motorie) e hanno una velocità di conduzione massima di 120 m/s. Le fibre che innervano i muscoli a contrazione rapida sono di calibro maggiore rispetto a quelle che innervano i muscoli a contrazione lenta. Le fibre più piccole dei motoneuroni γ (A γ), le fibre efferenti autonome pregangliari (B) e postgangliari (C) hanno, in questo ordine, velocità di conduzione progressivamente decrescenti (dai 40 m/s a meno di 10 m/s).

Una diversa classificazione, utilizzata per le fibre afferenti dai muscoli, suddivide le fibre in gruppi da I a IV sulla base del loro calibro; le fibre dei gruppi da I a III sono mielinizzate a differenza di quelle del gruppo IV che sono amieliniche. Le fibre del gruppo I sono grandi (12-22 μ m) e includono le fibre sensitive primarie dei fusi muscolari (gruppo Ia) e le fibre, più piccole, degli organi tendinei di Golgi (gruppo Ib). Le fibre del gruppo II sono le terminazioni sensitive secondarie delle fibre muscolari, con diametri compresi tra 6 e 12 μ m. Le fibre del gruppo III, con un diametro di 1-6 μ m, sono dotate di terminazioni sensitive libere situate nelle guaine connettivali che avvolgono e permeano i muscoli e sono nocicettive e, nella cute, anche termosensitive. Al gruppo IV appartengono le fibre amieliniche: hanno diametri inferiori a 1,5 μ m, comprendono le terminazioni libere nella cute e nel muscolo e sono prevalentemente nocicettive.

GUAINE DI TESSUTO CONNETTIVO

I tronchi nervosi, siano essi uni- o multifascicolari, sono delimitati esternamente da un epinevrio, il quale si connette ai tessuti circostanti mediante un mesonevrio. Il mesonevrio è una guaina di tessuto connettivo lasso (Cap. 2) contenente la vascolarizzazione segmentale estrinseca del nervo, e pertanto riveste un'importanza clinica nelle lesioni a carico dei nervi. I singoli fascicoli del tronco nervoso sono avvolti da un perinevrio multistratificato che, a sua volta, circonda l'endonevrio o il tessuto connettivo intrafascicolare (si veda Fig. 3.19).

Epinevrio

L'epinevrio è un addensamento di tessuto connettivo lasso (areolare) di derivazione mesodermica. Come regola generale, più numerosi sono i fascicoli di un nervo periferico, più spesso è l'epinevrio. L'epinevrio contiene fibroblasti, collagene (di tipo I e III), una quota variabile di grasso, e protegge il nervo che avvolge. La perdita di questo strato protettivo può essere associata alle paralisi da pressione osservate in pazienti allettati e debilitati. L'epinevrio contiene anche vasi linfatici (che probabilmente raggiungono i linfonodi regionali) e vasi sanguigni, i *vasa nervorum*, che attraversano il perinevrio confluyendo in una rete di sottili vasi all'interno dell'endonevrio formando il sistema intrinseco dei plessi vascolari.

Perinevrio

Il perinevrio si estende dalle zone di transizione SNC-SNP alla periferia, dove si continua con le capsule dei fusi neuromuscolari e dei recettori incapsulati, mentre si arresta nettamente prima di raggiungere le terminazioni non capsulate e le giunzioni neuromuscolari. È costituito da strati alterni di cellule poligonali appiattite (di probabile derivazione fibroblastica) e da collagene. Contiene comunemente 15-20 strati di tali cellule, e ogni strato è circoscritto da una lamina basale spessa fino a 0,5 μ m. All'interno di ciascuno strato, le cellule si interdigitano lungo estese aree giunzionali caratterizzate da *tight junction*: il loro citoplasma contiene tipicamente vescicole e fasci di microfilamenti, e la loro membrana plasmatica mostra spesso figure pinocitiche. Queste caratteristiche corrispondono alla funzione del perinevrio come barriera di diffusione metabolicamente attiva; insieme alla barriera ematonervosa si ritiene che il perinevrio svolga un ruolo essenziale nel mantenere il *milieu* osmotico e la pressione idrostatica all'interno dell'endonevrio. Nel perinevrio non sono stati identificati vasi linfatici.

Endonevrio

Il termine endonevrio è limitato, in senso stretto, al tessuto connettivo intrafascicolare ed esclude i setti perinevriali all'interno dei fascicoli. L'endonevrio consiste di una matrice fibrosa composta prevalentemente da fibre collagene di tipo III (reticolina), organizzate caratteristicamente in sottili fasci disposti parallelamente all'asse maggiore del nervo, e concentrate intorno ai vasi endonevriali e alle singole unità composte da una cellula di Schwann e dal relativo assone. Le componenti, fibrosa e cellulare, dell'endonevrio sono bagnate dal fluido endonevriale a una pressione leggermente più alta di quella presente all'esterno, nell'epinevrio circostante. I maggiori costituenti cellulari dell'endonevrio sono le cellule di Schwann e le cellule endoteliali; componenti minori sono i fibroblasti (4% circa dell'intera popolazione cellulare endonevriale), i macrofagi residenti e i mastociti. Le unità cellula di Schwann-assone e i vasi sanguigni sono circondati singolarmente da lamine basali proprie e pertanto sono isolati dalle altre componenti cellulari ed extracellulari dell'endonevrio.

Le arteriole endonevriali presentano una lamina muscolare scarsamente sviluppata e non sono perciò in grado di autoregolarsi efficientemente. In netto contrasto, i vasi epinevriali e perinevriali sono dotati di un fitto plesso perivascolare di nervi peptidergici, serotoninergici e adrenergici. In tutti gli strati delle guaine di tessuto connettivo sono presenti terminazioni nervose libere e nell'endonevrio si trovano alcuni corpuscoli incapsulati (di Pacini). Questi probabilmente contribuiscono alla sensibilità acuta dei nervi affetti da fibrosi in seguito a lesioni o interventi chirurgici.

CELLULE DI SCHWANN

Le cellule di Schwann sono i citotipi gliali più rappresentati nei SNP. *In vitro*, hanno aspetto fusiforme. Sia *in vitro* sia *in vivo*, le cellule di Schwann avvolgono gli assoni periferici e mielinizzano quelli con diametro maggiore di 2 μ m.

In un nervo periferico maturo, esse si distribuiscono lungo gli assoni in catene longitudinali; la geometria di questo tipo di associazione varia a seconda che l'assone sia mielinizzato o meno. Negli assoni mielinici il territorio di una cellula di Schwann definisce un internodo.

Il fenotipo molecolare delle cellule di Schwann mature mielinizzanti è diverso da quello delle cellule di Schwann mature non mielinizzanti. Le cellule di Schwann mielinizzanti adulte sono caratterizzate dalla presenza di diverse proteine della mielina, alcune delle quali, ma non tutte, sono condivise dagli oligodendrociti e dalla mielina centrale. Al contrario, l'espressione del recettore per la neurotrofina a bassa affinità (p75NTR) e della proteina GFAP dei filamenti intermedi (la quale differisce dalla forma presente nel SNC nelle sue modificazioni post-traslazionali) caratterizza le cellule di Schwann adulte non mielinizzanti.

Le cellule di Schwann originano da precursori che, a loro volta, derivano da cellule multipotenti della cresta neurale. Nei nervi, sia in via di sviluppo sia dopo la nascita, molti aspetti del comportamento della cellula di Schwann sono regolati da segnali provenienti dai neuroni. I segnali associati agli assoni sembrano infatti controllare la proliferazione delle cellule di Schwann in via di sviluppo e dei loro precursori, la morte programmata di questi precursori al fine di adeguare la quantità di glia al numero degli assoni all'interno di ciascun fascio nervoso, la produzione di lamine basali da parte delle cellule di Schwann, l'induzione e il mantenimento della mielinizzazione. La via di segnalazione assonale della neuregulina 1 mediata dai recettori ErbB2/B3 presenti sulle cellule di Schwann è essenziale per la loro mielinizzazione e determina lo spessore della mielina. Esiste una vasta letteratura che supporta l'ipotesi secondo la quale le cellule di Schwann potrebbero svolgere un ruolo importante nella risposta a lesioni acute nel SNP, contribuendo a formare un microambiente che facilita la ricrescita assonale (Birch 2011). Nei nervi cronicamente lesi persistono solo poche cellule di Schwann. Per ulteriori approfondimenti sulle cellule di Schwann, si veda Kidd et al. (2013).

Assoni amielinici

Gli assoni amielinici hanno generalmente un diametro di 1,0 μm , che in alcuni può raggiungere valori di 1,5 μm o addirittura 2 μm . Gruppi fino a un massimo di 10 piccoli assoni amielinici (0,15-2,0 μm di diametro) sono raggruppati entro una catena di cellule di Schwann delimitata da una lamina basale. All'interno di ciascuna cellula di Schwann, delicati processi citoplasmatici separano i singoli assoni da quelli vicini. Sulla base di studi quantitativi effettuati su primati subumani, sembra probabile che gli assoni derivanti da segmenti spinali adiacenti possano condividere colonne di cellule di Schwann; tale fenomeno potrebbe essere coinvolto nell'evoluzione del dolore neuropatico che segue una lesione del nervo. In assenza di una guaina mielinica e dei nodi di Ranvier, la propagazione del potenziale di azione lungo gli assoni amielinici non è saltatoria ma continua e relativamente lenta (0,5-4,0 m/s).

Assoni mielinici

Gli assoni mielinici (Fig. 3.20) hanno un rapporto 1:1 con le rispettive cellule di Schwann mielinizzanti. L'estensione territoriale delle singole cellule di Schwann varia direttamente con il diametro dell'assone da esse avvolto, da 150 a 1.500 μm . Speciali domini dell'interazione asso-gliale definiscono i nodi di Ranvier e i rispettivi compartimenti adiacenti, i paranodi e i giustaparanodi (Pereira et al. 2012; Fig. 3.21). Questi domini contengono complessi multiproteici caratterizzati da serie uniche di proteine transmembrana e citoscheletriche e da gruppi di canali ionici; i meccanismi che regolano il raggruppamento dei canali e la formazione dei nodi sono ancora oggetto di attente valutazioni (Peles e Salzer 2000, Poliak e Peles 2003, Horresh et al. 2008). La regione sotto la guaina mielinica compatta che si estende tra due giustaparanodi è l'internodo. I domini molecolari degli assoni mielinici, compreso quello del segmento assonico iniziale, sono discussi da Buttermore et al. (2013).

Il citoplasma delle cellule di Schwann forma uno strato continuo soltanto nelle regioni perinucleari (medie-internodali) e paranodali, dove si viene a formare un collare da cui i microvilli proiettano nella sostanza dello spazio nodale. In altre regioni esso si trova disperso a formare una rete anastomotica sulle superfici interna (adassonale) ed esterna (abassonale) della guaina mielinica.

Nodi di Ranvier

Il compartimento nodale è costituito da un breve assollemma esposto della lunghezza media di 0,8-1,1 μm , circondato da una sostanza dello spazio nodale costituita da diverse componenti extracellulari, alcune



Fig. 3.20 Micrografia elettronica di una sezione trasversale biotica del nervo surale umano: sono evidenti un assone mielinico e diversi assoni amielinici (A), avvolti dalle cellule di Schwann (S). (Per gentile concessione del Prof. Susan Stranding, GKT School of Medicine, London.)

delle quali possono avere caratteristiche repulsive sulla crescita del nervo. Numerosi processi o microvilli protrudono nella sostanza dello spazio nodale dal collare esterno del citoplasma delle cellule di Schwann e prendono contatto con l'assollemma nodale. A livello dei nodi si raggruppano i canali del Na^+ voltaggio-dipendenti, le molecole di adesione NrCAM e neurofascina 186, l'adattatore citoscheletrico anchirina G25, 26 e la spectrina βIV , una proteina che lega l'actina. Il diametro degli assoni nodali è di solito significativamente minore rispetto a quello degli assoni internodali, soprattutto nelle fibre di calibro maggiore.

Paranodi

Su entrambi i versanti di un nodo l'assollemma paranodale prende contatto con una serie di anse paranodali del citoplasma delle cellule di Schwann attraverso speciali giunzioni settate che si spiralizzano intorno all'assone. Si ritiene che le giunzioni formino una parziale barriera di diffusione nello spazio periaassonale, riducano il movimento dei canali del K^+ sotto la mielina compatta e limitino la diffusione laterale dei componenti di membrana. Le proteine caspr, contattina e i loro presunto ligando NF155 (un'isoforma della neurofascina) si concentrano a livello dei paranodi.

Giustaparanodi

La regione assonale situata di poco oltre la giunzione paranodale più interna è attualmente riconosciuta come un dominio distinto definito dalla localizzazione dei canali del K^+ voltaggio-dipendenti (canali del K^+ rettificanti ritardati Kv1.1, Kv1.2 e la loro subunità Kv β 2). Il raggruppamento dei canali Kv1 a livello della regione giustaparanodale dipende dalla loro associazione con il complesso di adesione Caspr2/TAG-1.

Incisure di Schmidt-Lanterman

Le incisure di Schmidt-Lanterman sono regioni decompattate elicoidali della mielina internodale che appaiono come strutture a forma di imbuto in preparazioni di fibre dissociate sottoposte a colorazione con i marcatori della mielina non compatta (ad es. MAG e Cx32). A livello di un'incisura la linea densa maggiore della guaina mielinica si separa per avvolgere una bendereia citoplasmatica continua che con andamento a spirale decorre tra gli strati abassonale e adassonale del citoplasma delle cellule di Schwann. Anche la linea densa minore della mielina incisurale si suddivide, creando un canale che connette lo spazio periaassonale con il fluido extracellulare endonevrionale. La funzione delle incisure rimane sconosciuta; la loro struttura suggerisce che possano partecipare nel trasporto di molecole attraverso la guaina mielinica.

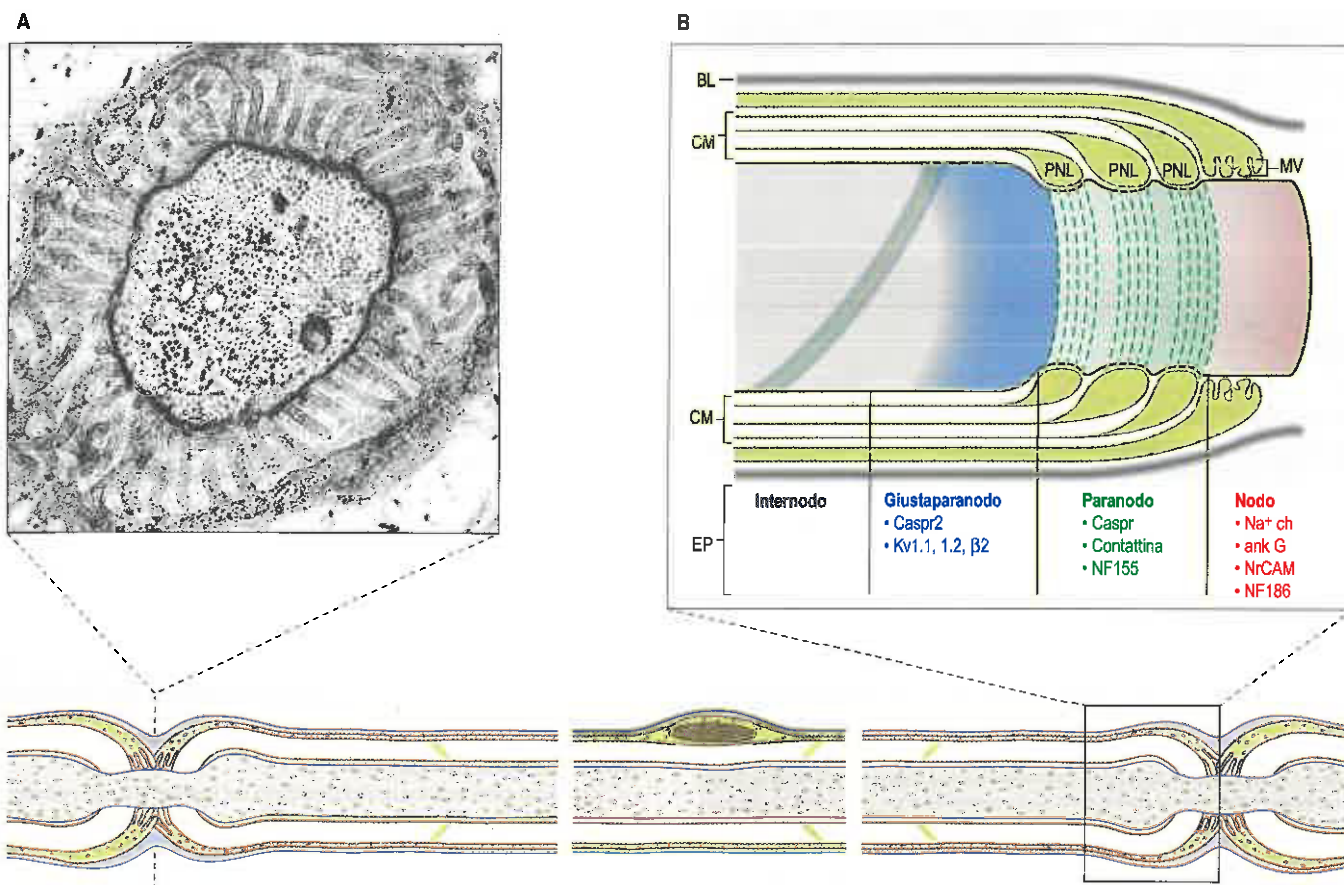


Fig. 3.21 Schema generale di una fibra mielinica in sezione longitudinale che include un segmento internodale completo e due bulbi paranodali adiacenti, ingranditi per mostrare i dettagli della microarchitettura delle subregioni specifiche. **A.** Sezione trasversale del centro di un nodo di Ranvier al microscopio elettronico: dalle cellule di Schwann adiacenti si dipartono numerosi processi digitiformi che convergono verso l'assolemma nodale. Nell'assoplasma sono visibili numerosi microtubuli e neurofilamenti. **B.** Disposizione dell'assone, della guaina mielinica e del citoplasma delle cellule di Schwann a livello del nodo di Ranvier, nei bulbi paranodali e nella regione giustaparanodale. L'assone è mielinizzato da una cellula di Schwann circondata da una lamina basale (BL). È mostrata solo una parte dell'internodo, localizzata sotto la guaina di mielina compatta (CM). Una spirale di proteine paranodali (verde) e giustaparanodali (blu) si estende nell'internodo ed è giustapposta al mesassone interno della guaina mielinica (non mostrato). I canali K^+ e le proteine Caspr2 sono concentrati nella regione giustaparanodale. Nella regione paranodale, la guaina mielinica compatta si apre in una serie di anse citoplasmatiche paranodali (PNL) che si invaginano e si giustappongono in maniera stretta all'assone, formando una serie di giunzioni settali che si spiralizzano intorno all'assone. In questa regione si concentrano le proteine caspr, la contattina e un'isoforma della neurofascina (NF155). In corrispondenza del nodo, numerosi microvilli (MV) si proiettano dal collare esterno della cellula di Schwann fino a contattare l'assolemma. In corrispondenza del nodo l'assone è particolarmente ricco di particelle intramembranose che corrispondono ai canali del sodio (Na^+ ch). In questa regione sono concentrate anche le isoforme dell'anchirina G (ank G) e le molecole di adesione cellulare NrCAM e NF186. (A. Per gentile concessione del Prof. Susan Standring, GKT School of Medicine, London. B. Ridisegnata da Peles e Salzer 2000.)

CELLULE SATELLITI

Molti elementi non neurali del sistema nervoso sono stati definiti cellule satelliti, comprese le piccole e tondeggianti cellule extracapsulari dei gangli periferici, le cellule capsulari gangliari, le cellule di Schwann e qualunque cellula strettamente associata ai somi neuronali, nonché i precursori cellulari associati alle fibre muscolari striate (Hanani 2010). All'interno del sistema nervoso, il termine si riferisce più comunemente a cellule piatte, epitelioidi (cellule gliali dei gangli, cellule capsulari) che circondano i somi neuronali nei gangli periferici (Fig. 3.22). Il loro citoplasma è simile a quello delle cellule di Schwann e le loro superfici profonde si interdigitano con le membrane dei neuroni che circondano, per mezzo di ripiegamenti reciproci.

Enteroglia

I nervi enterici sono privi di endonevrio e quindi mancano del rivestimento collagenico degli altri nervi periferici. I neuroni gangliari enterici sono sostenuti da cellule gliali molto simili agli astrociti; essi contengono una quantità maggiore di GFAP rispetto alle cellule di Schwann non mielinizzanti e non producono una lamina basale. Le prove che confermano il loro coinvolgimento nella funzione gastrica sono discusse da Gulbransen e Sharkey (2012).

Glia olfattiva

Il sistema olfattivo è insolito poiché promuove la neurogenesi per tutta la durata della vita. I neuroni recettori olfattivi vengono continuamente rinnovati dalle cellule staminali basali orizzontali presenti nell'epitelio olfattivo (Leung et al. 2007, Forni e Wray 2012). Da essi si dipartono nuovi assoni che attraversano la lamina propria e la placca cribrosa portandosi all'interno dell'ambiente neurale centrale del bulbo olfattivo, dove formano sinapsi con neuroni di secondo ordine. Le cellule olfattive di rivestimento (cellule OEC, note anche come glia olfattiva di rivestimento) accompagnano gli assoni olfattivi dalla lamina propria dell'epitelio olfattivo verso le regioni sinaptiche nei glomeruli dei bulbi olfattivi e si ritiene che siano in grado di indirizzarli verso la loro corretta posizione nel bulbo olfattivo (Higginson e Barnett 2011). Questa insolita organizzazione è unica; in altre regioni del sistema nervoso i territori della glia periferica e centrale sono chiaramente definite a livello delle zone di transizione tra SNC e SNP. Le cellule OEC e i piedi terminali degli astrociti situati tra i fasci degli assoni olfattivi contribuiscono entrambi a formare la *glia limitans* a livello della superficie piaie dei bulbi olfattivi.

Le cellule OEC condividono diverse proprietà con le cellule di Schwann ed esprimono proprietà antigeniche e morfologiche simili. Esse rivestono gli assoni sensitivi olfattivi in maniera paragonabile

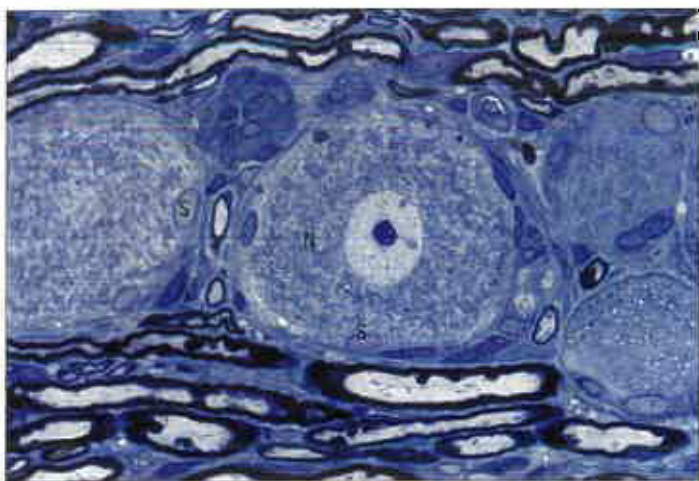


Fig. 3.22 Neuroni sensitivi in un ganglio delle radici dorsali (ratto). I neuroni (N) presentano in genere una variabilità dal punto di vista delle dimensioni, ma sono tutti incapsulati da cellule satelliti (S). Gli assoni mielinici sono visibili sopra e sotto i somi neuronali. Sezione in resina colorata con blu di toluidina. (Per gentile concessione del Dr. Clare Farmer, King's College, London.)

alla relazione che esiste in modo transitorio tra le cellule di Schwann e gli assoni nei nervi periferici molto immaturi; in poche parole, esse circondano, senza separarli, fasci costituiti da un massimo di 50 sottili assoni amielinici, formando approssimativamente 20 *fila olfattoria*. Sia le cellule OEC sia le cellule di Schwann sono in grado di mielinizzare gli assoni, sebbene generalmente non vi siano assoni mielinici nel nervo olfattivo. Inizialmente si pensava che le cellule OEC condividessero un'origine comune con i recettori olfattivi nel placode olfattivo, ma recenti esperimenti di *fate-mapping* effettuati su embrioni di pollo associati a studi murini di *linkage-tracing* genetico hanno dimostrato che queste cellule derivano da precursori della cresta neurale (Forni e Wray 2012).

Le cellule OEC mostrano un fenotipo variabile. Ci possono essere numerosi sottotipi: alcune OEC esprimono la GFAP sotto forma di sottili filamenti o in maniera diffusa nel loro citoplasma, mentre altre esprimono p75NTR e l'antigene O4.

VASCOLARIZZAZIONE DEI NERVI PERIFERICI

I vasi ematici tributari di un nervo terminano in un plesso capillare che perfora il perinevrio. Le ramificazioni del plesso decorrono parallelamente alle fibre e, connettendosi con corti vasi trasversali, formano strette maglie rettangolari simili a quelle che si trovano nel muscolo. La vascolarizzazione dei nervi periferici è peculiare. I capillari endonevriali hanno diametri insolitamente grandi e le distanze intercapillari sono maggiori rispetto a molti altri tessuti. I nervi periferici sono vascolarizzati da due sistemi vascolari separati e funzionalmente indipendenti: un sistema estrinseco (vasi nutritizi regionali e vasi epinevriali) e un sistema intrinseco (microvasi disposti longitudinalmente nell'endonevrio). Le anastomosi tra i due sistemi producono una considerevole sovrapposizione tra i territori delle arterie segmentali. Questa organizzazione vascolare unica, insieme all'elevato flusso ematico basale, proporzionale alle richieste metaboliche, giustifica l'alto grado di resistenza all'ischemia dei nervi periferici.

Barriera ematonervosa

Proprio come il neuropilo nel SNC è protetto da una barriera ematoencefalica, il contenuto endonevriale delle fibre nervose periferiche è protetto da una barriera ematonervosa e dalle cellule del perinevrio. La barriera ematonervosa opera a livello della parete dei capillari endonevriali, dove le cellule endoteliali, unite da *tight junction*, non sono fenestrate e sono circonscritte da lamine basali continue. La barriera è molto meno efficiente nei gangli delle radici dorsali, nei gangli autonomi e nelle porzioni distali dei nervi periferici.

GANGLI

I gangli sono aggregati di somi neuronali e presentano forme e dimensioni variabili. Sono presenti nelle radici dorsali dei nervi spinali, nelle radici sensitive dei nervi cranici trigemino, facciale, vestibolococleare, glossofaringeo e vago e nel sistema nervoso autonomo periferico (SNA). Ciascun ganglio è racchiuso all'interno di una capsula di tessuto connettivo fibroso e contiene i corpi neuronali e i loro processi. I gangli enterici rappresentano un'eccezione a questa regola; sono simili al SNC sia nella struttura sia nella funzione, e non sono rivestiti da una capsula connettivale. Alcuni gangli, soprattutto nel SNA, contengono assoni che originano dai somi neuronali distribuiti altrove nel sistema nervoso e che incrociano i gangli senza sinaptare con questi.

Gangli sensitivi

I gangli sensitivi delle radici dorsali (si veda Fig. 3.22) e i gangli dei nervi cranici trigemino, facciale, glossofaringeo e vago sono circondati da un tessuto connettivo perigangliare simile al perinevrio che circonda i nervi periferici. I neuroni gangliari sono unipolari (talvolta sono denominati pseudounipolari; si veda sopra). I loro corpi, sferici od ovali, di varie dimensioni, si aggregano in gruppi tra i fasci di fibre nervose mieliniche e amieliniche. Per ciascun neurone, un singolo processo assodendritico si biforca in un processo centrale e uno periferico; nelle fibre mieliniche la giunzione si forma a livello del nodo di Ranvier. Il processo periferico confluisce in un'estremità sensitiva e, poiché convoglia gli impulsi verso il soma, ha essenzialmente la stessa funzione di un dendrite allungato. Mostra tuttavia le tipiche proprietà strutturali e funzionali di un assone periferico e viene comunemente descritto come assone.

Ciascun soma neuronale è circondato da una guaina di cellule gliali satelliti (SGC). (Fa eccezione il ganglio spirale o cocleare, in cui la maggior parte dei somi neuronali è mielinizzata, contribuendo probabilmente a una rapida trasmissione elettrica.) Il processo assodendritico e le sue divisioni periferica e centrale, avvolti dalle cellule di Schwann, si trovano all'esterno della guaina delle SGC. Tutte le cellule del ganglio si trovano in un tessuto connettivo altamente vascolarizzato che si continua con l'endonevrio della radice del nervo. Nei gangli delle radici dorsali non esiste una chiara mappatura regionale delle regioni del corpo innervate. Al contrario, ognuno dei tre rami nervosi (oftalmico, mascellare e mandibolare) del nervo trigemino mappa su una parte differente del ganglio del trigemino. I neuroni sensitivi, pur non ricevendo sinapsi, sono dotati di recettori per numerosi neurotrasmettitori e ormoni, e pertanto possono comunicare per via chimica tra loro e con le cellule SGC.

Le cellule SGC rappresentano il tipo principale di cellula gliale presente nei gangli sensitivi. Esse condividono diverse proprietà con gli astrociti, compresa l'espressione della glutammina sintetasi e di vari trasportatori di neurotrasmettitori. In aggiunta, come per gli astrociti, le SGC che circondano un neurone sono collegate tra loro mediante *gap junction* ed esprimono i recettori per l'ATP. A differenza degli astrociti, le SGC avvolgono per intero i singoli neuroni sensitivi (più raramente due o tre neuroni insieme) in una guaina di cellule gliali. Esse vanno incontro a una serie di cambiamenti importanti in seguito a lesioni a carico dei nervi periferici, e sembrano contribuire al dolore cronico in diversi modelli animali di dolore.

Herpes zoster L'infezione primaria da virus della varicella zoster causa la varicella. In seguito alla guarigione, il virus rimane dormiente all'interno dei gangli delle radici dorsali o nei gangli del trigemino, soprattutto nei neuroni, e più raramente nelle SGC. La riattivazione del virus causa l'herpes zoster (fuoco di sant'Antonio), che coinvolge i dermatomeri innervati dal o dai nervi sensitivi affetti. I sintomi diagnostici comprendono un forte dolore, eritema e formazione di vesciche come avviene per la varicella, spesso confinati a una delle divisioni del nervo trigemino o a un dermatomero del nervo spinale. L'herpes zoster che interessa il ganglio genicolato comprime il nervo facciale ed esita in una paralisi del motoneurone facciale inferiore nota con il nome di sindrome di Ramsay Hunt. Occasionalmente, se è interessato il nervo vestibolococleare, si possono avere vertigini, tinnito e un certo grado di sordità. La complicanza maggiore associata all'herpes zoster è la neuralgia postherpetica, un dolore intenso e persistente, particolarmente resistente al trattamento terapeutico.

Gangli autonomi

I principali tipi di cellule presenti nei gangli autonomi sono i neuroni gangliari, piccole cellule intensamente fluorescenti (SIF) e le cellule gliali satelliti (SGC). La maggior parte dei neuroni presenta somi di diametro compreso tra 25 e 50 μm e campi dendritici complessi; i glomeruli dendritici sono stati osservati nei gangli in modelli sperimentali animali. I neuroni gangliari ricevono diverse sinapsi assodendritiche dagli assoni pregangliari, mentre le sinapsi assosomatiche sono meno numerose. Le fibre postgangliari originano tipicamente dalla radice di un grande dendrite e generano pochi o nessun processo collaterale. Dato il loro intimo rapporto con i neuroni gangliari, le cellule SGC autonome sono in grado di influenzare la trasmissione sinaptica. Le cellule SIF sono caratterizzate dal fatto di essere più piccole dei neuroni e posseggono numerosi granuli contenenti noradrenalina (norepinefrina), dopamina e serotonina. Esse sono quasi completamente rivestite da una guaina di cellule SGC e ricevono e formano sinapsi; il loro ruolo fisiologico rimane attualmente sconosciuto, ma è stato ipotizzato che i gangli autonomi siano molto più che delle semplici stazioni di trasmissione.

I neuroni simpatici sono multipolari e i loro alberi dendritici, sui quali sinaptano gli assoni motori pregangliari, sono più complessi di quelli formati dai neuroni parasimpatici (Fig. 3.23). I neuroni sono circondati da un neuropilo misto formato da fibre afferenti ed efferenti, dendriti, sinapsi e cellule non neurali. Nei diversi tipi di gangli, il rapporto tra fibre pre- e postgangliari è notevolmente variabile. Gli assoni simpatici pregangliari possono pertanto formare sinapsi con molti neuroni postgangliari grazie all'ampia disseminazione e, probabilmente, all'amplificazione dell'attività simpatica, una caratteristica che non si riscontra in egual misura nei gangli parasimpatici. La disseminazione può realizzarsi anche attraverso connessioni con interneuroni gangliari o per diffusione all'interno del ganglio di trasmettitori secreti localmente (effetto paracrino) o in altri siti (effetto endocrino). Alcuni assoni all'interno del ganglio possono costituire, durante il loro percorso, fibre efferenti destinate a un altro ganglio, o afferenti originatesi dai visceri e dalle ghiandole. Queste fibre possono formare sinapsi con i neuroni gangliari, ad esempio gli assoni contenenti la sostanza P dei neuroni delle radici dorsali sinaptano sui neuroni dei gangli paravertebrali, consentendo pertanto interazioni tra il sistema sensitivo e il SNA.

Gangli enterici

Il sistema nervoso enterico (SNE) è situato all'interno delle pareti del tratto gastrointestinale (si veda Fig. 2.15 relativamente ai vari strati di un tipico organo viscerale) e comprende i plessi mioenterico e sottomucoso con i relativi gangli (Furness 2012, Neunlist et al. 2013). I neuroni gangliari (Fig. 3.24) svolgono diverse funzioni, compresa la regolazione della motilità intestinale (in associazione con le cellule interstiziali di Cajal (Huizinga et al. 2009), del trasporto e del flusso ematico attraverso la mucosa. A differenza delle altre due divisioni del SNA, il SNE dipende prevalentemente dal SNC, e le fibre autonome estrinseche che innervano la parete intestinale esercitano su di esso soltanto effetti modulatori. I motoneuroni sottomucosi, insieme agli assoni simpatici, regolano il flusso ematico a livello locale.

La malattia di Hirschsprung è una malattia congenita in cui una disfunzione nel processo di migrazione delle cellule dalla cresta neurale compromette lo sviluppo dei gangli sia del plesso mioenterico sia di quello sottomucoso nella porzione distale dell'intestino. La conseguente mancanza di attività propulsiva nell'intestino agangiare provoca ostruzione funzionale e megacolon, condizioni potenzialmente letali. Circa 1 bambino su 5.000 nasce con questa patologia che viene generalmente diagnosticata nel periodo neonatale. Il trattamento consiste di solito nel rimuovere il segmento intestinale affetto dalla disfunzione.

I plessi enterici sono costituiti da neuroni, interneuroni e diversi tipi di motoneuroni. Questi neuroni sono dotati di recettori per un gran numero di neurotrasmettitori e, al tempo stesso, rilasciano una vasta serie di neurotrasmettitori. Tutte le classi di neuroni enterici sono equamente distribuite per l'intera lunghezza della rete gangliare e, pertanto, il SNE è formato da numerosi moduli che si ripetono.

Il plesso mioenterico contiene i motoneuroni che controllano i movimenti della muscolatura liscia gastrointestinale. Il principale neurotrasmettitore eccitatorio è l'acetilcolina, la quale può co-localizzarsi con un peptide eccitatorio (di solito una tachichinina, come ad esem-

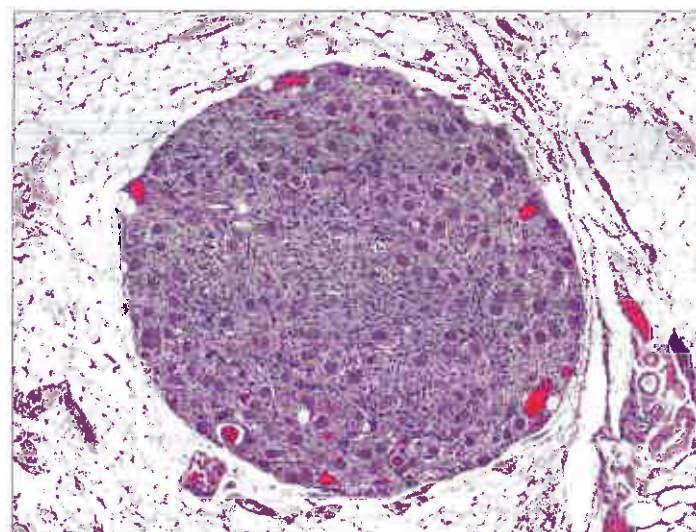


Fig. 3.23 Ganglio autonomo parasimpatico di uno stomaco umano. I grandi somi neuronali, alcuni contenenti nuclei ed evidenti nucleoli nel piano di sezione, sono incapsulati dalle cellule satelliti e circondati da fibre nervose e da cellule non neuronali. (Per gentile concessione di Peter Helliwell e del defunto Dr. Joseph Mathew, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK.)

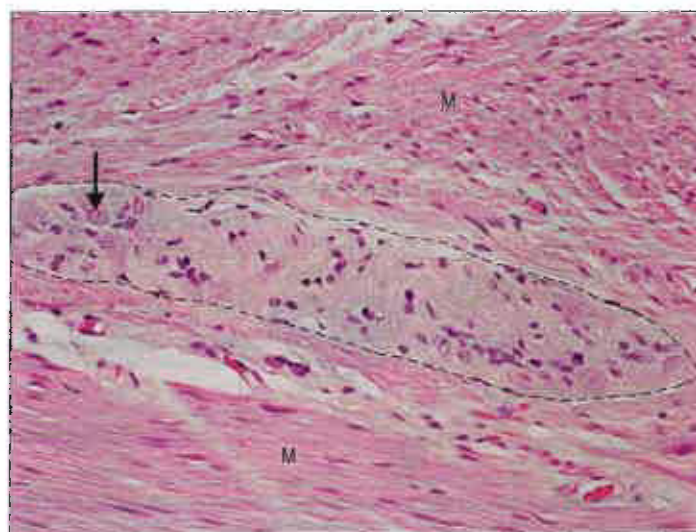


Fig. 3.24 Ganglio enterico (tracciato) del plesso mioenterico (di Auerbach) tra gli strati circolare interno e longitudinale esterno del muscolo liscio (M) nella parete dell'intestino umano. La freccia indica un neurone gangliare. (Per gentile concessione di Peter Helliwell e del defunto Dr. Joseph Mathew, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK.)

pio la sostanza P). Il principale neurotrasmettitore inibitorio è l'ossido nitrico (NO), rilasciato da neuroni che possono anche rilasciare il peptide intestinale vasoattivo (VIP) con attività inibitoria.

Una funzione importante dei neuroni mioenterici è quella di mediare il riflesso peristaltico che è indotto dalla distensione della parete intestinale o dalla stimolazione meccanica della mucosa. Questi stimoli avviano la contrazione in direzione orale verso il sito dello stimolo, e il rilasciamento in direzione anale verso il sito stesso, creando un gradiente di pressione che spinge il contenuto intestinale. Le cellule interstiziali di Cajal (ICC) sono le cellule pacemaker responsabili dell'integrazione dei segnali neuronali con le oscillazioni ritmiche della contrazione muscolare; alterazioni nella funzione delle ICC può contribuire allo sviluppo di diverse patologie gastrointestinali (Huizinga et al. 2009).

Le cellule gliali enteriche sono le cellule gliali principali del SNE. Per alcuni aspetti sono simili agli astrociti in quanto formano, ad esempio, piedi terminali con i vasi sanguigni, rispondono a diversi mediatori

SISTEMA NERVOSO

chimici e sono abbondantemente collegate tra loro mediante *gap junction*. Esse sembrano svolgere un ruolo importante nella neuroprotezione e nel mantenere l'integrità della barriera mucosa intestinale.

SISTEMA NEUROENDOCRINO DIFFUSO

Sebbene i sistemi nervoso, neuroendocrino ed endocrino operino grazie a comunicazioni intercellulari, essi differiscono nella modalità, nella velocità e nel grado o localizzazione degli effetti generati (Day e Salzet 2002). Il sistema nervoso autonomo utilizza la conduzione degli impulsi e il rilascio di neurotrasmettitori per trasmettere informazioni e le risposte prodotte sono rapide e localizzate. Il sistema neuroendocrino diffuso si avvale esclusivamente della secrezione. È più lento e le risposte che produce sono meno localizzate, perché la secrezione, ad esempio di neuromodulatori, può agire su cellule contigue, su gruppi cellulari vicini raggiunti per diffusione, oppure su cellule distanti attraverso il sangue. Molte molecole effettrici operano sia nel sistema nervoso sia nel sistema neuroendocrino. Il sistema endocrino propriamente detto, costituito da raggruppamenti cellulari e da diverse ghiandole ormonoproduttrici prive di dotti, è ancora più lento e meno localizzato, benché i suoi effetti siano specifici e spesso di lunga durata. Questi sistemi regolatori sono funzionalmente sovrapposti e possono essere considerati come un unico regolatore neuroendocrino delle attività metaboliche e dell'ambiente interno, il quale agisce garantendo le condizioni per il corretto funzionamento dell'organismo. Gli assi neurale e neuroendocrino sembrano cooperare per modulare alcune forme di reazione immunologica; si ritiene che il vasto sistema di vasi, ormoni circolanti e fibre nervose che collegano l'encefalo con tutti i visceri costituiscano una rete neuroimmunitaria (Fig. 3.25).

Alcune cellule possono riassorbire e decarbossilare i precursori delle amine biogene (*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*, APUD). Queste sono caratterizzate da granuli citoplasmatici a contenuto denso (si veda Fig. 2.6), simili alle vescicole di neurotrasmettitore osservate in alcuni tipi di terminazioni neuronali. Il gruppo è costituito da elementi conosciuti come cellule cromaffini (feocromociti), di derivazione neu-

roectodermica e innervate da fibre nervose simpatiche pregangliari. Le cellule cromaffini sintetizzano e secernono catecolamine (dopamina, noradrenalina [norepinefrina] o adrenalina [epinefrina]). Il loro nome si riferisce al fatto che gli accumuli citoplasmatici di catecolamine sono sufficientemente concentrati da dare un'intensa colorazione giallo-bruno, quando trattati con soluzioni acquose di sali di cromo, in particolare con dicromato di potassio (reazione cromaffine positiva). Le classiche cellule cromaffini comprendono gruppi di cellule nella midollare surrenalica, i corpi para-aortici, i quali secernono noradrenalina, i paragangli, alcune cellule nei corpi carotidei e piccoli raggruppamenti di cellule sparse in maniera irregolare nei vari gangli simpatici paravertebrali, nei nervi splanchnici e nei plessi autonomi prevertebrali.

Il tratto alimentare contiene nelle sue pareti un'ampia popolazione di cellule simili (precedentemente definite cellule neuroendocrine o enterocromaffini). Queste cellule fungono da trasduttori sensitivi, attivando neuroni afferenti primari, sia intrinseci sia estrinseci, attraverso il rilascio di 5-idrossitriptamina (5-HT, serotonina). Il tratto respiratorio neonatale contiene un imponente sistema di cellule neuroendocrine, alcune disperse e altre aggregate (corpi neuroepiteliali), il cui numero, per entrambi i tipi, diminuisce durante l'infanzia. Le cellule di Merkel presenti nell'epidermide basale della cute immagazzinano neuropeptidi, che vengono rilasciati verso le estremità nervose associate o altre cellule con funzione neuroendocrina, in risposta alla pressione e probabilmente ad altri stimoli (Lucarz e Brand 2007). Studi sperimentali condotti sugli animali hanno rivelato la presenza di paraneuroni intraepiteliali contenenti 5-HT nel rivestimento uroteliale dell'uretra; si ritiene che queste cellule trasferiscano le informazioni dalla superficie luminale dell'uretra ai nervi sensitivi sottostanti.

Nella vecchia letteratura è stato associato a questo tipo di cellule un certo numero di descrizioni e definizioni.

Per ulteriori approfondimenti, si veda Day e Salzet (2002).

TERMINAZIONI SENSITIVE

CARATTERISTICHE GENERALI DEI RECETTORI SENSITIVI

Esistono tre tipi principali di recettori sensitivi: neuroepiteliali, epiteliali e neuronali (Fig. 3.26).

Un recettore neuroepiteliale è un neurone il cui soma giace in prossimità di una superficie sensitiva; il suo assone convoglia i segnali sensitivi al SNC, dove forma sinapsi con neuroni di secondo ordine. Si tratta di un'organizzazione primitiva dal punto di vista dell'evoluzione e gli unici esempi rimasti negli esseri umani sono i neuroni sensitivi dell'epitelio olfattivo.

Un recettore epiteliale è una cellula modificata a partire da un epitelio sensitivo non nervoso e innervata da un neurone sensitivo primario con un soma situato vicino al SNC, ad esempio i recettori acustici e le papille gustative. Quando viene attivato, questo tipo di recettore eccita il proprio neurone mediante neurotrasmissione attraverso uno spazio sinaptico.

Un recettore neuronale è un neurone sensitivo primario, con il soma localizzato in un ganglio craniospinale, il cui assone forma una terminazione sensitiva alla fine del suo percorso verso la periferia. Tutti i sensori e i propriocettori cutanei appartengono a questa categoria; le loro terminazioni sensitive possono essere incapsulate oppure collegate a speciali strutture mesodermiche o ectodermiche a formare parte dell'apparato sensitivo. Le cellule extraneurali non sono necessariamente eccitabili, ma creano un ambiente appropriato per l'eccitamento del processo neuronale.

Lo stimolo recettoriale è trasdotto, alla superficie del recettore, in una variazione graduata del potenziale elettrico (potenziale di recettore), in grado di generare un potenziale di azione tutto-o-nulla che viene trasmesso al SNC. Ciò può avvenire nel recettore, nel caso in cui questo sia un neurone, oppure in parte nel recettore e in parte nel neurone che lo innerva, nel caso dei recettori epiteliali. La trasduzione varia con la modalità dello stimolo, e generalmente provoca la depolarizzazione della membrana del recettore (o iperpolarizzazione nella retina). Nei meccanocettori, la trasduzione può coinvolgere la deformazione della struttura della membrana, che determina l'apertura dei canali ionici sensibili allo sforzo o allo stiramento. Nei chemocettori, l'azione del recettore può somigliare a quella esercitata dall'ACh sulla giunzione

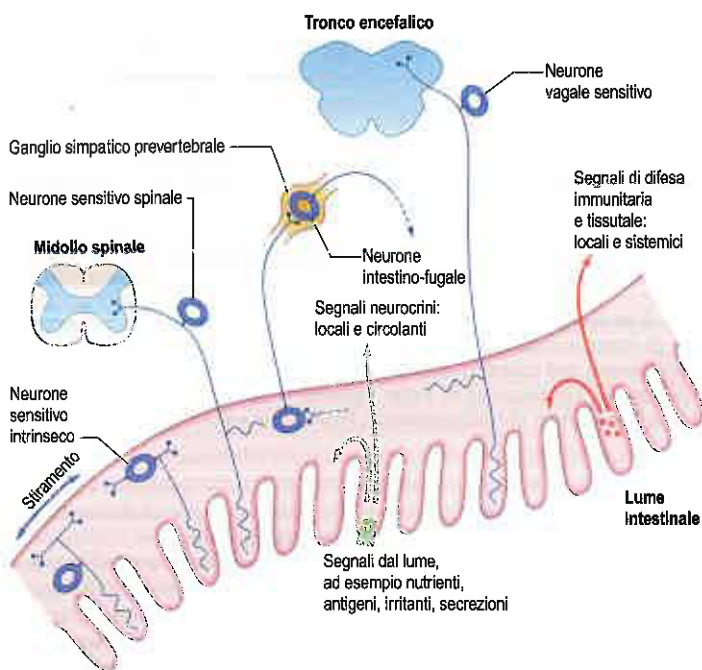


Fig. 3.25 Integrazione tra i sistemi nervoso, neuroendocrino e immunitario nell'intestino. I segnali neurocrini delle cellule neuroendocrine enteriche e i segnali provenienti dalle cellule di difesa immunitaria (ad es. linfociti, macrofagi e mastociti) agiscono, localmente o a distanza, su altre cellule dei suddetti sistemi o su neuroni le cui estremità sensitive terminano nella parete intestinale. Alcuni somi neuronali giacciono all'interno dei gangli enterici nella parete dell'intestino, altri si localizzano nei gangli periferici. I segnali neuronali possono agire localmente, essere trasmessi al SNC o entrare nella via di un riflesso attraverso i gangli simpatici.

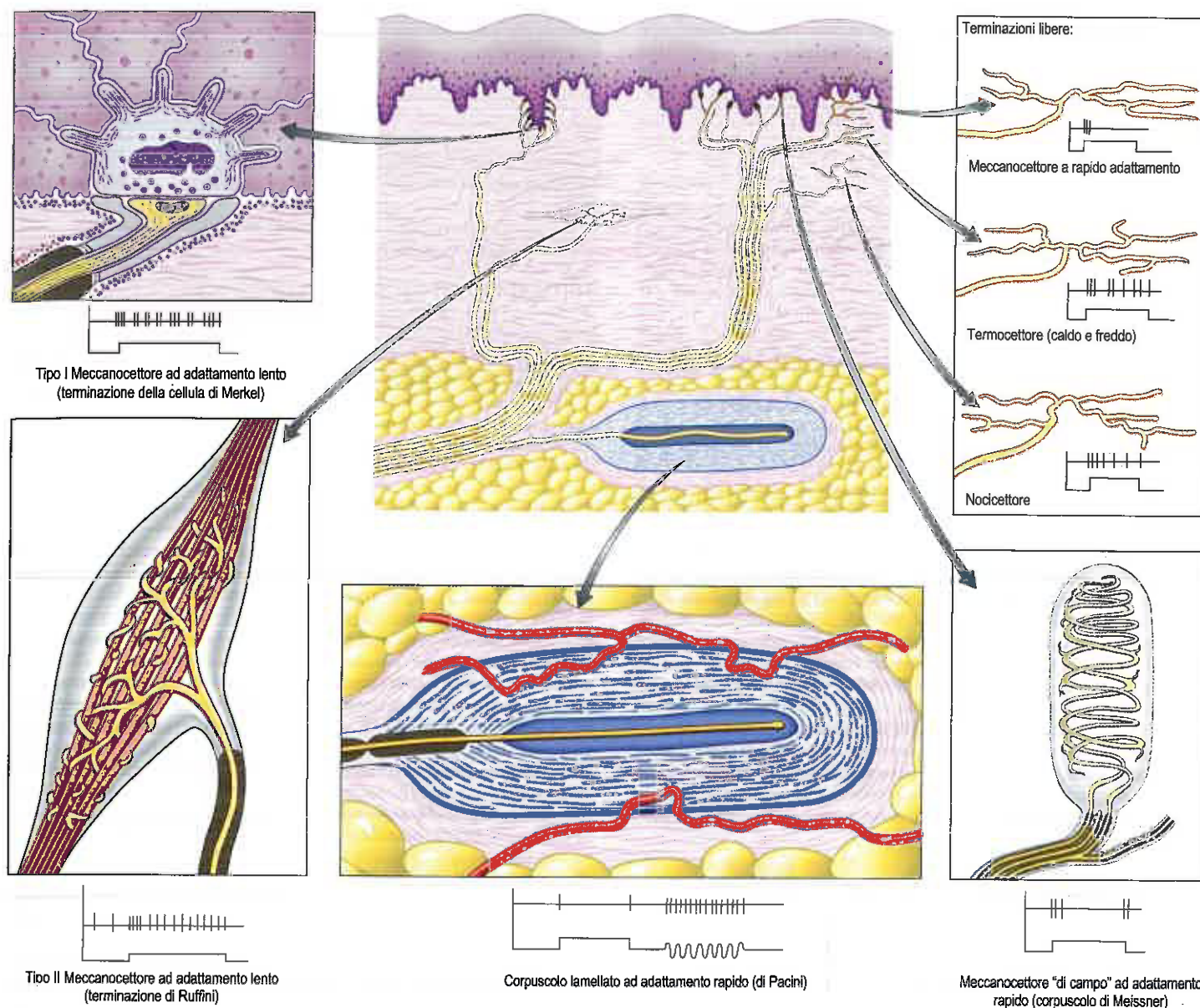


Fig. 3.26 Alcune delle principali terminazioni sensitive delle fibre afferenti generali (nella figura mancano le terminazioni neuromuscolari, neurotendinee e del pelo). I traccati sotto ciascun tipo di terminazione mostrano (in alto) la risposta (frequenza di scarica [rappresentata dalle linee verticali] e adattamento nel tempo) a uno stimolo appropriato (in basso) della durata indicata. È indicata anche la risposta dei corpuscoli di Pacini alla vibrazione (sequenza rapida di stimoli on-off).

neuromuscolare. I recettori visivi condividono similitudini con i chemocettori: la luce provoca cambiamenti nelle proteine recettoriali che attivano le proteine G, determinando il rilascio di secondi messaggeri e alterando la permeabilità della membrana.

Le risposte quantitative delle terminazioni sensitive agli stimoli variano notevolmente e incrementano la flessibilità del modello funzionale dei sistemi sensitivi. Sebbene un aumento nell'eccitazione associato a un incremento nel livello dello stimolo sia uno schema comune (risposta "on"), alcuni recettori rispondono a una stimolazione ridotta (risposta "off"). Anche i recettori non stimolati mostrano diversi gradi di attività basale spontanea contro cui si verifica un aumento o una diminuzione dell'attività a seconda dei livelli variabili dello stimolo. In tutti i recettori studiati, quando la stimolazione viene mantenuta a un livello costante, si verifica una scarica iniziale (fase dinamica) seguita da un graduale adattamento al livello costante (fase statica). Sebbene tutti i recettori mostrino queste due fasi, una delle due può predominare sull'altra, consentendo di distinguere tra terminazioni che si adattano rapidamente e registrano in maniera accurata la frequenza della comparsa degli stimoli, e terminazioni con adattamento lento che segnalano l'ampiezza costante di uno stimolo, ad esempio il rilevamento della posizione. Le fasi statiche e dinamiche si riflettono nell'ampiezza e nella durata del potenziale evocato dal recettore, oltre che nella fre-

quenza dei potenziali di azione nelle fibre sensitive. L'intensità dello stimolo necessaria a indurre una risposta nel recettore, ovvero il suo livello soglia, varia notevolmente tra i vari recettori e fornisce ulteriori informazioni sull'intensità dello stimolo.

Per ulteriori informazioni sui recettori sensitivi, si veda Nolte (2008).

CLASSIFICAZIONE FUNZIONALE DEI RECETTORI

I recettori sono stati classificati in vari modi. Essi possono essere classificati in base al tipo di sensibilità, come ad esempio i meccanocettori (che rispondono alla deformazione, ad esempio al tatto, alla pressione, alle onde sonore ecc.), i chemocettori, i fotorecettori e i termocettori. Alcuni recettori sono polimodali, cioè rispondono in maniera selettiva a più di una modalità e generalmente mostrano soglie molto elevate e rispondono a stimoli di danno associati all'irritazione o al dolore (nocicettori).

Un'altra classificazione molto diffusa suddivide i recettori sulla base della loro distribuzione nel corpo in esteroceettori, propriocettori e interoceettori. Gli esteroceettori e i propriocettori sono recettori delle componenti afferenti somatiche del sistema nervoso, mentre gli interoceettori sono recettori delle vie afferenti viscerali.

SISTEMA NERVOSO

Gli esterocettori rispondono a stimoli esterni e si trovano a livello delle superfici corporee o in prossimità di queste. Possono essere suddivisi in organi della sensibilità generale o cutanea e in organi della sensibilità speciale. I recettori sensitivi generali comprendono le terminazioni libere e incapsulate presenti nella cute e in prossimità dei peli; nessuno di questi mostra una specificità assoluta per una determinata modalità sensitiva. Gli organi della sensibilità speciale sono rappresentati dai recettori olfattivi, visivi, acustici, vestibolari e del gusto.

I propriocettori rispondono a stimoli applicati ai tessuti profondi, specialmente quelli del sistema locomotore, e sono coinvolti nella percezione del movimento, degli stress meccanici e della posizione del corpo nello spazio. Essi comprendono gli organi tendinei di Golgi, i fusi neuromuscolari, i corpuscoli di Pacini, alcune terminazioni nelle articolazioni e i recettori vestibolari. I propriocettori sono stimolati dalla contrazione muscolare, dai movimenti delle articolazioni e dai cambiamenti della posizione del corpo. Essi sono essenziali per il coordinamento dei muscoli, per la regolazione della contrazione muscolare e per il mantenimento dell'equilibrio.

Gli interocettori si trovano nella parete di visceri, ghiandole e vasi, dove possono presentare terminazioni libere, incapsulate o associate a cellule epiteliali specializzate. Le terminazioni nervose si riscontrano nei vari strati delle pareti dei visceri e nella tonaca avventizia dei vasi, ma la struttura e la funzione di molte di esse rimangono tuttora poco chiare. Le terminazioni incapsulate (lamellate) sono presenti nel cuore, nella tonaca avventizia e nei mesenterici. Arborizzazioni terminali libere si trovano nell'endocardio, nell'endomisio di tutti i muscoli e, in generale, nel tessuto connettivo. Soprattutto negli stati patologici, la tensione prodotta da una contrazione muscolare eccessiva o dalla distensione di un viscere causa dolore profondo e generalmente poco localizzato. Il dolore viscerale è spesso riferito al dermatomero corrispondente (si veda Fig. 16.10). I nocicettori polimodali (recettori irritativi) rispondono a una varietà di stimoli, come sostanze chimiche nocive o stimoli meccanici dannosi. Sono rappresentati prevalentemente dalle terminazioni libere di sottili fibre amieliniche ampiamente distribuite negli epiteli dei tratti alimentare e respiratorio e possono dare inizio a riflessi di protezione.

Gli interocettori comprendono i chemocettori vascolari, ad esempio il corpo carotideo, e i barocettori, coinvolti nella regolazione del flusso ematico e della pressione arteriosa, nonché nel controllo della respirazione.

TERMINAZIONI NERVOSE LIBERE

Le terminazioni sensitive che si ramificano a formare i plessi si ritrovano in diversi siti (si veda Fig. 3.26). Si trovano in tutti i tessuti connettivi tra cui il derma, le fasce, le capsule degli organi, i legamenti, i tendini, l'avventizia dei vasi sanguigni, le meningi, le capsule articolari, il periostio, il pericardio, i sistemi haversiani nell'osso, il peritoneo parietale, la parete dei visceri e l'endomisio di tutti i tipi di muscolo. Innervano anche l'epitelio della cute, della cornea, della cavità buccale, i tratti alimentare e respiratorio e le ghiandole associate. Negli epiteli, le terminazioni sensitive libere sono prive della guaina normalmente prodotta dalle cellule di Schwann e sono invece avvolte da cellule epiteliali. Le fibre afferenti provenienti da terminazioni libere possono essere mieliniche o amieliniche, ma sono sempre di piccolo diametro e a lenta conduzione. Quando gli assoni afferenti sono mielinizzati, le loro arborizzazioni terminali sono prive di una guaina mielinica. Queste terminazioni gestiscono diverse modalità sensitive. Nel derma, possono rispondere a stimoli termici, freddo o caldo, di moderata intensità (termocettori); a lievi stimolazioni tattili (meccanocettori); a stimolazioni lesive calde, fredde o deformanti (nocicettori unimodali); a stimoli lesivi di diverso tipo (nocicettori polimodali). Nei tessuti più profondi, fibre simili possono anche segnalare condizioni estreme, percepite, come per tutti i nocicettori, come dolore. Le terminazioni libere nella cornea, nella dentina e nel periostio possono essere esclusivamente nocicettive.

Nella cute, particolari tipi di terminazioni libere sono associate a strutture epidermiche. Esse comprendono terminazioni associate con i follicoli piliferi (recettori peritrichiali), che si ramificano dalle fibre mieliniche nel plesso cutaneo del derma profondo; il numero, le dimensioni e la forma delle terminazioni sono correlati con le dimensioni e il tipo di follicolo pilifero innervato. Queste terminazioni rispondono principalmente al movimento associato a deformazione meccanica del pelo e appartengono al gruppo dei meccanocettori a rapido adattamento.

Le terminazioni tattili di Merkel si trovano alla base dell'epidermide o intorno alle estremità apicali di alcuni follicoli piliferi, e la maggior parte è innervata da grandi assoni mielinici. Ciascun assone si espande in un disco strettamente adeso alla base di una cellula di Merkel nello strato basale dell'epidermide. Si ritiene che le cellule derivino dall'epidermide, sebbene sia probabile anche un'origine dalla cresta neurale. Al loro interno si trovano diverse vescicole dense piuttosto grandi (50-100 nm), contenenti presumibilmente trasmettitori. Le terminazioni di Merkel si ritiene siano meccanocettori a lento adattamento, capaci di rispondere a pressioni prolungate e sensibili ai bordi degli oggetti che esercitano la pressione. Le loro funzioni sono tuttavia controverse e probabilmente variegiate.

TERMINAZIONI INCAPSULATE

Le terminazioni incapsulate sono un importante gruppo di terminazioni specializzate che comprendono vari tipi di corpuscoli lamellari (ad es. di Meissner, di Pacini), gli organi tendinei di Golgi, i fusi neuromuscolari e i corpuscoli di Ruffini (si veda Fig. 3.26). Esse sono estremamente variabili per dimensione, forma e distribuzione, ma condividono una caratteristica comune: ciascun terminale assonico è incapsulato da cellule non eccitabili (Proske e Gandevia 2012).

Corpuscoli di Meissner

I corpuscoli di Meissner si trovano nelle papille dermiche in tutte le parti della mano e del piede, nella faccia anteriore dell'avambraccio, nelle labbra, nella congiuntiva palpebrale e nella mucosa dell'apice della lingua. Si concentrano maggiormente nelle aree di cute spessa e glabra, soprattutto nei polpastrelli, dove nei giovani adulti è possibile riscontrarne fino a 24 per cm². I corpuscoli maturi sono di forma cilindrica, lunghi circa 80 µm e larghi 30 µm, con i loro assi maggiori disposti perpendicolarmente alla superficie cutanea. Ciascun corpuscolo possiede una capsula di tessuto connettivo e un nucleo centrale composto da una pila di cellule di Schwann modificate, di forma piatta (Fig. 3.27). I corpuscoli di Meissner sono meccanocettori ad adattamento rapido, sensibili alla forma e ai cambiamenti strutturali che si hanno nel tatto esplorativo e discriminativo; la loro estrema sensibilità costituisce la base neurale per la lettura di testi in Braille.

Corpuscoli di Pacini

I corpuscoli di Pacini sono situati nel sottocutaneo delle superfici palmari e plantari della mano e del piede e delle rispettive dita, nei genitali esterni, nel braccio, nel collo, nei capezzoli, nelle membrane del periostio e interossea, nelle articolazioni e all'interno dei mesenterici (Fig. 3.28). Sono di forma ovale, sferica o a spirale irregolare e misura-

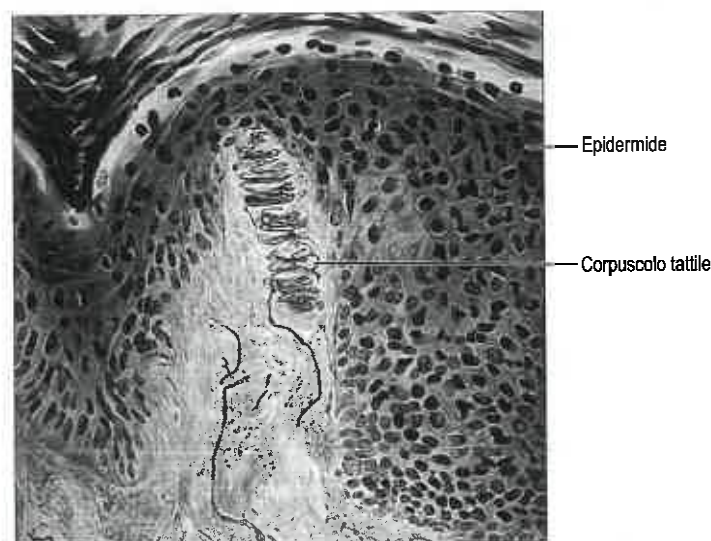


Fig. 3.27 Corpuscolo tattile di Meissner in una papilla dermica nella cute, evidenziato mediante la tecnica modificata di impregnazione Bielschowsky con argento. (Per gentile concessione del Prof. N Cauna, University of Pittsburgh.)

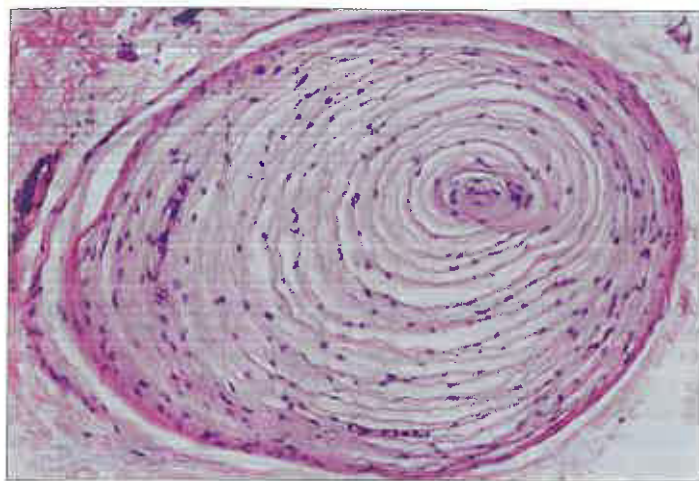


Fig. 3.28 Un corpuscolo di Pacini nel derma umano. (Per gentile concessione di Peter Helliwell e del defunto Dr. Joseph Mathew, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK.)

no fino a 2 mm di lunghezza e 100-500 μm o oltre in larghezza; quelli più grandi sono visibili a occhio nudo. Ogni corpuscolo possiede una capsula, una zona intermedia di crescita e un nucleo centrale che contiene il terminale assonico. La capsula è formata da quasi 30 lamelle concentriche di cellule piatte, spesse circa 0,2 μm (si veda Fig. 3.27). Le cellule adiacenti si sovrappongono e le lamelle consecutive sono separate da una matrice amorfa di proteoglicani che contiene fibre collagene orientate circolarmente, strettamente adese alle superfici delle cellule lamellari. La quantità di collagene aumenta con l'età. La zona intermedia è cellulare e, poiché le cellule di cui è composta vengono gradualmente incorporate nella capsula o nel nucleo, non è chiaramente evidenziabile nei corpuscoli maturi.

Il nucleo è composto approssimativamente da 60 compattamenti lamellari disposti su entrambi i lati di un terminale nervoso centrale.

Ciascun corpuscolo è innervato da un assone mielinico che prima perde la guaina mielinica e poi le cellule di Schwann a livello della giunzione con il nucleo corpuscolare. L'assone nudo percorre l'asse centrale del nucleo e termina in un bulbo leggermente espanso. È in contatto con la lamella più interna del nucleo, presenta una sezione trasversale ovale e invia brevi proiezioni di funzione indefinita all'interno di scissure tra le lamelle. L'assone contiene numerosi mitocondri di grandi dimensioni e piccole vescicole di circa 5 nm di diametro che si aggregano di fronte alle scissure.

Si ritiene che le cellule della capsula e delle lamelle del nucleo siano fibroblasti specializzati, ma alcune potrebbero essere cellule di Schwann. Esternamente al corpuscolo si trova un'ulteriore capsula di tessuto fibroelastico. I corpuscoli di Pacini sono irrorati da capillari che accompagnano l'assone nel suo ingresso all'interno della capsula.

I corpuscoli di Pacini agiscono come meccanocettori ad adattamento molto rapido. Essi rispondono soltanto a perturbazioni improvvise e sono particolarmente sensibili a vibrazioni di elevata frequenza. La rapidità dell'adattamento può essere in parte dovuta alla capsula lamellare, che si comporta come filtro di frequenza passa-alto, attenuando le distorsioni meccaniche lente, mediante il movimento del fluido tra le cellule lamellari. Le variazioni di pressione, ad esempio quando si afferra o si rilascia un oggetto, vengono rilevate da gruppi di più corpuscoli.

Corpuscoli di Ruffini

I corpuscoli di Ruffini sono meccanocettori a lento adattamento. Si localizzano nel derma dei tratti di cute sottile e ricca di peli, dove funzionano come recettori sensibili allo stiramento del derma, rispondendo a sostenute sollecitazioni del collagene dermico. Sono costituiti dalle numerose ramificazioni terminali amieliniche delle fibre afferenti mieliniche. Queste si ramificano tra fasci di fibre collagene all'interno di una struttura fusiforme parzialmente racchiusa da una guaina fibrocellulare derivata dal perinevrio. Elettrofisiologicamente, le terminazioni di Ruffini appaiono simili agli organi tendinei di Golgi, cui in effetti somigliano, malgrado siano strutturalmente meno organizzate. Strutture simili si riscontrano anche nelle capsule articolari (si veda oltre).

Organi tendinei di Golgi

Gli organi tendinei di Golgi si trovano prevalentemente in vicinanza delle giunzioni muscolotendinee (Fig. 3.29), dove possono esservene fino a oltre 50 per ogni singolo sito. Tutte le terminazioni sono strettamente connesse a un gruppo di fibre muscolari (fino a 20) nel punto in cui esse si inseriscono sul tendine. Gli organi tendinei di Golgi sono lunghi circa 500 μm , con un diametro di 100 μm e consistono di piccoli fasci di fibre tendinee racchiusi in una sottile capsula. Rispetto al normale tessuto tendineo, i fasci di collagene (fascicoli intrafusali) sono meno compatti e le singole fibre collagene sono più piccole, mentre i fibroblasti sono più grandi e numerosi. Un'unica fibra nervosa afferente di tipo Ib, densamente mielinizzata, entra nella capsula e si divide. I suoi rami, a volte privi di cellule di Schwann, terminano in espansioni simili a foglie, contenenti vescicole e mitocondri, che si avvolgono intorno al tendine. Una lamina basale, o il processo citoplasmatico di una cellula di Schwann, separa le terminazioni nervose dai fasci di collagene che costituiscono il tendine. Gli organi tendinei di Golgi vengono attivati dallo stiramento passivo del tendine, ma sono molto più sensibili alla contrazione attiva del muscolo. Sono importanti nel fornire informazioni propriocettive complementari a quelle provenienti dai fusi neuromuscolari. Le loro risposte sono a lento adattamento e segnalano stimoli tensivi costanti.

Fusi neuromuscolari

I fusi neuromuscolari sono meccanocettori essenziali per la propriocezione (Boyd 1985). Ciascun fuso contiene poche fibre muscolari intrafusali, piccole e specializzate, innervate da fibre nervose sia motorie (Figg. 3.30 e 3.31). L'intera struttura è circondata equatorialmente da una capsula fusiforme di tessuto connettivo, costituita da una guaina esterna similperinevriale di fibroblasti appiattiti e collagene, e da una guaina interna che forma sottili rivestimenti tubulari intorno a ciascuna fibra intrafusale (Fig. 3.32). Un fluido gelatinoso, ricco di glicosaminoglicani, riempie lo spazio tra le due guaine.

Generalmente sono presenti 5-14 fibre intrafusali (il numero varia secondo il muscolo) e due principali tipi di fibre che si distinguono per la disposizione dei nuclei nel sarcoplasma: fibre a sacco nucleare e fibre a catena nucleare. Nelle fibre a sacco nucleare, un raggruppamento

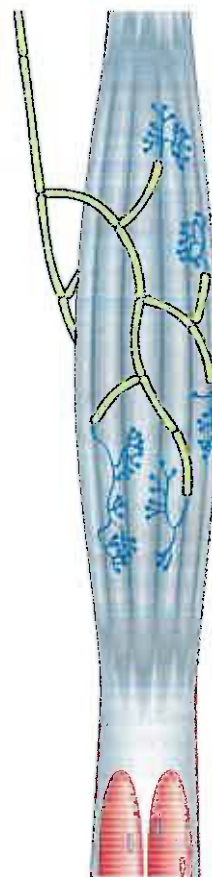


Fig. 3.29 Struttura e innervazione di un organo tendineo di Golgi. Perinevrio ed endonevrio sono stati omessi per mostrare la distribuzione delle fibre nervose che si ramificano tra i fasci di fibre collagene del tendine.

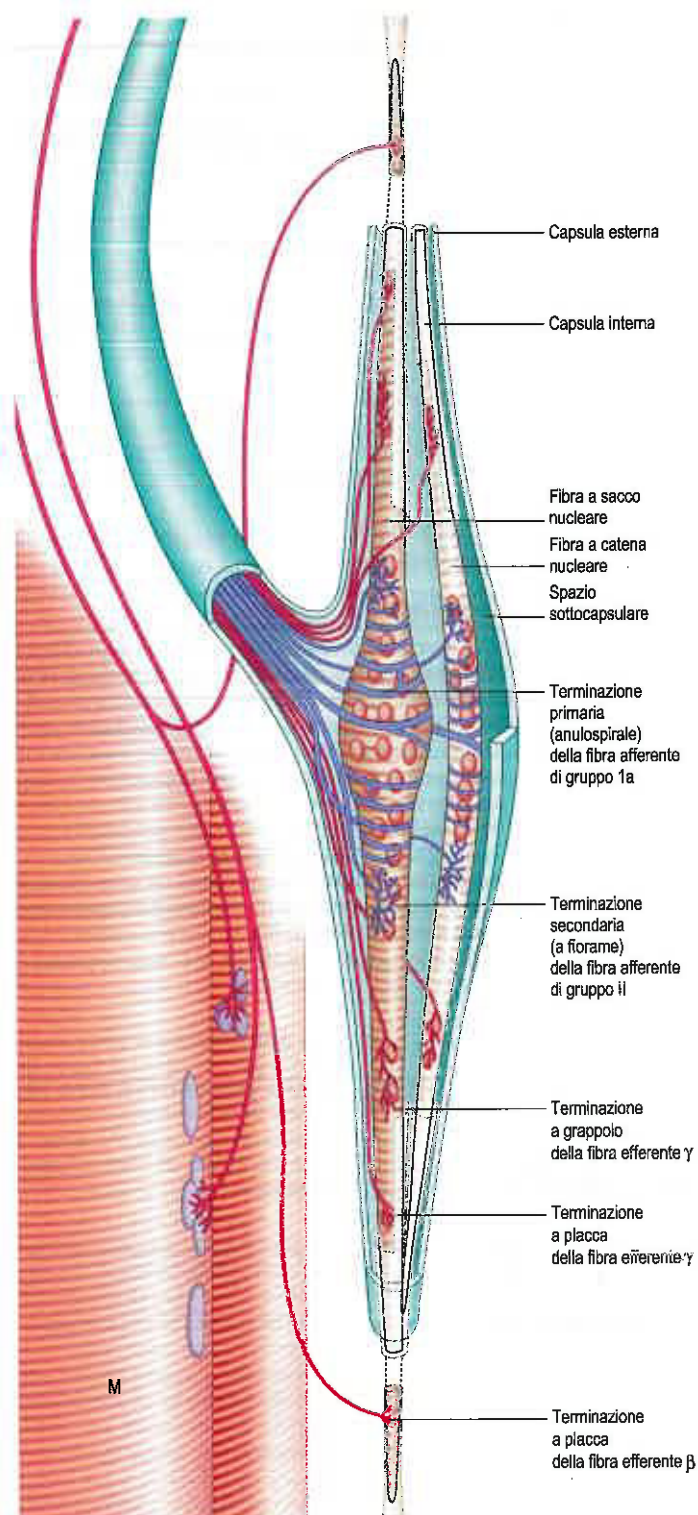


Fig. 3.30 Fuso neuromuscolare che mostra le fibre a sacco nucleare e a catena nucleare all'interno della capsula fusale (verde); queste sono innervate da terminazioni sensitive anulospirali e a fiorame di fibre afferenti (blu) e dalle terminazioni di fibre efferenti fusimotorie γ e β (rosso). Le fibre efferenti β sono collaterali delle fibre che innervano le cellule muscolari extrafusali a contrazione lenta (M).

equatoriale di nuclei crea un lieve rigonfiamento nella fibra, mentre nelle fibre a catena nucleare i nuclei formano un'unica fila assiale. Le fibre a sacco nucleare sono suddivise in fibre a sacco 1 e 2, hanno un diametro maggiore delle fibre a catena e si estendono oltre la capsula di rivestimento verso l'endomysio delle vicine fibre muscolari extrafusali. Le fibre a catena nucleare sono invece fissate alla capsula o alle guaine delle fibre a sacco nucleare, a livello dei poli del fuso.

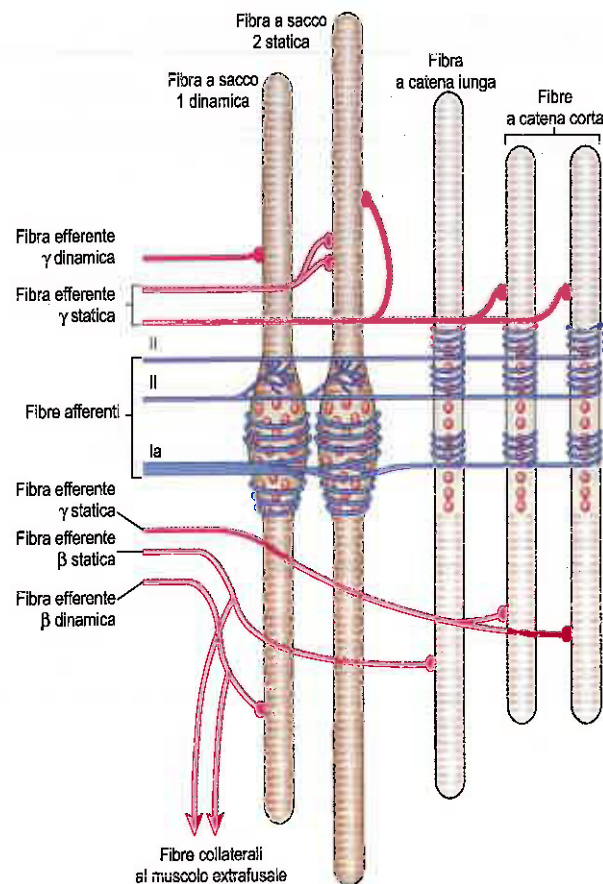


Fig. 3.31 Fibre a sacco nucleare e fibre a catena nucleare in un fuso neuromuscolare. Le afferenze dinamiche β e γ innervano le fibre a sacco 1 intrafusali, mentre le afferenze statiche β e γ innervano le fibre intrafusali a sacco 2 statiche e quelle a catena nucleari.

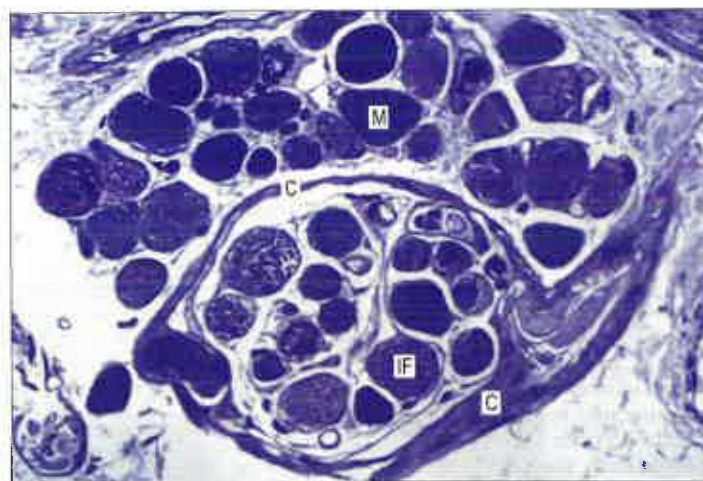


Fig. 3.32 Fascio neuromuscolare in sezione trasversale di un muscolo extraoculare umano. La capsula del fuso (C) racchiude fibre intrafusali (IF) di vari diametri. Sopra il fuso, si evidenziano tipiche fibre muscolari (M) in sezione trasversale. Sezione in resina colorata con blu di toluidina.

Le fibre intrafusali sono simili alle normali fibre muscolari scheletriche, ma, a differenza di queste, le miofibrille sono più rarefatte nelle regioni perinucleari. Le fibre a sacco 1 dinamiche sono generalmente prive delle linee M, possiedono uno scarso reticolo sarcoplasmatico e poco glicogeno, ma sono ricche di mitocondri ed enzimi ossidativi. Le fibre a sacco 2 statiche possiedono linee M ben distinte e sono ricche di glicogeno. Le fibre a catena nucleare possiedono linee M marcate, reticolo sarcoplasmatico e tubuli T sufficientemente sviluppati, abbondante glicogeno ma pochi mitocondri. Ogni tipo

di fibra possiede isoforme di miosina a catena pesante ben distinte. Tali variazioni riflettono le proprietà contrattili delle diverse fibre intrafusali.

I fusi muscolari ricevono due tipi di innervazione sensitiva da parte di terminazioni amieliniche di grandi assoni mielinici. Le terminazioni primarie, anulospirali, sono poste all'equatore del fuso e formano spirali intorno alle regioni nucleate delle fibre intrafusali. Esse rappresentano le terminazioni di fibre nervose di grandi dimensioni (afferenti di gruppo Ia), ciascuna delle quali invia rami a diverse fibre muscolari intrafusali. Ciascuna terminazione giace in un profondo solco del sarcolemma, sotto la lamina basale.

Le terminazioni secondarie, che possono essere anulari o a fiorame, sono confinate prevalentemente nelle fibre a sacco 2 e nelle fibre a catena nucleare, e rappresentano le terminazioni ramificate delle fibre afferenti mieliniche (del gruppo II) più sottili. Presentano varicosità e si distribuiscono in un'area ristretta, a entrambi i lati delle terminazioni primarie. Si trovano in prossimità del sarcolemma, ma non sono accolte in docce. In sostanza, le terminazioni primarie mostrano un adattamento rapido, mentre le terminazioni secondarie mostrano una risposta regolare e lenta allo stiramento statico.

Tre tipi di terminazioni motorie innervano i fusi neuromuscolari. Due provengono da sottili efferenze fusimotorie mieliniche (γ) e una da collaterali mielinici efferenti (β) di assoni che innervano le fibre extrafusali dei muscoli lenti. Le efferenze fusimotorie terminano più vicine alla zona equatoriale dove le loro terminazioni assomigliano alle placche motrici delle fibre extrafusali (terminazioni a placca) o sono più diffuse (terminazioni a grappolo). La stimolazione delle efferenze fusimotorie e β determina la contrazione delle fibre intrafusali e, di conseguenza, l'attivazione delle loro estremità sensitive.

I fusi muscolari segnalano la lunghezza del muscolo extrafusale sia a riposo sia per tutta la durata della contrazione e del rilassamento, la velocità della loro contrazione e le variazioni di velocità. Queste modalità possono essere correlate ai diversi comportamenti dei tre principali tipi di fibre intrafusali e delle rispettive terminazioni sensitive. Le terminazioni fusimotorie sensitive di un tipo di fibra a sacco nucleare (sacco 1 dinamico) sono coinvolte principalmente nel segnalare cambiamenti rapidi della lunghezza che si verificano durante il movimento, mentre quelle del secondo tipo di fibre a sacco (sacco 2 statico) e delle fibre a catena sono meno responsive al movimento. Questi elementi possono quindi rilevare variazioni complesse nello stato del muscolo extrafusale che circonda i fusi e sono in grado di segnalare fluttuazioni in termini di lunghezza, tensione, velocità con cui varia la lunghezza, e accelerazione. Inoltre, sono sotto un complesso controllo centrale; le fibre nervose efferenti (fusimotorie), modulando l'intensità della contrazione, possono regolare la lunghezza delle fibre intrafusali e, di conseguenza, anche la responsività delle terminazioni sensitive del fuso. In sintesi, l'organizzazione dei fusi consente loro di monitorare le condizioni del muscolo in maniera attiva in modo tale da far coincidere i movimenti intesi con quelli effettivi, e trasmettere ai centri spinali, cerebellari, extrapiramidali e corticali un segnale dettagliato relativo allo stato dell'apparato locomotore.

RECETTORI ARTICOLARI

Il complesso di recettori situati all'interno e in prossimità delle capsule articolari fornisce informazioni sulla posizione, i movimenti e gli stress che agiscono sulle articolazioni.

Studi strutturali e funzionali hanno dimostrato l'esistenza di almeno quattro tipi di recettori articolari, le cui proporzioni e distribuzione variano secondo il sito. Tre di essi sono terminazioni incapsulate mentre il quarto è rappresentato da un'arborizzazione terminale libera.

Le terminazioni di tipo I sono corpuscoli incapsulati della classe dei meccanocettori a lento adattamento, simili alle terminazioni di Ruffini. Si riscontrano in piccoli gruppi negli strati superficiali delle capsule fibrose delle articolazioni e sono innervate da assoni afferenti mielinici. Essendo a lento adattamento, sono responsabili della percezione della posizione e del movimento dell'articolazione e rispondono a diverse sollecitazioni applicate alle capsule articolari. Sono particolarmente comuni nelle articolazioni in cui il senso di posizione statica è determinante per il controllo della postura (ad es. anca, ginocchio).

Le terminazioni di tipo II sono recettori lamellati e sembrano versioni ridotte dei più grandi corpuscoli di Pacini che si trovano in generale nel tessuto connettivo. Si riscontrano in piccoli gruppi in tutta la capsula articolare, in particolare negli strati più profondi, o in altre strutture articolari (ad es. il corpo adiposo dell'articolazione temporo-mandibolare). Sono meccanocettori a rapido adattamento e a bassa soglia, sensibili al movimento e ai cambiamenti di pressione, e rispondono al movimento dell'articolazione e a stress di breve durata applicati alla capsula articolare. Sono innervati da assoni afferenti mielinici, ma probabilmente non sono coinvolti nella percezione cosciente della sensazione articolare.

Le terminazioni di tipo III sono identiche agli organi tendinei di Golgi per struttura e funzione e si trovano nei legamenti articolari ma non nelle capsule articolari. Sono recettori ad alta soglia e a lento adattamento e hanno la funzione di prevenire, almeno in parte, sforzi articolari eccessivi attraverso l'inibizione riflessa dei muscoli adiacenti. Sono innervati da grandi assoni afferenti mielinici.

Le terminazioni di tipo IV sono ramificazioni libere di assoni mielinici o amielinici che si ramificano all'interno delle capsule articolari, nei corpi adiposi adiacenti e intorno ai vasi sanguigni dello strato sinoviale. Sono recettori ad alta soglia e a lento adattamento, e si ritiene rispondano a movimenti eccessivi, rappresentando la base della percezione del dolore articolare.

GIUNZIONI NEUROMUSCOLARI

MUSCOLO SCHELETRICO

Le terminazioni effettrici studiate più estesamente sono quelle che innervano il muscolo, in particolare il muscolo scheletrico. Tutte le giunzioni neuromuscolari (mioneurali) sono rappresentate da terminali assonici dei motoneuroni. Sono specializzate nel rilascio del neurotrasmettitore a livello del sarcolemma delle fibre muscolari scheletriche, con conseguente cambiamento del loro stato elettrico responsabile della contrazione. Ciascun assone si ramifica in prossimità della sua terminazione per innervare fino a centinaia di fibre muscolari e tale numero varia a seconda della precisione del controllo motorio richiesta (Shi et al. 2012).

La precisa struttura di una terminazione motoria varia secondo il tipo di muscolo innervato. Si riconoscono due principali tipi di terminazioni, quelle che innervano le fibre muscolari extrafusali e quelle che innervano le fibre intrafusali del fuso neuromuscolare. Nelle prime, ciascuna terminazione assonica dà origine, generalmente a metà strada lungo il decorso della fibra muscolare, a una placca motrice discoidale (Fig. 3.33A) e genera di norma potenziali di azione che si propagano rapidamente a tutte le parti della fibra muscolare. Nel secondo tipo, l'assone emana numerose diramazioni che formano un raggruppamento di piccole espansioni lungo la fibra muscolare, le quali, in assenza di eccitazione muscolare propagata, eccitano la fibra in diversi punti. Entrambi i tipi di terminazione sono associati a una regione recettoriale specializzata della fibra muscolare, la suola della placca, dove un certo numero di nuclei cellulari si raggruppa all'interno del sarcoplasma granulare.

La suola della placca contiene numerosi mitocondri, reticolo endoplasmatico e complessi di Golgi. I rami terminali dell'assone si inseriscono in docce poco profonde sulla superficie della suola della placca (scissure primarie), da dove numerose pliche si addentrano per una breve distanza nel sarcoplasma sottostante (scissure secondarie) (Fig. 3.33B,C). La terminazione assonica contiene mitocondri e molte vescicole chiare e sferiche di 60 nm, simili a quelle dei bottoni presinaptici, che si raggruppano sopra la zona di apposizione tra le membrane. È circondata da cellule di Schwann le cui proiezioni citoplasmatiche si estendono nella scissura sinaptica. Il plasmalemma della terminazione assonica e la cellula muscolare sono separati da uno spazio di 30-50 nm e da una lamina basale interposta che segue il rivestimento membranario superficiale della suola della placca fin dentro le scissure secondarie. Le terminazioni delle fibre muscolari a contrazione rapida e lenta differiscono per alcuni dettagli: nelle fibre rapide, le docce sarcolemmatiche sono più profonde e le vescicole presinaptiche sono più abbondanti.

Le giunzioni con la muscolatura scheletrica sono colinergiche: il rilascio di ACh modifica la permeabilità ionica della fibra muscolare (Sine 2012). Il raggruppamento dei recettori per l'ACh a livello della giun-

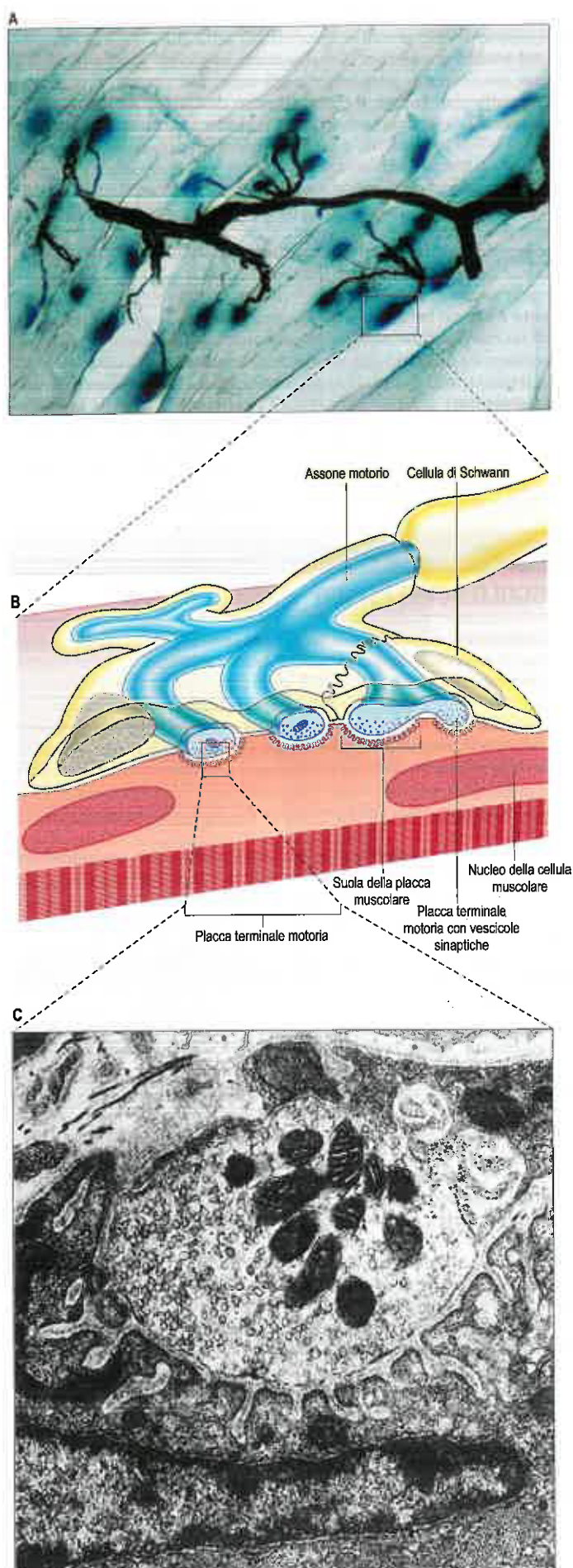


Fig. 3.33 Giunzione neuromuscolare. **A.** Preparazione di fibre muscolari scheletriche integre (strutture pallide, lievemente striate e orientate diagonalmente). La parte terminale dell'assone (colorazione argentica, marrone) si ramifica per formare placche motrici su fibre muscolari adiacenti. I recessi della suola nel sarcolemma, che accolgono le placche motrici, sono dimostrati dalla presenza di acetilcolinesterasi (evidenziata con tecniche di istochimica enzimatica, in blu). **B.** Piede terminale dell'assone motorio e sarcolemma profondamente invaginato. **C.** Micrografia elettronica che mostra il piede terminale espanso di un assone motorio pieno di vescicole contenenti un trasmettitore sinaptico (ACh) (in alto); le invaginazioni profonde della suola del sarcolemma (in basso) formano solchi sottosinaptici. (A. Per gentile concessione del Dr. Norman Gregson, Division of Neurology, GKT School of Medicine, London. C. Per gentile concessione del Prof. DN Landon, Institute of Neurology, University College, London.)

zione neuromuscolare dipende in parte dalla presenza nella lamina basale muscolare di agrina che viene secreta dal motoneurone ed è importante per la formazione dell'infrastruttura molecolare postgiunzionale. Quando la depolarizzazione del sarcolemma raggiunge un determinato valore soglia, avvia un potenziale di azione nel sarcolemma che si propaga rapidamente sull'intera superficie della cellula e in profondità nella fibra mediante invaginazioni (tubuli T) del sarcolemma stesso, con conseguente contrazione del muscolo. La quantità di ACh rilasciata dall'arrivo di un singolo impulso nervoso è sufficiente per generare un potenziale di azione. Tuttavia, poiché l'ACh viene idrolizzata molto rapidamente dall'enzima AChE presente sulla superficie sarcolemmatica della suola della placca, un singolo impulso nervoso dà origine unicamente a un solo potenziale di azione: esiste cioè una relazione uno a uno tra il potenziale di azione neurale e quello muscolare. La contrazione di una fibra muscolare è controllata quindi dalla frequenza di scarica del suo motoneurone.

Le giunzioni neuromuscolari sono parzialmente bloccate da alte concentrazioni di acido lattico, come in alcuni tipi di fatica muscolare.

TERMINAZIONI MOTORIE AUTONOME

Le giunzioni neuromuscolari autonome differiscono, per molti aspetti importanti, dalle giunzioni neuromuscolari e dalle sinapsi del SNC e del SNP. Non esiste una giunzione fissa con specializzazioni pre- e postgiunzionali ben definite. Quando raggiungono il muscolo liscio effettore, gli assoni autonomi postgangliari amielinici, notevolmente ramificati, formano varicosità o strutture moniliformi. Queste varicosità non sono statiche, ma si muovono lungo l'assone. Sono colme di mitocondri e vescicole contenenti neurotrasmettitori che vengono rilasciati dalle varicosità durante la conduzione di un impulso lungo l'assone. La distanza (scissura) tra la varicosità e la membrana del muscolo liscio varia notevolmente a seconda del tessuto: da 20 nm nelle strutture densamente innervate come il dotto deferente, a 1-2 μ m nelle grandi arterie elastiche. Diversamente dal muscolo scheletrico, il tessuto effettore non è una singola cellula, ma piuttosto un fascio muscolare. Le *gap junction* tra le singole fibrocellule muscolari lisce sono vie a bassa resistenza che consentono l'accoppiamento elettrico e la diffusione dell'attività all'interno del fascio effettore; le loro dimensioni variano da giunzioni puntiformi a intere aree giunzionali di più di 1 μ m di diametro.

Le terminazioni postgangliari simpatichadrenergiche contengono vescicole dense. Le terminazioni colinergiche, tipiche di tutte le fibre parasimpatiche e di alcune simpatichadrenergiche, contengono vescicole chiare e sferiche, come quelle presenti nelle placche motrici del muscolo scheletrico. Una terza categoria di neuroni autonomi possiede terminazioni non adrenergiche e non colinergiche che contengono una grande varietà di sostanze chimiche con proprietà trasmettitoriali.

L'ATP è un neurotrasmettitore a livello di queste terminazioni, le quali esprimono recettori purinergici (Burnstock et al. 2011). Gli assoni contengono di solito vescicole dense e opache di 80-200 nm di diametro, raggruppate in una serie di varicosità distribuite a intervalli per tutta la loro lunghezza. Queste terminazioni si formano in diversi siti, compresi i polmoni, le pareti dei vasi sanguigni, il tratto urogenitale e gli strati muscolari esterni e gli sfinteri del tratto gastrointestinale. Nella parete intestinale, i somi neuronali giacciono nel plesso mioenterico e i loro assoni si estendono caudalmente per alcuni millimetri innervando

prevalentemente la muscolatura circolare. I neuroni purinergici sono sotto il controllo colinergico dei neuroni simpatici pregangliari. Le loro terminazioni hanno un effetto principalmente iperpolarizzante sulle fibre muscolari lisce causandone il rilasciamento, ad esempio prima di un'onda peristaltica, durante l'apertura degli sfinteri e, probabilmente, nella distensione riflessa da riempimento gastrico. Le efferenze autonome innervano le ghiandole esocrine, le cellule mioepiteliali, il tessuto adiposo (la noradrenalina [norepinefrina] rilasciata dagli assoni simpatici postgangliari si lega ai recettori β_3 sugli adipociti stimolando la lipolisi) e il sistema vascolare e i campi parenchimali dei linfociti con le cellule associate in diversi organi linfoidi, compresi il timo, la milza e i linfonodi.

ZONA DI TRANSIZIONE SNC-SNP

La transizione tra SNC e SNP avviene, di solito, a una certa distanza dal punto in cui le radici dei nervi emergono dall'encefalo o dal midollo spinale. Il segmento della radice contenente componenti tissutali sia del SNC sia del SNP viene chiamato zona di transizione SNC-SNP (TZ). Tutti gli assoni del SNP, a parte quelli dei neuroni autonomi postgangliari, attraversano la TZ. Macroscopicamente, a livello della sua immissione nel midollo spinale o nell'encefalo, la radice del nervo si separa in diverse radicole più sottili le quali possono, a loro volta, suddividersi in miniradicole. La TZ è localizzata all'interno delle radicole o delle miniradicole (Fig. 3.34). Radici e radicole sono organizzate diversamente a seconda che il tronco della radice sia ventrale, dorsale o cranico. Di conseguenza, nelle radici dorsali, il tronco principale si separa in un ventaglio di radicole e miniradicole che penetrano il midollo spinale in sequenza, lungo il solco laterale posteriore. In alcuni nervi cranici, le miniradicole si ricongiungono nella TZ ed entrano nell'encefalo come un unico tratto di sostanza bianca.

Microscopicamente, la TZ è caratterizzata da un compartimento assiale di competenza del SNC, circondato da un compartimento appartenente al SNP. Nei nervi sensitivi la zona di transizione ha una localizzazione più periferica rispetto ai nervi motori, ma in entrambi l'apice della TZ è descritto come una cupola gliale, la cui superficie convessa si dirige di solito distalmente. Il centro della cupola è composto da fibre con la tipica organizzazione del SNC, circondate da un mantello esterno di astrociti (corrispondenti alla *glia limitans*). Da questo mantello, numerosi processi gliali si proiettano nel compartimento endonevrile del nervo periferico dove si interdigitano con le cellule di Schwann. Gli astrociti formano un reticolo a maglie larghe attraverso il quale passano gli assoni. Gli assoni mielinici periferici generalmente attraversano la zona di transizione in corrispondenza di un nodo di Ranvier, che viene denominato nodo composto SNP-SNC.

Le cellule del cappuccio di confine (BC) derivano dalla cresta neurale e formano raggruppamenti discreti e temporanei localizzati a livello delle presunte zone di ingresso della radice dorsale e dei punti di uscita motori del midollo spinale embrionale. Si ritiene che siano in grado di impedire il mescolamento cellulare a livello di queste interfacce non solo guidando le afferenze gangliari delle radici dorsali verso i rispettivi

bersagli nel midollo spinale, ma anche impedendo ai corpi cellulari dei motoneuroni di allontanarsi dalla loro sede verso la periferia. Per ulteriori approfondimenti, si veda Zujovic et al. (2011).

CONDUZIONE DELL'IMPULSO NERVOSO

Tutte le cellule generano un potenziale elettrico statico che si propaga attraverso la loro membrana plasmatica (potenziale di membrana). Questo potenziale è generato da una distribuzione non uniforme di ioni potassio attraverso la membrana (concentrazione maggiore nel compartimento intracellulare rispetto al compartimento extracellulare), e da una permeabilità selettiva della membrana verso il potassio (Fig. 3.35). La distribuzione di ioni sodio è opposta a quella degli ioni potassio, ma a riposo la conduttanza della membrana per il sodio è bassa. Nei neuroni, questo potenziale di membrana viene detto potenziale a riposo e assume un valore di circa -60 mV (potenziale misurato all'interno della cellula rispetto a quello presente all'esterno). Le cellule non eccitabili presentano un potenziale di membrana ancora più alto. I neuroni ricevono, conducono e trasmettono le informazioni grazie ai cambiamenti della conduttanza di membrana per gli ioni sodio, potassio, calcio o cloruro. Un aumento della conduttanza per il sodio o il calcio determina un ingresso di questi ioni con conseguente depolarizzazione della cellula, mentre un ingresso di ioni cloruro o un efflusso di potassio provoca iperpolarizzazione. La permeabilità della membrana plasmatica per questi ioni viene alterata dall'apertura o chiusura dei canali transmembrana ione-specifici, indotta dalle variazioni di voltaggio o da segnali chimici come i trasmettitori (Catterall 2010).

I flussi ionici chimicamente determinati possono essere diretti, in cui l'agente chimico (neurotrasmettitore) si lega direttamente al canale provocandone l'apertura, o indiretti, in cui il neurotrasmettitore si lega a un recettore transmembrana che attiva un complesso sistema intracellulare di secondi messaggeri al fine di determinare l'apertura di proteine-canale che non fanno parte del complesso recettoriale. Le variazioni del potenziale di membrana indotte elettricamente dipendono, invece, dalla presenza di canali ionici voltaggio-dipendenti che si aprono, consentendo l'ingresso o l'efflusso di specifici ioni, quando il potenziale transmembrana raggiunge un livello critico. In tutti i casi, i canali rimangono aperti soltanto in maniera temporanea, e il numero di canali che si aprono e si chiudono determina il flusso totale di ioni attraverso la membrana (Bezannila 2008).

I vari tipi e concentrazioni di canali transmembrana e delle proteine correlate variano nelle diverse parti della cellula e, conseguentemente, varia anche l'attività elettrica di membrana. I dendriti e i somi cellulari dipendono prevalentemente dall'azione dei neurotrasmettitori e si caratterizzano per la presenza di potenziali graduati, mentre gli assoni possiedono canali voltaggio-dipendenti in grado di generare potenziali di azione.

Nei potenziali graduati, l'attivazione di una sinapsi genera un flusso di corrente, ma l'influenza di una singola sinapsi sul potenziale di membrana delle regioni vicine decresce in funzione della distanza. Per tale ragione, le sinapsi alle estremità distali dei dendriti possono avere,

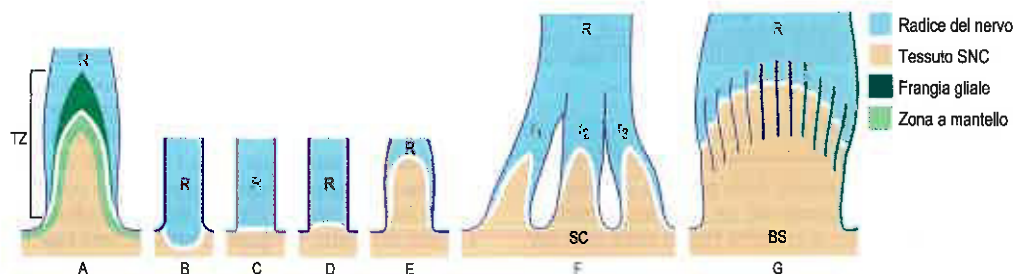


Fig. 3.34 Giunzione tra radice del nervo e midollo spinale. **A-G.** Diverse disposizioni della linea di confine tra SNC e SNP. **A.** Linea di confine a punta. È indicata l'estensione della zona di transizione (TZ). **B-G.** La frangia gliale è stata omessa. **B.** Linea di confine concava (linea bianca) e TZ invertita. **C.** Linea di confine piatta situata a livello della giunzione radice (R)-midollo spinale. **D,E.** Confine convesso, cupoliforme; l'espansione del SNC all'interno delle radicole è moderata in **(D)** ed estesa in **(E)**. **F.** La radice (R) si divide in radicole (r), ciascuna con la propria TZ, che si congiungono individualmente con il midollo spinale (SC). **G.** Disposizione riscontrata in diverse radici craniali (ad es. nel nervo vestibolococleare). La componente SNP della radice si separa in un fascio di miniradicole, ciascuna dotata di una propria TZ. Le miniradicole si riuniscono centralmente. BS. Tronco encefalico. (Adattata da Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, et al. [eds] *Peripheral Neuropathy*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1993, con autorizzazione.)

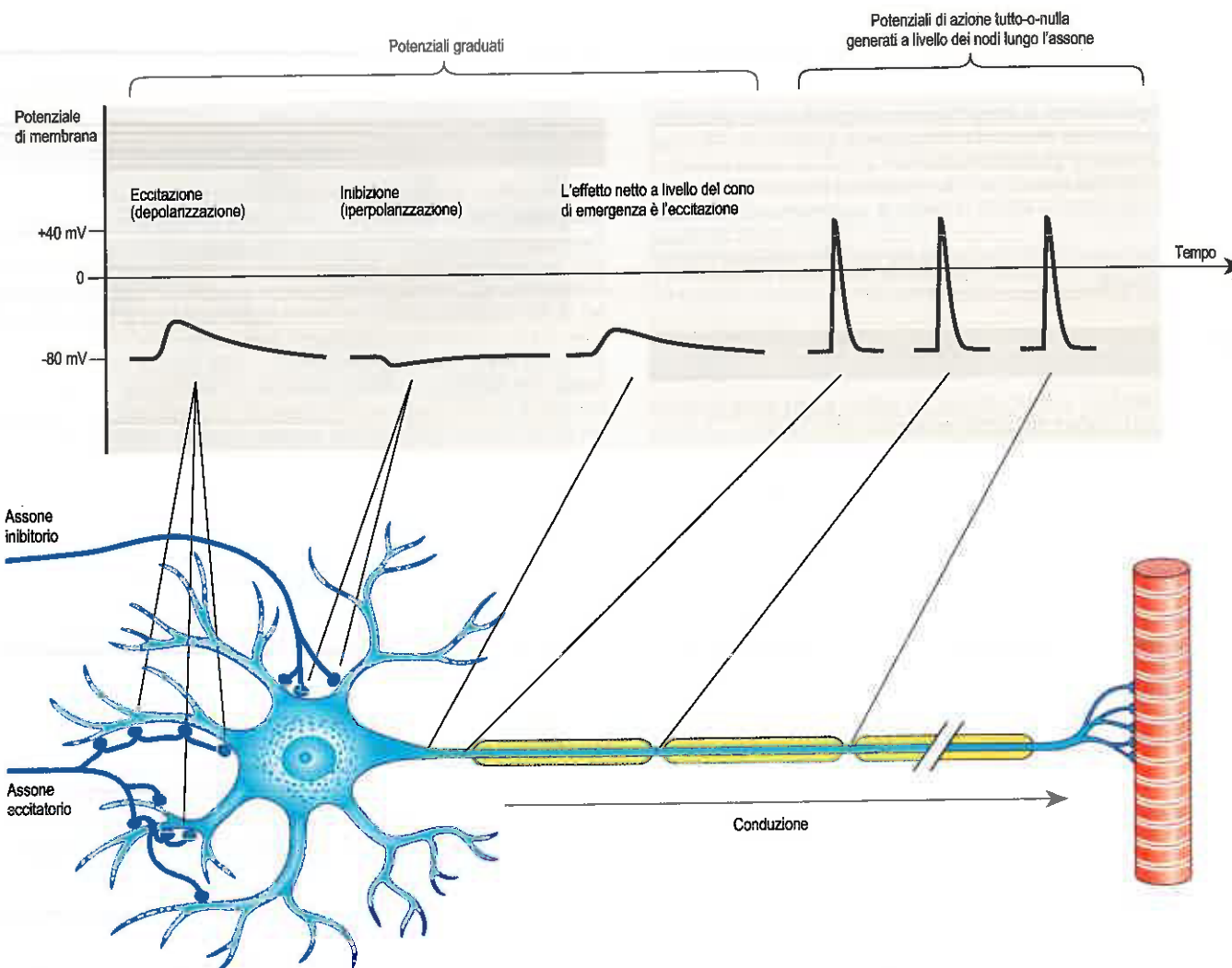


Fig. 3.35 Variazioni del potenziale elettrico registrabili sulla membrana cellulare di un motoneurone nei punti indicati. Le sinapsi eccitatorie e inibitorie sulla superficie dei dendriti e del soma producono variazioni graduate del potenziale locale che, sommandosi a livello del cono di emergenza, danno inizio a una serie di potenziali di azione tutto-o-nulla, i quali a loro volta vengono condotti lungo l'assone fino alle terminazioni effettrici.

di per sé, un effetto relativamente poco significativo sul potenziale di membrana del corpo cellulare. Lo stato elettrico di un neurone dipende quindi da molti fattori come il numero, la posizione e il grado di attivazione di migliaia di sinapsi eccitatorie e inibitorie, il modello di ramificazione dell'albero dendritico e la geometria del corpo cellulare. L'attività integrata diretta verso il corpo della cellula neuronale viene convertita in un segnale in uscita che si allontana dal soma a livello del sito in cui l'assone lascia il corpo cellulare, in corrispondenza della sua giunzione con il cono di emergenza. I canali voltaggio-dipendenti si concentrano in questa zona di attivazione, il segmento iniziale dell'assone, e quando questa regione è sufficientemente depolarizzata, si genera un potenziale di azione che si propaga in seguito lungo l'assone.

POTENZIALE DI AZIONE

Il potenziale di azione è una breve inversione della polarità di membrana in grado di autopropagarsi. Esso dipende da un influsso iniziale di ioni sodio che determina un'inversione di polarità sino a circa +20 mV, seguita da un rapido ritorno al potenziale a riposo favorito dall'efflusso di ioni potassio. Il rapido processo di inversione si completa approssimativamente in 0,5 ms, seguito da una fase di recupero che dura fino a 5 ms, quando il potenziale a riposo va incontro a iperpolarizzazione. Raggiunta la soglia al cono di emergenza, la propagazione del potenziale di azione è indipendente dallo stimolo iniziale; di conseguenza, in un dato neurone, l'ampiezza e la durata dei potenziali di azione sono sempre le stesse (fenomeno tutto-o-nulla), indipendentemente da quanto uno stimolo possa eccedere il valore soglia.

Una volta avviato, un potenziale di azione si diffonde spontaneamente e a una velocità relativamente costante, compresa tra 4 e 120 m/s. La velocità di conduzione dipende da una serie di fattori correlati al modo in cui si diffonde la corrente, ad esempio l'area di sezione trasversale dell'assone, il numero e il posizionamento dei canali ionici, e la capacitance della membrana (che dipende in particolare dalla presenza della mielina). Negli assoni privi di mielina, la conduzione del potenziale di azione è analoga a quella di una fiamma che si muove lungo una miccia. Proprio come ciascun segmento della miccia viene acceso da quello adiacente che lo precede, ogni segmento della membrana assonale raggiunge il suo valore soglia grazie alla depolarizzazione della porzione di membrana adiacente. I canali del sodio del segmento appena depolarizzato si aprono e consentono l'ingresso delle particelle di sodio cariche positivamente, portando il potenziale locale all'interno dell'assone verso valori positivi. Questa corrente verso l'interno depolarizza a sua volta i segmenti di membrana non ancora depolarizzati subito a valle, completando così la propagazione ciclica del potenziale di azione. Diversi millisecondi dopo il potenziale di azione, i canali del sodio vengono inattivati, una fase nota come periodo refrattario. La durata del periodo refrattario determina la frequenza massima alla quale possono essere condotti i potenziali di azione lungo la fibra nervosa; essa varia nei diversi neuroni e influenza la quantità di informazioni che possono essere trasmesse da una singola fibra.

Le fibre mielinizzate sono isolate elettricamente dalle loro guaine mieliniche per quasi tutta la loro lunghezza (eccetto che ai nodi di Ranvier). La distanza tra i nodi, o distanza internodale, è direttamente correlata al diametro assonale e varia da 0,2 a 2,0 mm. I canali del sodio voltaggio-dipendenti si concentrano ai nodi, e la membrana nodale è l'unica regione

della membrana assonale dove è possibile generare correnti di sodio di intensità elevata dirette verso l'interno. La conduzione negli assoni mielinici si autopropaga, ma a differenza di quanto accade negli assoni amielinici, dove regioni di membrana fisicamente adiacenti si eccitano a vicenda, in questo caso è la depolarizzazione che si verifica nel nodo vicino posto a monte che eccita il nodo successivo portandolo al valore soglia. Il raggiungimento della soglia in un nodo induce l'apertura dei canali del sodio e genera corrente di sodio verso l'interno. Quest'ultima non agisce su segmenti di membrana adiacenti poiché l'alta resistenza e la bassa capacità della guaina mielinica internodale obbligano la corrente ionica a dirigersi verso il nodo successivo, il quale a sua volta raggiunge la soglia completando così il ciclo. Il potenziale di azione salta dunque da un nodo al successivo, secondo un processo conosciuto come conduzione saltatoria che incrementa notevolmente la velocità di conduzione.

La demielinizzazione è un'alterazione caratteristica di diversi disturbi del SNC e del SNP. La più comune di queste condizioni è forse la sclerosi multipla, caratterizzata da una demielinizzazione primaria in siti sparsi all'interno del SNC (attualmente è stato accertato anche il coinvolgimento della perdita assonale come fattore che contribuisce alla progressione della sclerosi multipla). La demielinizzazione primaria è la perdita della guaina mielinica con conservazione degli assoni, ed è solitamente segmentaria, cioè si estende raramente per l'intera lunghezza dell'assone affetto. Il fenomeno si associa a un blocco della conduzione perché l'assolemma neoesposto, precedentemente internodale, contiene un numero relativamente ridotto di canali Na^+ voltaggio-dipendenti. Vi sono prove sperimentali secondo le quali la conduzione può essere ripristinata in alcuni assoni demielinizzati, oltre a evidenze sperimentali e cliniche che dimostrano come gli assoni rimielinizzati possono condurre impulsi a velocità pressoché normali in quanto, sebbene le loro guaine siano più sottili di quanto non lo fossero inizialmente, il fattore di sicurezza (ovvero il fattore grazie al quale la corrente in uscita da un determinato nodo quiescente accanto a un nodo eccitato eccede la corrente minima necessaria per evocare una risposta) è maggiore di 1. La perdita di mielina che si verifica nelle fasi precoci della degenerazione di Waller sia nel SNC sia nel SNP, generalmente in posizione distale rispetto a un sito di trauma ma anche in risposta a un periodo prolungato di ischemia o esposizione a una sostanza neurotossica, è accompagnata da degenerazione assonale (il termine demielinizzazione secondaria viene talvolta utilizzato per descrivere questa forma di perdita di mielina).

La conduzione assonale è, per natura, unidirezionale, procedendo dai dendriti e dal soma alle terminazioni assoniche. Quando un potenziale di azione raggiunge le terminazioni assonali, causa la depolarizza-

zione della membrana presinaptica con conseguente rilascio di quanti di neurotrasmettitore (corrispondenti al contenuto di una singola vescicola) che modificano il grado di eccitamento del neurone postsinaptico, di una fibra muscolare o di una cellula ghiandolare.

Bibliografia

- Finger S 2001 *Origins of Neuroscience: A History of Explorations into Brain Function*. New York: Oxford University Press.
A historic introduction to the neuroscience field.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM et al 2012 *Principles of Neural Science*, 5th ed. New York: McGraw-Hill.
A basic but comprehensive neuroscience textbook
- Kempermann G 2011 *Adult Neurogenesis 2*. New York: Oxford University Press.
A summary of the knowledge on adult neurogenesis.
- Kettenmann H, Ransom BR 2012 *Neuroglia*. New York: Oxford University Press.
A comprehensive textbook on glial cells.
- Levitan IB, Kaczmarek LK 2001 *The Neuron: Cell and Molecular Biology*. New York: Oxford University Press.
A basic neuroscience textbook with the focus on neurones.
- Nicholls JG, Martin AR, Fuchs PA et al 2011 *From Neuron to Brain*, 5th ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates.
A basic and comprehensive neuroscience textbook.
- Sakmann B, Neher E 2009 *Single-channel Recording*. New York: Springer.
An introduction to the patch-clamp technique and electrophysiology.
- Sanes DH, Reh TA, Harris WA 2011 *Development of the Nervous System*, 3rd ed. Oxford: Elsevier, Academic Press.
A textbook on developmental neurobiology.
- Shepherd GM 2003 *The Synaptic Organization of the Brain*. New York: Oxford University Press.
A description of the circuitry of the brain.
- Squire L, Kandel E 2008 *Memory: From Mind to Molecules*. Greenwood Village, CO: Roberts.
A description of the mechanism of memory formation.
- Squire L, Berg D, Bloom FE et al 2012 *Fundamental Neuroscience*, 4th ed. Oxford: Elsevier, Academic Press.
A basic but comprehensive neuroscience textbook.

Sangue, tessuto linfoide ed emopoiesi

Il sangue è un fluido opaco con una viscosità maggiore di quella dell'acqua (viscosità relativa media pari a 4,75 a 18 °C) e una gravità specifica di 1,06 a 15 °C. Quando è ossigenato, nelle arterie sistemiche, è di colore rosso brillante, mentre varia da rosso scuro a violaceo quando è deossigenato, nelle vene sistemiche. Il sangue è una miscela composta da un liquido chiaro, plasma, e una serie di elementi cellulari: di conseguenza, il flusso del sangue all'interno dei vasi ha un comportamento idrodinamico complesso, non completamente prevedibile per mezzo di semplici equazioni newtoniane.

Il plasma è un liquido chiaro tendente al giallo contenente molte sostanze in soluzione o sospensione: i soluti a basso peso molecolare gli conferiscono un abbassamento crioscopico medio di 0,54 °C. Il plasma contiene alte concentrazioni di diversi ioni tra cui sodio, cloro, potassio, calcio, magnesio, fosfato, bicarbonato (e molti altri in tracce), nonché glucosio, aminoacidi e vitamine. Include inoltre proteine plasmatiche ad alto peso molecolare, tra cui i fattori della coagulazione (e in particolare la protrombina), le immunoglobuline e le proteine del complemento coinvolte nella difesa immunitaria, le glicoproteine, le lipoproteine e ancora polipeptidi, ormoni steroidei e globuline per il trasporto di ferro e di ormoni. Il plasma è coinvolto nel trasporto della maggior parte delle molecole rilasciate o secrete dalle cellule in risposta agli stimoli fisiologici o patologici, e di conseguenza l'analisi di routine dei componenti chimici del plasma ha una grande importanza diagnostica. Vi è un crescente interesse in merito all'utilizzo degli approcci metabolomici per le analisi *high-throughput* di piccole molecole o metaboliti nel siero, come potenziale ausilio per la diagnosi e la comprensione delle malattie (Psychogios et al. 2011).

La precipitazione della fibrina, responsabile della formazione del coagulo (Fig. 4.1), è innescata dal rilascio di sostanze specifiche dalle cellule danneggiate e dalle piastrine circolanti in presenza di ioni calcio. Quando un campione di sangue o di plasma è lasciato sedimentare, esso si separa formando un coagulo e un fluido giallo chiaro, il sie-

ro. La formazione del coagulo è impedita dalla rimozione degli ioni calcio, ad esempio per aggiunta al campione di citrato, ossalato o altri chelanti organici del calcio (EDTA, EGTA). Anche l'eparina è ampiamente utilizzata come agente anticoagulante in quanto interferisce con la formazione del coagulo di fibrina.

Nella vita postnatale, le cellule del sangue sono formate nel midollo osseo. L'emopoiesi produce le cellule della serie rossa (eritrociti) e un'ampia varietà di cellule di difesa (globuli bianchi o leucociti). Queste ultime comprendono i granulociti (neutrofili, eosinofili e basofili), i linfociti B e i monociti. I linfociti T si sviluppano nel timo da progenitori derivati dal midollo osseo. Queste cellule contribuiscono tutte al sistema immunitario umano (per una panoramica del sistema immunitario, si veda Murphy 2011). Le piastrine sono prodotte nel midollo osseo come frammenti cellulari di megacariociti. Solo eritrociti e piastrine sono generalmente confinati all'interno del sistema vascolare, mentre tutti i leucociti possono lasciare il circolo ed entrare nei tessuti extravascolari. Il numero di cellule che migra fuori dai vasi aumenta notevolmente nella flogosi conseguente a infezioni locali o a danno tissutale.

I tessuti linfoidei sono rappresentati dal timo, dai linfonodi, dalla milza e dai follicoli linfoidei associati prevalentemente ai tratti alimentare e respiratorio. I linfociti popolano i tessuti linfoidei e sono implicati nei sistemi di difesa immunitaria. Il tessuto linfoide contiene anche cellule stromali di sostegno che non hanno origine emopoietica (ad es. epitelio timico), cellule dendritiche follicolari non emopoietiche dei follicoli linfonodali e splenici, cellule dendritiche di derivazione emopoietica e macrofagi del sistema monocito-macrofagico. Le cellule dendritiche e i macrofagi che si differenziano dai monociti circolanti si ritrovano inoltre nella maggior parte dei tessuti e degli organi, dove funzionano come cellule presentanti l'antigene (APC).

CELLULE DEL SANGUE PERIFERICO

ERITROCITI

Gli eritrociti, o globuli rossi (RBC), sono la popolazione cellulare del sangue più numerosa (99% del numero totale di cellule), con valori normali negli adulti di $4,1-6,0 \times 10^6/\mu\text{L}$ per i maschi e di $3,9-5,5 \times 10^6/\mu\text{L}$ per le femmine. La policitemia (aumento della massa eritrocitaria) può essere osservata negli individui che vivono ad altitudini elevate o patologicamente nelle condizioni in grado di causare ipossia arteriosa. La riduzione della massa eritrocitaria (anemia) può avere molte cause, ma in rari casi può essere dovuta a difetti strutturali degli eritrociti (si veda oltre).

Ciascun eritrocita è un disco biconcavo (si veda Fig. 4.1; Fig. 4.2) con un diametro medio di 7,1 μm negli strisci essiccati e di 7,8 μm nei preparati a fresco. Il diametro si riduce leggermente con l'età. Gli eritrociti maturi mancano del nucleo. All'osservazione a luce trasmessa appaiono di colore rosso chiaro, con la zona centrale più chiara a causa della forma biconcava. Le proprietà del loro glicocalice fanno sì che aderiscano debolmente gli uni agli altri per mezzo dei loro bordi rilevati per formare impilamenti cellulari (*rouleaux*). Nel sangue normale, alcune cellule appaiono raggrinzite, con crenature che conferiscono loro un aspetto stellato: questa forma può essere riprodotta ponendo i normali eritrociti biconcavi in una soluzione ipertonica che causa un raggrinzimento osmotico. Immersi in soluzioni ipotoniche, gli eritrociti incamerano acqua e diventano sferici; possono infine lisarsi rilasciando l'emoglobina in essi contenuta (emolisi). Dopo la lisi restano solo residui eritrocitari (ombre eritrocitarie o "emazie fantasma").

La membrana plasmatica limitante degli eritrociti è composta per il 60% da lipidi e glicolipidi e per il 40% da proteine e glicoproteine; racchiude una massa citoplasmatica che contiene prevalentemente un'unica proteina, l'emoglobina, in soluzione al 33%.

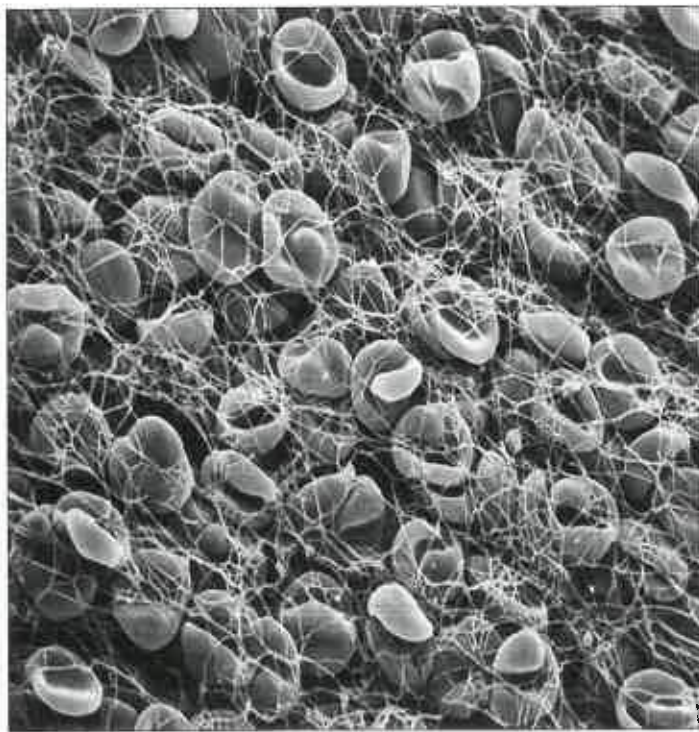


Fig. 4.1 Eritrociti tra le maglie di filamenti di fibrina in un coagulo. (Per gentile concessione del Dr. Michael Crowder.)

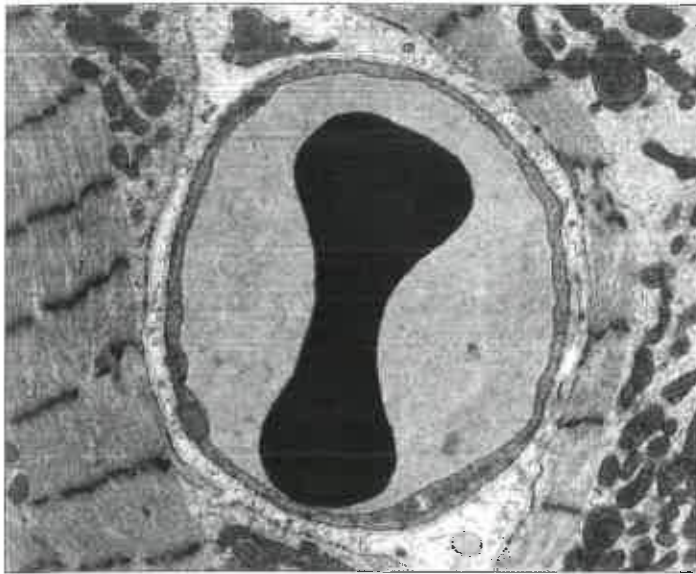


Fig. 4.2 Campione biptico di cuore umano che evidenzia un eritrocita all'interno di un capillare. Il disco biconcavo eritrocitario, tipicamente elettrondenso, occupa gran parte del lume del capillare. (Per gentile concessione del Dr. Bart Wagner, Histopathology Department, Sheffield Teaching Hospitals, UK.)

Sono presenti più di 15 classi di proteine, che includono le due proteine principali: le glicoforine e la proteina della banda 3. Le glicoforine A e B (peso molecolare approssimativo di entrambe 50 kDa) attraversano la membrana e le loro catene glucidiche, cariche negativamente, si proiettano dalla superficie esterna della cellula. I loro residui di acido sialico conferiscono alla superficie cellulare la maggior parte della sua carica fissa. Una seconda macromolecola transmembranaria, la proteina della banda 3, forma un importante canale anionico che scambia ioni bicarbonato con ioni cloro attraverso la membrana e consente il rilascio di CO_2 nei polmoni.

La proteina filamentosa, spectrina, è responsabile del mantenimento della forma degli eritrociti. Un dimero è costituito dai monomeri di spectrina $\alpha 1$ e $\beta 1$, poi due dimeri si riuniscono per formare un tetramero (Machnicka et al. 2013). Questi sono uniti tramite complessi giunzionali che contengono (tra le altre proteine) anchirina, brevi filamenti di actina, tropomiosina e proteina 4.1, formando un traliccio esagonale che sostiene la membrana plasmatica (Mankelov et al. 2012). Il complesso giunzionale interagisce inoltre con le proteine transmembrana. Questa struttura conferisce alla membrana una grande flessibilità: per passare attraverso i capillari più piccoli (4 μm di diametro) i globuli rossi devono infatti deformarsi, ma dopo il passaggio riacquistano la forma biconcava e le dimensioni originarie (Mohandas e Gallagher 2008). La flessibilità della membrana eritrocitaria contribuisce anche alla bassa viscosità del sangue in condizioni normali. I difetti molecolari del citoscheletro causano anomalie nella morfologia degli eritrociti, fragilità di membrana, distruzione prematura di eritrociti nella milza e anemia emolitica (Iolascon et al. 1998).

Gli eritrociti fetali fino al 4° mese di gestazione differiscono notevolmente da quelli degli adulti: sono più grandi, nucleati e contengono un tipo diverso di emoglobina (HbF). Dopo questo periodo sono progressivamente sostituiti dalle forme cellulari tipiche dell'adulto.

Emoglobina

L'emoglobina (Hb) è una proteina globulare con un peso molecolare di 67 kDa. È composta da molecole di globina legate all'eme, un gruppo porfirinico contenente ferro. La capacità dell'emoglobina di legare l'ossigeno dipende dagli atomi di ferro del gruppo eme, mantenuti allo stato ferroso (Fe^{++}) dal glutatione presente all'interno dell'eritrocita. La molecola di emoglobina è un tetramero, quindi è formata da quattro subunità, ciascuna delle quali è costituita da una catena polipeptidica avvolta, contenente un singolo gruppo eme.

Le mutazioni delle catene dell'emoglobina possono determinare numerose patologie (Forget e Bunn 2013).

Durata di vita

Prima di essere distrutti, gli eritrociti sopravvivono in media 100-120 giorni. Invecchiando, diventano sempre più fragili e, con il diminuire delle glicoproteine di membrana cariche negativamente, la loro carica superficiale diminuisce; anche il contenuto lipidico delle loro membrane si riduce.

Gli eritrociti senescenti (ma in genere non ancora lisati) vengono assorbiti dai macrofagi nei sinusoidi della milza (Mebius e Kraal 2005) e del fegato e idrolizzati in vacuoli fagocitici dove l'emoglobina viene separata nelle sue componenti globinica e porfirinica. La globulina viene ulteriormente degradata in aminoacidi che passano nel pool aminoacidico generale. Il ferro rimosso dall'anello porfirinico viene trasportato in circolo legato alla transferrina e riutilizzato nel midollo osseo per la sintesi di nuova emoglobina oppure viene immagazzinato nel fegato come ferritina o emosiderina. Il rimanente gruppo eme viene convertito in bilirubina nel fegato ed escreto con la bile. L'emoglobina che viene rilasciata dalla distruzione degli eritrociti nel corpo si lega all'aptoglobina, e viene captata attraverso i recettori CD163 espressi sulla superficie dei macrofagi (Kristiansen et al. 2001).

Il riconoscimento degli eritrociti senescenti da parte dei macrofagi sembra avvenire mediante una serie di meccanismi (Bratosin et al. 1998). Tra questi figurano l'esposizione dei fosfolipidi (come la fosfatidilserina) che normalmente si trovano sul foglietto interno del doppio strato della membrana, le alterazioni dei carboidrati espresse dalle cellule (in particolare la perdita di acido sialico) e il legame di autoanticorpi diretti contro gli antigeni esposti sugli eritrociti senescenti. Ciò determina il riconoscimento delle cellule e il loro assorbimento da parte dei macrofagi. I globuli rossi vengono distrutti alla velocità di 5×10^{11} cellule al giorno (o circa 6 milioni al secondo) e, alla stessa velocità, vengono normalmente sostituiti dal midollo osseo (si veda Fig. 4.12).

Gruppi sanguigni

Più di 300 antigeni eritrocitari sono riconoscibili per mezzo di specifici antisieri e possono interagire con anticorpi naturali o indotti nel plasma dei riceventi di emotrasfusioni immunologicamente non compatibili, causando agglutinazione e lisi degli eritrociti. Gli eritrociti di un singolo individuo contengono diversi tipi di antigeni, ciascun tipo appartenente a un sistema antigenico che comprende un certo numero di antigeni alternativi possibili in soggetti diversi. Fino a oggi sono stati identificati 19 gruppi principali: ABO, Rhesus, MNS, Lutheran, Kell, Lewis, Duffy, Kidd, Diego, Cartwright, Colton, Sid, Scianna, Yt, Auberger, Ii, Xg, Indian e Dombrock. Le loro frequenze di distribuzione variano nelle diverse popolazioni. Dal punto di vista clinico i gruppi ABO e Rhesus sono i più importanti.

Anche i leucociti esprimono antigeni altamente polimorfici, codificati da varianti alleliche di alcuni geni. Questi appartengono al gruppo di antigeni del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC), conosciuto nell'uomo anche come complesso degli antigeni leucocitari umani (HLA). Gli antigeni HLA di classe I sono espressi da tutte le cellule nucleate. Gli antigeni di classe II sono espressi sulle cellule presentanti l'antigene (APC), ma possono essere indotti in molti citotipi parenchimali, ad esempio dopo esposizione a interferone. Gli antigeni HLA di classe I e II svolgono un ruolo importante nelle interazioni cellula-cellula del sistema immunitario, in particolare nei meccanismi di presentazione dell'antigene ai linfociti T da parte delle APC.

LEUCOCITI

I leucociti (cellule bianche del sangue) appartengono ad almeno cinque diverse classi (si veda Fig. 4.12), distinguibili per dimensioni, morfologia del nucleo e inclusioni citoplasmatiche. In pratica, i leucociti sono spesso distinti in due gruppi principali, quelli dotati di evidenti granuli colorabili, i granulociti, e quelli che ne sono privi.

Granulociti

Questo gruppo comprende i granulociti eosinofili, i cui granuli legano coloranti acidi come l'eosina, i granulociti basofili, con granuli che legano fortemente i coloranti basici, e i granulociti neutrofili, caratterizzati da granuli che si colorano solo debolmente con entrambi i tipi di

colorante. Tutti i granulociti (Fig. 4.3) possiedono nuclei irregolari o multilobati e appartengono alla serie mieloide delle cellule del sangue (si veda Fig. 4.12).

Granulociti neutrofili

I granulociti neutrofili (o semplicemente i neutrofili) sono detti anche leucociti polimorfonucleati a causa dei loro nuclei irregolarmente segmentati (multilobati). Sono i più numerosi tra i globuli bianchi (40-75% negli adulti, con una conta normale di 2.500-7.500/ μ L) e hanno un diametro di 12-14 μ m. Gli elementi circolanti hanno in genere forma sferica, ma possono appiattirsi divenendo attivamente mobili all'interno della matrice extracellulare dei tessuti connettivi.

I numerosi granuli citoplasmatici hanno forma, dimensioni e contenuto eterogenei, sono tutti limitati da membrana e contengono enzimi idrolitici e di altra natura. In base al loro contenuto e alla loro origine durante lo sviluppo cellulare, si possono distinguere due tipi principali di granuli. I granuli non specifici o primari (granuli azzurrofilici) si formano precocemente durante la maturazione dei neutrofili: sono lisosomi di forma sferica, relativamente grandi (0,5 μ m), contenenti mieloperossidasi, fosfatasi acida, elastasi e molti altri enzimi. I granuli specifici o secondari, si formano successivamente presentandosi in un'ampia varietà di forme (sferica, ellissoidale o bastoncellare) e contengono potenti sostanze battericide come la fosfatasi alcalina, la lattoferrina e la collagenasi, nessuna delle quali si ritrova nei granuli primari. Viceversa, i granuli secondari non contengono perossidasi né fosfatasi acida. Alcuni enzimi, come ad esempio il lisozima, sono invece presenti in entrambi i tipi di granuli.

Nei neutrofili maturi, il nucleo è caratteristicamente multilobato e contiene fino a sei (di solito tre o quattro) lobi uniti da sottili filamenti di cromatina: questa morfologia è nota come stadio segmentato. Le cellule meno mature hanno un numero minore di lobi. Normalmente, i primi elementi a essere rilasciati sono cellule giovani (*band cells* o *stab cells*), il cui nucleo è rappresentato da una banda o una mezzaluna di cromatina non segmentata. In certe condizioni cliniche, il midollo osseo può rilasciare neutrofili in stadi di maturazione ancora più precoci, quando le cellule mostrano nuclei indentati o tondeggianti (metamielociti o mielociti). Nelle cellule mature, i lobi nucleari presentano spesso margini irregolari. Negli individui di sesso femminile, il 3% dei nuclei dei neutrofili mostra un'evidente formazione "a bacchetta di tamburo" che rappresenta la cromatina sessuale del cromosoma X inattivo (corpo di Barr). Il citoplasma dei neutrofili contiene pochi mitocondri, ma un gran numero di elementi del citoscheletro, tra cui filamenti di actina, microtubuli e le proteine a essi associate, tutte caratteristiche di cellule altamente mobili.

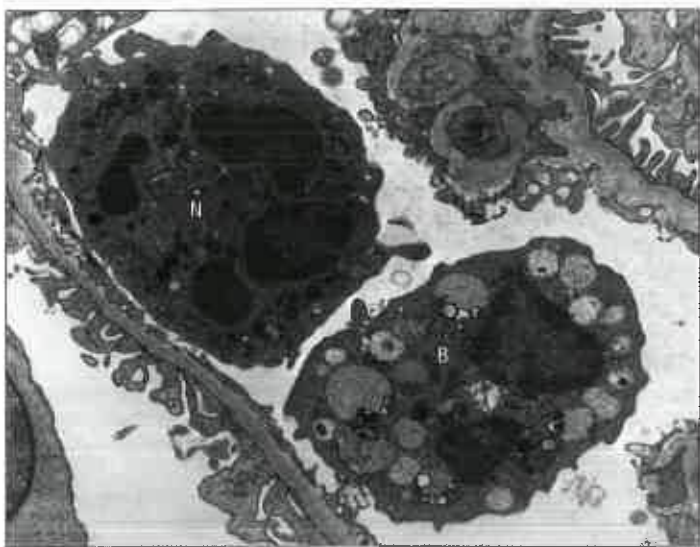


Fig. 4.3 Granulociti neutrofili (N) e basofili (B) all'interno di un capillare glomerulare renale in un campione biotipico di rene umano. Il nucleo del neutrofilo è maggiormente segmentato (sono visibili quattro lobi) e i suoi granuli sono più piccoli ed elettron densi di quelli dei basofili. (Per gentile concessione del Dr. Bart Wagner, Histopathology Department, Sheffield Teaching Hospitals, UK.)

I neutrofili sono importanti nella difesa contro i microrganismi. In circolo sono in grado di fagocitare microbi e piccole particelle e, dopo essere migrate fuori dai vasi, svolgono un'attività simile nei diversi tessuti. Funzionano efficientemente in condizioni di anaerobiosi relativa, affidandosi in gran parte al metabolismo glicolitico e svolgono un ruolo importante nella fase acuta della flogosi dei tessuti lesi, rispondendo alle chemiotassine rilasciate dal tessuto danneggiato. La fagocitosi di residui cellulari o di microrganismi invasivi è seguita dalla fusione del vacuolo fagocitico con i granuli, che determina il completamento dei processi di uccisione e digestione dei batteri. I neutrofili in attiva fagocitosi sono in grado di ridurre l'ossigeno enzimaticamente per formare specie reattive dell'ossigeno, come i radicali superossido e il perossido di idrogeno, che potenziano la distruzione batterica, probabilmente tramite l'attivazione di parte del contenuto dei granuli (Segal 2005, Nathan 2006). I neutrofili possono anche produrre trappole extracellulari dei neutrofili (NET), che sono strutture reticolari composte da DNA ed enzimi proteolitici in grado di intrappolare i batteri e di ucciderli (Kaplan e Radic 2012).

La fagocitosi risulta notevolmente facilitata dagli anticorpi circolanti diretti contro molecole già incontrate dall'organismo (ad es. antigeni batterici). Gli anticorpi ricoprono il bersaglio antigenico e legano, alla loro regione non variabile (Fc), la proteina C1 del complemento. Ciò attiva la cascata del complemento che coinvolge all'incirca 20 proteine plasmatiche sintetizzate prevalentemente dal fegato e completa il processo di opsonizzazione. La cascata del complemento prevede il clivaggio in sequenza delle proteine del complemento in un frammento più grande, che in genere si lega alla superficie antigenica, e in un piccolo frammento bioattivo che viene rilasciato. La fase finale è il riconoscimento del complemento da parte di recettori sulla superficie di neutrofili e macrofagi, che promuove la fagocitosi dell'organismo.

I neutrofili hanno vita breve: restano in circolo nel sangue per 6-7 ore e nei tessuti connettivi per alcuni giorni. Il numero di neutrofili circolanti varia e in genere aumenta nel corso di infezioni batteriche acute. Essi muoiono dopo avere assolto la loro funzione fagocitica. L'insieme di neutrofili morti, batteri, liquido interstiziale e detriti tissutali (incluso il tessuto danneggiato dagli enzimi e dalle tossine degli stessi neutrofili) forma il caratteristico pus giallo-verdastro dei tessuti infettati, il cui colore deriva dalla colorazione naturale della mieloperossidasi neutrofilica.

I granuli dei neutrofili possono anche essere rilasciati in modo improprio: i loro enzimi sono coinvolti in varie condizioni patologiche (ad es. l'artrite reumatoide) caratterizzate da un'inflammatione cronica con distruzione tissutale.

Granulociti eosinofili

I granulociti eosinofili (o solo eosinofili; si veda Rothenberg e Hogan 2006) sono simili ai neutrofili per dimensioni (12-15 μ m), forma e capacità di movimento, ma nel sangue normale (100-400/ μ L) sono presenti in numero ridotto. Il nucleo è diviso in due grandi lobi collegati da un sottile ponte di cromatina. I loro granuli specifici, di grandezza uniforme (0,5 μ m), conferiscono alla cellula vivente una leggera colorazione giallastra. Il citoplasma è pieno di granuli sferici o ellissoidi circondati da membrana. La porzione centrale di ciascun granulo è costituita da un reticolo cristallino di proteina basica maggiore, responsabile delle forti proprietà tintoriali eosinofile. La matrice circostante contiene diversi enzimi lisosomiali tra cui la fosfatasi acida, la ribonucleasi, la fosfolipasi e una mieloperossidasi specifica degli eosinofili.

Come gli altri leucociti, anche gli eosinofili sono mobili e, se opportunamente stimolati, sono in grado di migrare dal circolo nei tessuti extravascolari. Sono tipici costituenti minori del derma e dei tessuti connettivi dell'albero bronchiale, del tratto alimentare, dell'utero e della vagina. La durata complessiva della vita di queste cellule è di alcuni giorni, di cui circa 10 ore sono trascorse in circolo e le restanti nei tessuti extravascolari.

Il numero degli eosinofili aumenta (eosinofilia) nelle infestazioni da elminti e anche in alcune malattie allergiche: si ritiene che gli eosinofili si siano evoluti per svolgere la funzione di difesa elettiva contro l'attacco da parte di organismi parassiti. Sono dotati di recettori di superficie per le IgE i quali, legandosi ai complessi IgE-antigene, promuovono la fagocitosi e il rilascio del contenuto dei granuli: sono tuttavia solo debolmente fagocitici e la loro funzione più importante è la distruzione di parassiti troppo grandi per essere fagocitati. Questa azione antiparassitaria è mediata dalle molecole tossiche rilasciate dai

loro granuli (ad es. la proteina cationica degli eosinofili e la proteina basica maggiore). Rilasciano anche un'istaminasi che limita le conseguenze infiammatorie della degranulazione dei mastociti. Alte concentrazioni locali di eosinofili, ad esempio nell'asma bronchiale, nella sensibilità cutanea da contatto e nell'eczema allergico, possono portare alla distruzione del tessuto in seguito al rilascio dai loro granuli di molecole come la collagenasi.

Granulociti basofili

Leggermente più piccoli degli altri granulociti, i basofili hanno un diametro di 10-14 μm e rappresentano solo lo 0,5-1% della popolazione leucocitaria totale nel sangue normale, con una conta di 25-200/ μL . La loro caratteristica distintiva è la presenza di grandi granuli basofili ben riconoscibili. Il nucleo è piuttosto irregolare o bilobato, generalmente mascherato dai granuli basofili che assumono una colorazione simile negli strisci di sangue colorati. I granuli sono vescicole limitate da membrana che mostrano una varietà di inclusioni cristalline, lamellari o granulari: contengono eparina, istamina e molti altri agenti infiammatori e assomigliano molto ai granuli dei mastociti tissutali. Sia i basofili sia i mastociti possiedono recettori ad alta affinità per le IgE e sono perciò ricoperti da tali anticorpi. Se si legano ai loro antigeni, questi ultimi determinano la degranulazione delle cellule cui consegue vasodilatazione, aumento della permeabilità vascolare, richiamo chemotattico di altri granulociti e sintomi dell'ipersensibilità immediata, ad esempio nella rinite allergica (febbre da fieno). Nonostante queste similitudini, i basofili e i mastociti si sviluppano da cellule staminali emopoietiche del midollo osseo come linee cellulari distinte della serie mieloide. Prove ottenute da modelli sperimentali animali suggeriscono che i due citotipi siano strettamente correlati (si veda Fig. 4.12), ma studi condotti sulle malattie dei mastociti umani indicano che i loro stipiti cellulari divergono a partire da un più lontano progenitore ancestrale (Kocabas et al. 2005). Il ruolo dei mastociti nella regolazione delle risposte al dolore interessa dal punto di vista clinico come bersaglio terapeutico (Chatterjea e Martinov 2015).

Leucociti mononucleati

Monociti

I monociti sono i leucociti di maggiori dimensioni (15-20 μm di diametro), ma rappresentano soltanto una piccola percentuale della popolazione totale (2-8% con una conta di 100-700/ μL). Il nucleo è eucromatico, relativamente grande e irregolare, spesso con una caratteristica indentatura su un lato. Il citoplasma, di aspetto particolato e tipicamente vacuolare, si colora debolmente. In prossimità del margine nucleare indentato si osservano vescicole e un complesso di Golgi ben sviluppato. I monociti contengono numerosi lisosomi e sono cellule attivamente fagocitiche. Come per i neutrofili, la fagocitosi è innescata dal riconoscimento di materiale opsonizzato. I monociti sono cellule altamente mobili e possiedono un citoscheletro ben sviluppato.

I monociti esprimono antigeni MHC di classe II e condividono altre caratteristiche con i macrofagi tissutali e le cellule dendritiche. Si ritiene che i monociti ematici siano in gran parte cellule in transito dal midollo osseo ai tessuti periferici, dove danno origine ai macrofagi e alle cellule dendritiche; nei tessuti infiammati possono localizzarsi diverse sottopopolazioni di monociti. Come gli altri leucociti, anche essi migrano verso i siti extravascolari attraverso le pareti di capillari e venule.

Linfociti

I linfociti (Fig. 4.4; si vedano Figg. 4.6 e 4.12) sono il secondo citotipo leucocitario più rappresentato nella vita adulta, e costituisce il 20-30% della popolazione totale (1.500-2.700/ μL di sangue). Nei bambini piccoli sono i leucociti più numerosi. I linfociti circolanti sono per la maggior parte di piccole dimensioni, 6-8 μm di diametro; alcuni sono di medie dimensioni e mostrano un volume citoplasmatico aumentato, generalmente in risposta a stimolazione antigenica. Occasionalmente, nel sangue periferico si osservano linfociti di dimensioni fino a un massimo di 16 μm . I linfociti, come gli altri leucociti, si ritrovano anche nei tessuti extravascolari (tra cui il tessuto linfoide); sono tuttavia le uniche cellule della serie bianca in grado di ritornare in circolo. La durata della vita dei linfociti varia da alcuni giorni (linfociti a vita breve) a molti anni (linfociti a vita lunga). I linfociti a vita lunga sono necessari al mantenimento della memoria immunologica.

I linfociti ematici sono un insieme di cellule eterogenee costituito in prevalenza da linfociti B e T presenti come diverse sottopopolazioni cellulari in differenti stadi di attività e maturazione. Circa l'85% di tutti i linfociti circolanti nel sangue normale è rappresentato da cellule T. Difetti molecolari dei linfociti T e B possono dare luogo a malattie da immunodeficienza primaria (si veda Cunningham-Rundles e Ponda 2005). Le cellule *natural killer* (NK) sono classificate come linfociti, pur costituendo probabilmente uno stipite distinto, e sono morfologicamente molto simili ai grandi linfociti T.

I piccoli linfociti (B e T) hanno un nucleo rotondeggiante, densamente colorato, circondato da un alone citoplasmatico estremamente ristretto, appena visibile al microscopio ottico. Al microscopio elettronico (si veda Fig. 4.4), a parte un ridotto numero di mitocondri, si osservano pochi organelli citoplasmatici, ribosomi isolati, profili sparsi di reticolo endoplasmatico e rari lisosomi: queste caratteristiche sono indicative di un ridotto tasso metabolico e di un fenotipo quiescente. Tuttavia, a contatto con superfici solide queste cellule diventano mobili e possono uscire dal sistema vascolare (o rientrarvi) passando tra le cellule endoteliali. Migrano estesamente in vari tessuti, inclusi gli epiteli (Fig. 4.5).

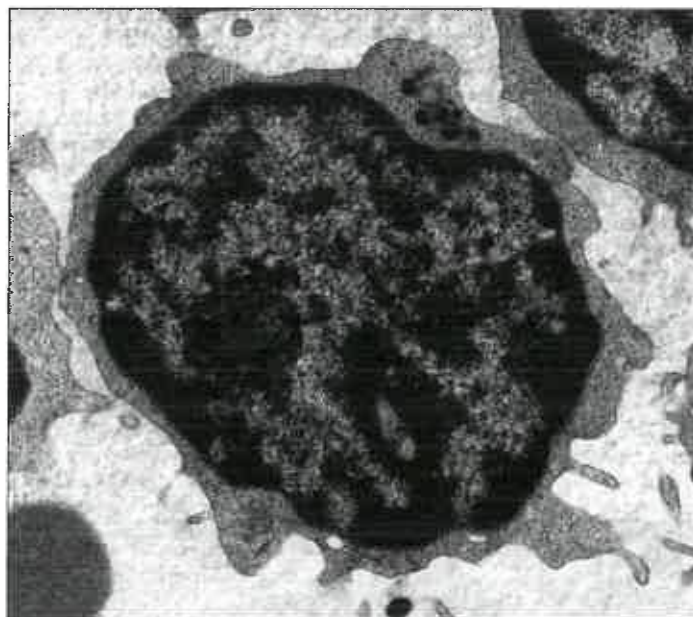


Fig. 4.4 Un piccolo linfocita a riposo nel sangue periferico umano. Il rapporto nucleo-citoplasmatico è alto e il citoplasma contiene pochi organuli, reperti indicativi del suo stato di quiescenza. (Per gentile concessione del Dr. Bart Wagner, Histopathology Department, Sheffield Teaching Hospitals, UK.)

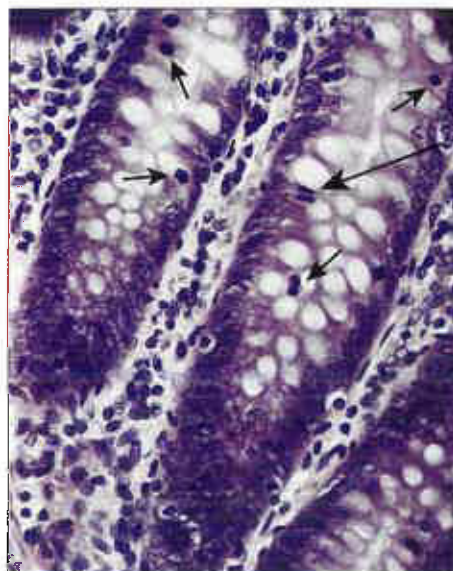


Fig. 4.5 Linfociti intrapiteliali (frecce brevi) nelle ghiandole tubulari dell'appendice. Si osserva un linfocita in anafase (freccia lunga).

I linfociti più grandi includono cellule T e B, funzionalmente attivate o proliferanti in seguito a stimolazione antigenica, e cellule NK; presentano un nucleo almeno in parte eucromatico, citoplasma basofilo che può avere un aspetto granulare e numerosi aggregati poliribosomiali, reperti compatibili con un'attiva sintesi proteica. L'aspetto ultrastrutturale di queste cellule, descritto in seguito, varia a seconda della classe cui appartengono.

Linfociti B

I linfociti B e le plasmacellule che da essi derivano sintetizzano e secernono anticorpi in grado di riconoscere e neutralizzare in modo specifico macromolecole estranee (antigeni *non-self*) e di stimolare la fagocitosi di patogeni in diversi tipi di cellule non linfatiche (ad es. neutrofili, macrofagi e cellule dendritiche). Nel midollo osseo le cellule B si differenziano da cellule staminali emopoietiche. Dopo la delezione dei cloni cellulari autoreattivi, i linfociti B selezionati lasciano il midollo osseo e migrano nei tessuti linfoidei periferici (ad es. linfonodi) dove, in seguito alla stimolazione antigenica, vanno incontro a un'ulteriore fase di proliferazione e selezione, formando centri germinativi. In una fase successiva di questo processo maturativo, all'interno dei tessuti linfoidei o in altri tessuti, alcune cellule B si differenziano in grandi plasmacellule basofile (ricche di RNA). All'interno del loro esteso reticolo endoplasmatico rugoso (Fig. 4.6), le plasmacellule sintetizzano anticorpi e li secernono nei tessuti adiacenti; possiedono un importante complesso di Golgi, scarsamente colorabile, posto in prossimità del loro nucleo eccentrico. Quest'ultimo presenta tipicamente ammassi periferici di eterocromatina condensata disposti come i numeri di un orologio (nucleo a quadrante di orologio, o a ruota di carro; si veda Fig. 4.12). Altre cellule B dei centri germinativi si differenziano in cellule della memoria, elementi a vita lunga capaci di rispondere ai loro specifici antigeni non solo con una risposta anticorpale più rapida e intensa, ma anche con un'affinità anticorpale maggiore rispetto alla risposta primaria.

Gli anticorpi sono immunoglobuline, raggruppate in cinque classi in base alla loro catena polipeptidica pesante. Le immunoglobuline G (IgG) sono la classe di anticorpi maggiormente presente in circolo. Le immunoglobuline M (IgM) sono in genere sintetizzate precocemente nelle risposte immunitarie. Le immunoglobuline A (IgA) si ritrovano nel latte materno, nelle lacrime, nella saliva e nelle altre secrezioni del tratto alimentare, associate al pezzo secretorio, una proteina di 70 kDa

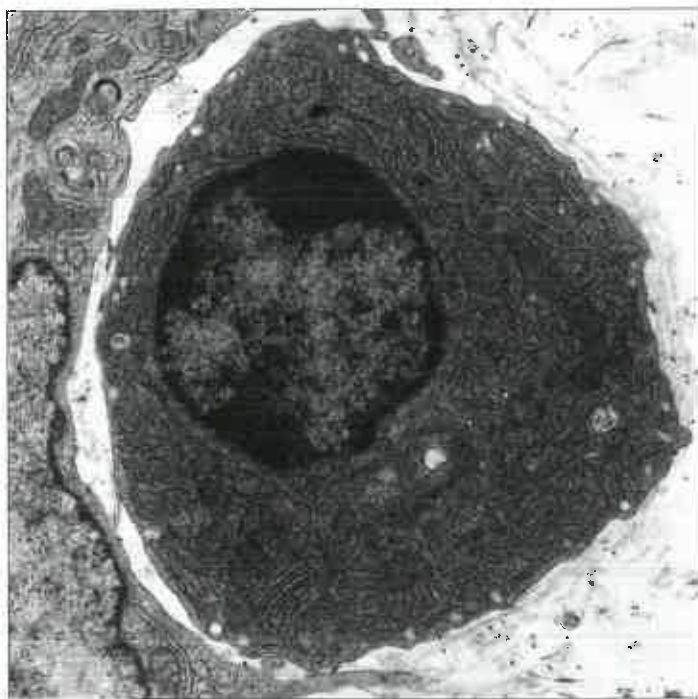


Fig. 4.6 Un linfocita B maturo (plasmacellula) nel tessuto connettivo umano. L'abbondante reticolo endoplasmatico è tipico delle cellule che sintetizzano attivamente proteine di secrezione, in questo caso immunoglobuline. La cellula a sinistra è un fibroblasto. (Per gentile concessione del Dr. Bart Wagner, Histopathology Department, Sheffield Teaching Hospitals, UK.)

sintetizzata dalle cellule epiteliali. Essa protegge le immunoglobuline dalla degradazione proteolitica e fa parte del processo mediante il quale la molecola viene trasportata attraverso l'epitelio; IgA contribuisce quindi all'immunità a livello delle mucose. Un deficit selettivo di IgA è relativamente comune, specialmente in alcuni gruppi etnici (Woof e Kerr 2006). Le immunoglobuline E (IgE) sono anticorpi che si legano ai recettori sulla superficie di mastociti, eosinofili e basofili ematici; sono presenti solo a basse concentrazioni in circolo. Le immunoglobuline D (IgD), insieme alle IgM, sono le principali immunoglobuline legate alla membrana dei linfociti B maturi e immunocompetenti ma naïve (o vergini, cioè non ancora esposti all'antigene): esse agiscono da recettori cellulari per l'antigene.

Quando gli anticorpi circolanti si legano ai loro antigeni formano immunocomplessi. Se presenti in quantità anomale, questi ultimi possono causare un danno patologico al sistema vascolare e ad altri tessuti, interferendo meccanicamente con la permeabilità della lamina basale (ad es. alcuni tipi di glomerulonefrite) oppure causando l'attivazione locale del sistema del complemento che produce mediatori dell'infiammazione (ad es. C5a) e attacca le membrane cellulari causando lesioni vascolari. In gravidanza, le IgG materne attraversano la placenta conferendo al feto un'immunità passiva. Il latte materno contiene immunoglobuline secretorie (IgA) che aiutano a combattere batteri e virus nel tratto alimentare del lattante nelle prime settimane della vita postnatale.

Linfociti T

I linfociti T (cioè derivati dal timo) esistono in diverse sottopopolazioni, tutte progenie di cellule staminali emopoietiche del midollo osseo. Si sviluppano e maturano nel timo e successivamente popolano gli organi linfoidei secondari periferici, nei quali entrano ed escono costantemente attraverso la circolazione. Essendo dunque cellule riciclabili, la loro funzione principale è l'immunosorveglianza. La loro attivazione e le fasi successive di proliferazione e maturazione funzionale sono controllate dalle cellule presentanti l'antigene. Le cellule T svolgono una grande varietà di funzioni difensive cellulo-mediate che non dipendono direttamente dall'attività degli anticorpi e che costituiscono la base dell'immunità cellulare. Le risposte delle cellule T sono focalizzate sulla distruzione di bersagli cellulari, come nel caso di cellule infettate da virus, o in certe infezioni batteriche, da miceti o da protozoi; sono attive anche nei confronti di cellule neoplastiche e di quelle appartenenti a organi trapiantati tra individui geneticamente diversi (o allotrapianti, quando gli antigeni tissutali del donatore e del ricevente non siano sufficientemente simili). I bersagli cellulari possono essere uccisi direttamente da linfociti T citotossici o, indirettamente, da cellule accessorie (ad es. macrofagi) precedentemente reclutate e attivate da linfociti T helper secernenti citochine. Un terzo gruppo, i linfociti T regolatori, agisce regolando o limitando le risposte immunitarie.

Le cellule T sono classificate in gruppi funzionali in base alle molecole che esprimono sulle loro superfici. La maggior parte dei linfociti T helper secernenti citochine esprime il CD4, mentre le cellule T citotossiche sono caratterizzate dal CD8. I linfociti T regolatori coesprimono CD4 e CD25. Il prefisso CD (*cluster of differentiation*) è utilizzato come nomenclatura standard per tutte le molecole della superficie cellulare. A oggi sono stati individuati più di 330 diversi antigeni CD, ciascuno dei quali rappresenta una molecola di superficie che può essere identificata con specifici anticorpi. Ulteriori dettagli in merito a questa classificazione esulano dai fini del presente volume e si possono trovare in Male et al. (2012).

Dal punto di vista strutturale, i linfociti T si presentano in modo diverso a seconda del tipo e del loro stato di attività. I linfociti T a riposo sono elementi di piccole dimensioni morfologicamente indistinguibili dai linfociti B. Dopo stimolazione si trasformano in grandi cellule (fino a 15 µm), moderatamente basofile, con nucleo parzialmente eucromatico e citoplasma contenente numerosi ribosomi liberi, reticolo endoplasmatico rugoso e liscio, un complesso di Golgi e alcuni mitocondri. I linfociti T citotossici contengono vacuoli densi, simili a lisosomi, coinvolti nel *killing* citotossico.

Linfociti T citotossici

I linfociti T citotossici (che esprimono CD8) sono responsabili del *killing* citotossico diretto di bersagli cellulari (ad es. cellule infettate da virus); la necessità di un contatto diretto cellula a cellula assicura la speci-

ficità della risposta. Il riconoscimento dell'antigene, presentato come frammento peptidico montato su molecole MHC di classe I, innesca il rilascio calcio-dipendente dei granuli liti dai linfociti T. Questi granuli, simili a lisosomi, contengono perforina (citolisina), una molecola in grado di formare pori sulla membrana della cellula bersaglio, e diversi enzimi serin proteasici (granzimi) che penetrano nella cellula bersaglio attraverso il poro perforinico e inducono la morte cellulare programmata (apoptosi, pag. 29) del bersaglio.

Linfociti T helper

I linfociti T helper (che esprimono CD4) sono caratterizzati dalla capacità di secernere citochine. Sono state identificate due popolazioni principali, distinte in base al diverso spettro di citochine prodotte. La popolazione Th1 di linfociti T helper secerne tipicamente interleuchina 2 (IL-2), fattore di necrosi tumorale α (TNF- α) e interferone γ (IFN- γ), mentre le cellule Th2 producono citochine quali IL-4, IL-5 e IL-13. Queste popolazioni CD4-positive sono chiamate cellule T "helper" perché un aspetto della loro funzione è quello di stimolare la proliferazione e la maturazione dei linfociti B e dei linfociti T citotossici (tramite citochine come IL-4, IL-2 e IFN- γ), attivando e potenziando le risposte immunitarie mediate da queste cellule. Oltre alle cellule Th1 e Th2, sono state descritte altre sottopopolazioni di cellule T helper, che comprendono le cellule Th17 (che secernono la citochina IL-17), implicate nelle malattie autoimmuni (Stockinger e Veldhoen 2007). Sono state descritte altre sottopopolazioni (Th9, Th22) ed è probabile che in futuro saranno caratterizzate molte altre sottopopolazioni (Jiang e Dong 2013).

I linfociti T helper sono importanti anche nel dirigere la distruzione di patogeni reclutando cellule accessorie (ad es. macrofagi, neutrofili, eosinofili) nel sito di infezione e attivandone le funzioni effettrici. Le diverse funzioni T-cellulari sono strettamente coordinate. Ad esempio, le cellule Th1 secernono citochine che non solo attraggono e attivano macrofagi, ma interagiscono anche con i linfociti B indirizzando la loro produzione di immunoglobuline verso le sottoclassi in grado di fissare il complemento. Questi anticorpi opsonizzano a loro volta il target patogeno e ne rendono possibile il riconoscimento, la fagocitosi e la distruzione da parte di macrofagi dotati di recettori per il complemento e per la regione Fc delle IgG. Le cellule Th1 vengono talvolta chiamate cellule T dell'ipersensibilità ritardata. Contrariamente alle Th1, le cellule Th2 secernono citochine che promuovono lo sviluppo e l'attivazione degli eosinofili inducendo inoltre, nelle cellule B, lo switch isotipico delle immunoglobuline verso le classi incapaci di fissare il complemento, come le IgE. Patogeni parassiti, come alcuni vermi, possono allora essere ricoperti da anticorpi IgE e quindi riconosciuti e distrutti dalle funzioni effettrici degli eosinofili dotati di recettori per il frammento Fc delle IgE.

Quando le attività T-cellulari sono deficitarie, si incorre in uno stato di immunodeficienza. Ciò significa che organismi potenzialmente patogeni, ma che di norma sono tenuti sotto controllo dal sistema immunitario, possono proliferare e causare una patologia franca, come avviene ad esempio nella sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) in cui un virus (virus dell'immunodeficienza umana, HIV) infetta e uccide in maniera specifica soprattutto i linfociti T helper, sebbene siano distrutte anche alcune cellule presentanti l'antigene.

Linfociti T regolatori

Una terza popolazione di cellule T, i linfociti "regolatori" o "Treg" è importante nel controllo della risposta immunitaria. Queste cellule CD4⁺ e CD25⁺ hanno una funzione immunomodulatoria e possono controllare le funzioni effettrici dei linfociti T citotossici e helper. Le cellule T regolatorie (Treg naturali) sono prodotte nel timo e costituiscono un ulteriore importante meccanismo per il mantenimento della tolleranza al self (Safinia et al. 2013). La funzione dei Treg è antigene-specifica e dipende dal contatto intercellulare diretto. Anche le molecole secrete o indotte dalle cellule Treg, come IL-10 o il fattore di crescita trasformante- β (TGF- β), giocano un ruolo importante come mediatori degli effetti immunosoppressivi dei Treg. Cellule regolatorie simili possono essere indotte in periferia dove possono avere un ruolo importante nell'induzione della tolleranza orale nei confronti degli antigeni ingeriti o nella tolleranza verso antigeni self tessuto-specifici che non sono espressi nel timo (Schmitt e Williams 2013).

Cellule natural killer (NK)

Le cellule *natural killer* (NK) sono funzionalmente simili ai linfociti T citotossici ma mancano di altre caratteristiche tipiche dei linfociti e non esprimono recettori antigene-specifici. Costituiscono solo una piccola percentuale di tutte le cellule linfocito-simili e sono solitamente incluse nella categoria dei grandi linfociti granulari. Le cellule NK mature hanno un citoplasma moderatamente basofilo. Dal punto di vista ultrastrutturale, il loro citoplasma contiene ribosomi, reticolo endoplasmatico rugoso e vescicole dense limitate da membrana (200-500 nm di diametro), con nuclei cristallini. Questi contengono perforina, una proteina che, come già visto, forma pori nelle membrane plasmatiche delle cellule bersaglio, e i granzimi, che ne causano la successiva morte per apoptosi. Le cellule NK sono attivate per la distruzione di bersagli cellulari da diversi fattori. Possono riconoscere e uccidere cellule ricoperte da anticorpi attraverso un meccanismo chiamato citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCC); possiedono inoltre recettori in grado di inibire l'attività distruttiva delle stesse cellule NK quando riconoscono il MHC di classe I sulle cellule normali. Quando le cellule NK rilevano la perdita o la sottoregolazione degli antigeni MHC di classe I, come avviene in certi casi su cellule neoplastiche o infettate da virus, esse attivano meccanismi apoptotici tramite i quali possono ancora attaccare queste cellule anormali, benché in maniera relativamente non specifica. Per ulteriori approfondimenti, si vedano Vivier et al. (2008) e Chan et al. (2014).

PIASTRINE

Le piastrine, conosciute anche come trombociti, sono dischi ovali o di forma irregolare relativamente piccoli (2-4 μ m) e presenti in grande numero nel sangue circolante (200.000-400.000/ μ L). Nei campioni di sangue appena prelevati, aderiscono velocemente le une alle altre e a tutte le superfici disponibili, a meno che il sangue non venga trattato con citrato o con altre sostanze che riducono la disponibilità di ioni calcio. Le piastrine sono frammenti cellulari privi di nucleo, derivati dai megacariociti midollari. Sono circondate da una membrana plasmatica dotata di uno spesso rivestimento glicoproteico responsabile delle loro proprietà adesive. Sotto la membrana plasmatica, lungo il perimetro della piastrina, si osserva un fascio di 10 microtubuli. I microtubuli sono associati a filamenti di actina, miosina e ad altre proteine implicate nei meccanismi della contrazione cellulare. Il citoplasma contiene anche mitocondri, glicogeno, uno scarso reticolo endoplasmatico liscio, invaginazioni tubulari della membrana plasmatica e tre tipi principali di vescicole rivestite da membrana, denominate granuli α , δ e γ .

I granuli α sono i più grandi con un diametro che può raggiungere i 500 nm; contengono il fattore di crescita di derivazione piastrinica (PDGF), fibrinogeno e altre sostanze. I granuli δ sono più piccoli (fino a 300 nm) e contengono la 5-idrossitriptamina (5-HT, serotonina) endocitata dal plasma. I granuli λ sono i più piccoli (fino a 250 nm) e contengono enzimi lisosomiali.

Le piastrine svolgono un ruolo importante nell'emostasi. In seguito alla lesione di un vaso sanguigno, esse si attivano, estroflettono le loro invaginazioni membranarie formando lamellipodi e filopodi e si aggregano nel sito della lesione, tappando la ferita. Aderiscono le une alle altre (agglutinazione) e ad altri tessuti. L'adesione è una funzione dipendente dallo spesso glicocalice che viene promossa dal rilascio di adenosina difosfato (ADP) e ioni calcio dalle piastrine in risposta alla lesione vascolare. Le sostanze rilasciate dai granuli α , insieme ai fattori rilasciati dai tessuti danneggiati, danno inizio, nel plasma, a una complessa sequenza di reazioni chimiche che porta alla precipitazione di filamenti insolubili di fibrina i quali si intrecciano in un reticolo tridimensionale, il coagulo di fibrina (si veda Fig. 4.1). Più piastrine aderiscono al coagulo inserendo le loro estensioni superficiali, i filopodi, profondamente negli spazi tra i filamenti di fibrina, ai quali si attaccano saldamente. Le piastrine, quindi, si contraggono (retrazione del coagulo) grazie all'interazione actina-miosina nel loro citoplasma: questo meccanismo concentra il coagulo di fibrina e avvicina, tirandoli insieme, i margini della lesione, limitando in questo modo ogni ulteriore perdita di sangue. Dopo la riparazione della parete del vaso, che può essere promossa dall'attività mitogenica del PDGF, il coagulo viene dissolto da enzimi quali la plasmina. Quest'ultima si forma nel plasma grazie agli attivatori del plasminogeno, coadiuvati probabilmente dagli

enzimi lisosomiali derivati dai granuli λ delle piastrine. Le piastrine restano normalmente in circolo per 10 giorni prima di essere rimosse, in larga parte dai macrofagi splenici.

TESSUTI LINFOIDI

I linfociti si localizzano in molte sedi e in particolare, ovviamente, in siti strategici a rischio di infezioni, ad esempio nell'orofaringe. Le principali aree di aggregazione linfocitaria sono classificate come organi linfoidei, primari o secondari, a seconda che siano coinvolti nella generazione *ex novo* di linfociti (organi linfoidei primari, ad es. midollo osseo, timo) o che rappresentino il sito di attivazione dei linfociti maturi dove vengono iniziate le risposte immunitarie (organi linfoidei secondari, ad esempio linfonodi, milza).

Gli organi linfoidei secondari, o periferici, sono siti specializzati dove i linfociti B e T e le cellule presentanti l'antigene si incontrano dando inizio alla risposta immunitaria contro gli antigeni estranei (Malhotra et al. 2013). Questi tessuti secondari comprendono i linfonodi, la milza e il tessuto linfoide associato alle superfici epiteliali (tessuto linfoide associato alla mucosa, MALT), ad esempio le tonsille palatina e rinofaringea, le placche di Peyer nell'intestino tenue e i noduli linfatici nei sistemi respiratorio e urogenitale e nella cute. La microstruttura dei linfonodi e del MALT in generale è descritta nei prossimi paragrafi. I dettagli di tutti gli altri organi e tessuti linfoidei saranno invece descritti nelle appropriate sezioni di anatomia regionale.

I linfociti entrano nei tessuti linfoidei secondari dal sangue, di solito migrando attraverso le pareti di capillari o venule (venule con endotelio alto, HEV [Cap. 6]), e li lasciano attraverso il sistema linfatico. Nella milza, i linfociti entrano ed escono rispettivamente attraverso la zona marginale e il drenaggio venoso. Le cellule presentanti l'antigene (cellule dendritiche) entrano nei tessuti linfoidei attraverso i vasi linfatici e trasportano gli antigeni dai siti periferici dove è in atto l'infezione. In tutti i tessuti linfoidei secondari esistono aree specifiche a prevalente concentrazione di linfociti B o T. Dopo l'attivazione, i linfociti funzionalmente competenti migrano in altri distretti anatomici, dove danno luogo alla risposta immunitaria. Nei siti di infiammazione cronica possono inoltre svilupparsi strutture linfoidei organizzate, dette organi linfoidei terziari (Stranford e Ruddle 2012).

LINFONODI

I linfonodi, piccoli organi linfatici incapsulati, sono siti di presentazione dell'antigene dove i linfociti sono attivati, proliferano e si differenziano,

operazioni che sono facilitate da un complesso traffico di cellule e linfociti che fluiscono attraverso la struttura (Girard et al. 2012). Producono cellule B e T mature stimulate dall'antigene e filtrano particelle, tra cui microbi, dalla linfa grazie all'azione fagocitica di numerosi macrofagi. Il corpo di un giovane adulto normale contiene fino a 450 linfonodi, di cui 60-70 si trovano nelle regioni della testa e del collo, 100 nel torace e ben 250 nel distretto addominopelvico. I linfonodi sono particolarmente numerosi nel collo, nel mediastino, nella parete addominale posteriore, nel mesentere addominale, nella pelvi e nelle regioni prossimali degli arti (linfonodi ascellari e inguinali). Il numero di gran lunga maggiore si trova in vicinanza dei visceri e in particolare nel mesentere.

Struttura microscopica

I linfonodi (Fig. 4.7) sono piccoli organi ovalari o reniformi, lunghi 0,1-2,5 cm, posti lungo il decorso dei vasi linfatici. Ciascun linfonodo presenta generalmente su un lato una leggera indentatura: l'ilo, attraverso il quale entrano ed escono i vasi sanguigni, insieme al vaso linfatico efferente. I molti vasi linfatici afferenti penetrano invece da tutta la superficie esterna perforando la capsula. I linfonodi presentano una zona corticale ricca di cellule e una zona midollare (Fig. 4.8), che contiene una rete di piccolissimi canali linfatici (seni) attraverso i quali la linfa proveniente dai linfatici afferenti viene filtrata per essere poi raccolta, a livello dell'ilo, dal linfatico efferente. La zona corticale è assente in corrispondenza dell'ilo, dove la zona midollare raggiunge la superficie.

La capsula è composta principalmente da fibre collagene, fibre di elastina (specialmente negli strati più profondi) e da alcuni fibroblasti. Trabecole di tessuto connettivo denso si estendono radialmente dalla capsula all'interno del linfonodo, continuandosi con un reticolo di sottili fibrille collagene di tipo III (reticolina), ramificate e interconnesse, a formare nella corticale un reticolo molto fitto, che costituisce l'impalcatura che accoglie vari tipi cellulari, prevalentemente cellule dendritiche, macrofagi e linfociti. Una quantità minore di fibre è presente nei centri germinativi dei follicoli (si veda oltre). La reticolina e la sua matrice proteoglicanica sono prodotte dai fibroblasti associati al reticolo fibroso.

Vascolarizzazione sanguigna e linfatica

I linfonodi presentano numerosi canali attraverso i quali la linfa percorre dopo il suo ingresso dai vasi linfatici afferenti. Il sistema di dotti è costituito da fibre collagene e fibrille associate circondate da cellule reticolari fibroblastiche, formando un reticolo spongiforme che fornisce

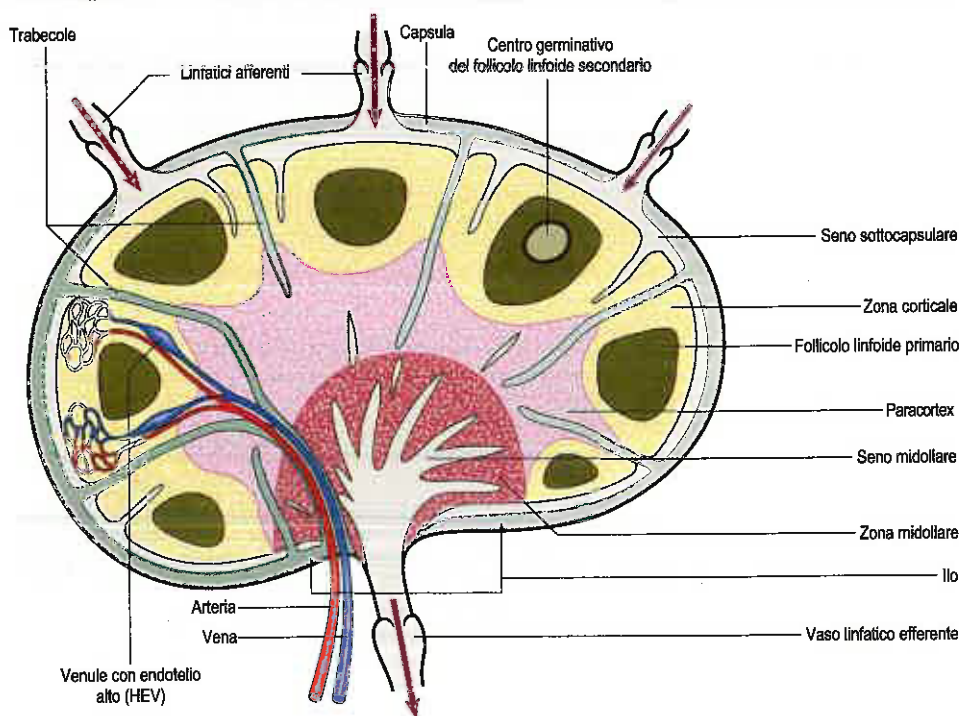


Fig. 4.7 Struttura di un linfonodo.



Fig. 4.8 Un linfonodo (umano): si osservano la zona corticale (C) e midollare (M) e follicoli linfoidei (F), alcuni con centri germinativi (G). Si evidenziano inoltre il seno sottocapsulare (freccia) e i vasi sanguigni midollari (V). La linea scura (in alto, al centro) è una piccola piega nella sezione di tessuto ed è un artefatto. (Per gentile concessione di Peter Helliwell e del defunto Dr. Joseph Mathew, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK.)

non solo gli spazi per i linfociti ma anche un sistema per il trasporto di antigene e molecole di segnale (ad es. le chemochine) che controllano il movimento altamente dinamico e l'interazione tra le cellule del sistema immunitario. Le cellule dendritiche possono raggiungere l'interno dei dotti per captare l'antigene e presentarlo quindi alle cellule immunitarie (Roozendaal et al. 2008).

I vasi linfatici afferenti penetrano in molti punti della capsula periferica, si ramificano formando un fitto plesso intracapsulare e quindi si riversano nel seno sottocapsulare, una cavità disposta alla periferia dell'intera zona corticale tranne che in corrispondenza dell'ilo (si veda Fig. 4.7). Numerosi seni corticali a decorso radiale conducono dal seno sottocapsulare alla zona midollare, dove si immettono nei più ampi seni midollari. Nella regione dell'ilo, questi ultimi confluiscono nel vaso linfatico efferente che drena il linfonodo. Tutti questi canali sono rivestiti da endotelio continuo e sono attraversati da sottili fibre reticolari.

Le arterie e le vene che vascolarizzano i linfonodi passano attraverso l'ilo, e le arterie danno origine a rami principali a decorso rettilineo che attraversano la zona midollare ramificandosi ulteriormente in rami minori. Nella zona corticale, le arterie generano fitte arcate arteriolo-capillari all'interno di numerose anse anastomotiche, continuandosi infine in venule e vene fortemente ramificate. I capillari sono particolarmente abbondanti all'esterno dei follicoli i quali risultano invece meno vascolarizzati. Nella zona paracorticale si trovano venule postcapillari con endotelio alto (HEV) e costituiscono un importante sito di extravasazione per i linfociti che dal sangue migrano nel tessuto linfoide, apparentemente attraversando le labili *tight junction* tra le cellule endoteliali. I letti capillari si infittiscono sensibilmente quando i linfociti si moltiplicano in risposta alla stimolazione antigenica. Le vene lasciano il linfonodo attraverso le trabecole principali e la capsula, e drenano i linfonodi e il tessuto connettivo che li circonda.

Cellule e zone dei linfonodi

Sebbene la maggior parte delle cellule di un linfonodo sia rappresentata da linfociti B e T, la loro distribuzione non è omogenea. Nella zona corticale, le cellule sono fittamente addensate a formare follicoli o noduli linfatici (si veda Fig. 4.8) popolati prevalentemente da cellule B e da cellule dendritiche follicolari (FDC) specializzate (si veda Fig. 4.15). Il numero, il grado di isolamento e le caratteristiche tintoriali dei follicoli variano a seconda del loro stato di stimolazione antigenica. Il follicolo detto primario contiene una popolazione uniforme di piccoli linfociti quiescenti, mentre il follicolo secondario possiede un grande centro germinativo (Fig. 4.9) composto prevalentemente da cellule B

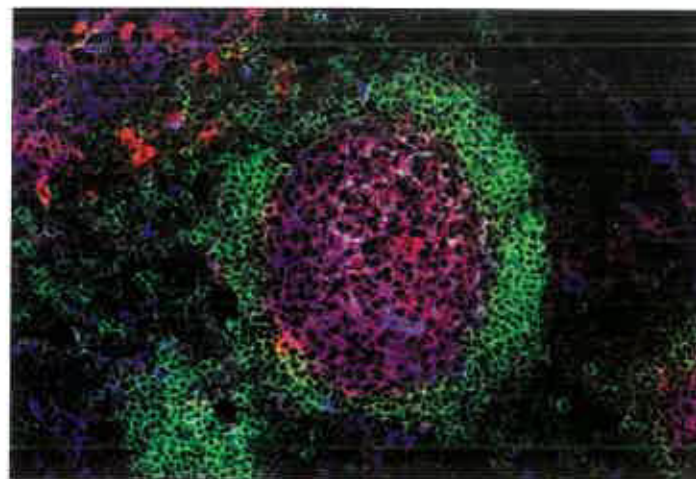


Fig. 4.9 Centro germinativo di un follicolo linfoide di una tonsilla palatina umana, immunomarcato per evidenziare le cellule B CD38-positivo del centro germinativo (rosso), le cellule B vergini IgD-positivo nella zona mantellare (verde) e cellule attivate di varie linee cellulari (blu), positive per il recettore della transferrina (CD71). (Per gentile concessione del Dr. Cécile Chalouni, Ludwig Institute for Cancer Research, Yale University School of Medicine, USA.)

stimolate dall'antigene, le quali appaiono più grandi, meno intensamente colorate, e si dividono più rapidamente rispetto alle cellule poste alla periferia del centro germinativo.

La funzione del centro germinativo è fornire un microambiente che consenta la maturazione dell'affinità della risposta B-cellulare, in modo che, con il progredire della risposta immunitaria, aumenti anche l'affinità ovvero la forza con cui gli anticorpi si legano ai loro antigeni (Shlomchik e Weisel 2012, Victora e Nussenzweig 2012). Nel centro germinativo esistono diverse zone dove questo processo può avvenire. Nella "zona scura" le cellule B (centroblasti) vanno incontro a rapida proliferazione associata a ipermutazione somatica delle loro molecole anticorpali. Successivamente queste cellule si spostano, come centroцити, nella zona chiara dove possono interagire con le FDC che espongono sulla loro superficie l'antigene integro, cioè non processato, in forma di immunocomplessi (Rezk et al. 2013). I centroцити competono per il legame con l'antigene: le cellule che producono l'anticorpo dotato della massima affinità sopravvivono, mentre le altre muoiono. Sono presenti anche cellule T che promuovono la sopravvivenza delle cellule B e inducono lo switch della classe immunoglobulinica. I macrofagi che risiedono nel centro germinativo fagocitano i linfociti apoptotici (ad es. le cellule B che muoiono nel corso del processo di maturazione dell'affinità) e, di conseguenza, il loro citoplasma risulta infarcito di residui fagocitici di natura lipidica e nucleare, che formano inclusioni intracellulari brillanti (da cui il termine macrofagi con corpi tingibili).

La zona mantellare del follicolo (si veda Fig. 4.9) si forma per la rapida crescita del centro germinativo che spinge perifericamente le cellule circostanti; essa è popolata da cellule simili a quelle che si trovano nei follicoli primari, cioè principalmente linfociti B quiescenti con nuclei eterocromatici condensati e poco citoplasma (da cui la forte colorazione basofila di questa regione nelle preparazioni di routine; Fig. 4.10), alcuni linfociti T helper, FDC e macrofagi. Dopo molte divisioni mitotiche, le cellule B selezionate danno vita a piccoli linfociti, alcuni dei quali diventano cellule B della memoria e lasciano il linfonodo per unirsi al pool circolante, mentre altri maturano in plasmacellule anticorpo-secerenti e migrano nella midollare del linfonodo stesso o nei tessuti periferici.

La zona corticale profonda (paracortex o zona paracorticale) è interposta tra i follicoli corticali e la zona midollare ed è popolata prevalentemente da cellule T che non sono organizzate in follicoli. Sono presenti entrambe le sottopopolazioni di cellule T, CD4 e CD8. La zona paracorticale contiene anche cellule dendritiche interdigitate, tra le quali rientrano cellule di Langerhans provenienti dalla cute e da altri epiteli pavimentosi dai quali migrano nei linfonodi drenanti come cellule "a velo" (*veiled cells*) attraverso i linfatici afferenti (si veda Fig. 4.14). Esse hanno la funzione di presentare l'antigene processato alle



Fig. 4.10 Centro germinativo in un follicolo del tessuto linfoide associato alla mucosa (MALT) nella mucosa e nella sottomucosa dell'appendice. In alto si osservano le basi delle ghiandole tubulari dell'epitelio mucosale.

cellule T. La zona paracorticale si espande notevolmente nelle reazioni immunitarie a prevalente risposta T-cellulare, quando le sue cellule sono stimolate a proliferare per distribuirsi ai siti periferici.

Nella zona midollare, gli aggregati linfocitari sono molto meno densi e formano cordoni midollari irregolari e ramificati tra i quali si osservano facilmente le maglie di reticolina. Altre componenti cellulari includono macrofagi, molto più numerosi nella midollare che nella corticale, plasmacellule e alcuni granulociti.

TESSUTO LINFOIDE ASSOCIATO ALLA MUCOSA (MALT)

Nella cute e nelle pareti dei tratti gastrointestinale, respiratorio e urogenitale si trovano grandi quantità di tessuto linfoide non capsulato, denominato complessivamente tessuto linfoide associato alla mucosa (MALT); la maggior parte di esso si trova nell'intestino in forma di tessuto linfoide associato all'intestino (GALT) (Koboziev et al. 2010).

In tutto il corpo, il MALT comprende una popolazione estremamente ampia di linfociti, che riflette le grandi dimensioni del tratto gastrointestinale. Le cellule linfoide si localizzano nella lamina propria e nella sottomucosa organizzandosi in follicoli (o noduli) distinti. Cellule sparse, derivate dai follicoli, si distribuiscono in tutta la lamina propria e alla base dell'epitelio (si vedano Figg. 4.5 e 4.10). Il MALT comprende masse linfatiche macroscopiche quali le tonsille (palatina, rinofaringea, tubarica e linguale) dell'anello linfatico periferico e le placche di Peyer dell'intestino tenue, tutti descritti altrove nel presente volume. La maggior parte del MALT, tuttavia, consiste prevalentemente di aggregati microscopici di tessuto linfoide privi di capsula fibrosa. Come nei linfonodi, le varie popolazioni di linfociti sono supportate meccanicamente da un reticolo di sottili fibre collagene di tipo III (reticolina) prodotto da fibroblasti.

Come nei linfonodi, il MALT presenta centri per l'attivazione e la proliferazione dei linfociti B e T rispettivamente nelle zone follicolare e para-follicolare. I vari tipi di cellule presenti in queste zone, cioè le cellule presentanti l'antigene (cellule dendritiche follicolari e cellule dendritiche interdigerite), i macrofagi e i linfociti T e B, svolgono funzioni simili a quelle delle loro controparti nei linfonodi. La stretta vicinanza dei linfociti del MALT alla superficie epiteliale ne facilita la captazione dei patogeni. Il MALT non possiede vasi linfatici afferenti. I linfociti migrano nel MALT attraversando le HEV e se ne allontanano prevalentemente attraverso i linfatici efferenti, che drenano il liquido interstiziale come linfa; la popolazione linfocitaria del MALT non è fissa. La migrazione dal MALT segue un percorso differente da quello della circolazione periferica principale: dopo l'attivazione da

parte dell'antigene, i linfociti viaggiano attraverso i linfonodi regionali per poi distribuirsi ampiamente lungo le superfici mucosali assicurando l'immunità T e B-cellulare.

Epitelio associato ai follicoli

L'epitelio che ricopre il MALT varia a seconda della localizzazione ed è caratterizzato da cellule coinvolte nella captazione degli antigeni e nel loro trasferimento alle cellule presentanti l'antigene nei tessuti sottostanti; cloni specifici di cellule T e B dei tessuti linfoide locali vengono quindi attivati e amplificati prima della loro uscita attraverso i linfatici. Nell'intestino tenue e nell'intestino crasso, le cellule epiteliali specializzate presentano corti microvilli caratteristici sulla loro superficie luminale e sono conosciute come cellule membranose (M) (Kraehenbuhl e Neutra 2000); l'epitelio associato ai follicoli linfoide nelle tonsille palatine è di tipo pavimentoso composto, costituito da cellule reticolate modificate (si veda pag. 571). La funzione principale dei linfociti B nel MALT è quella di produrre IgA per la secrezione nel lume dei tratti che rivestono (Cerutti et al. 2011).

Molti dei linfociti che migrano tra le cellule nelle regioni basali dell'epitelio (si veda Fig. 4.5) sono quindi cellule T effettrici, citotossiche e helper, già selezionate nei noduli linfatici e impegnate in risposte immunitarie. Cellule simili si ritrovano inoltre sparse nell'intera lamina propria della mucosa, insieme a plasmacellule e a cellule B attivate secernenti IgA.

EMOPOIESI

Dopo la nascita, le cellule del sangue sono formate prevalentemente nel midollo osseo. Altri tessuti, in particolare la milza e il fegato, se la produzione midollare è inadeguata, possono nuovamente sviluppare un'attività emopoietica.

MIDOLLO OSSEO

Il midollo osseo è un tessuto soffice e polposo che si trova nelle cavità midollari di tutte le ossa (Fig. 4.11) e persino all'interno dei canali di Havers più grandi dell'osso lamellare. Il midollo osseo esiste in due

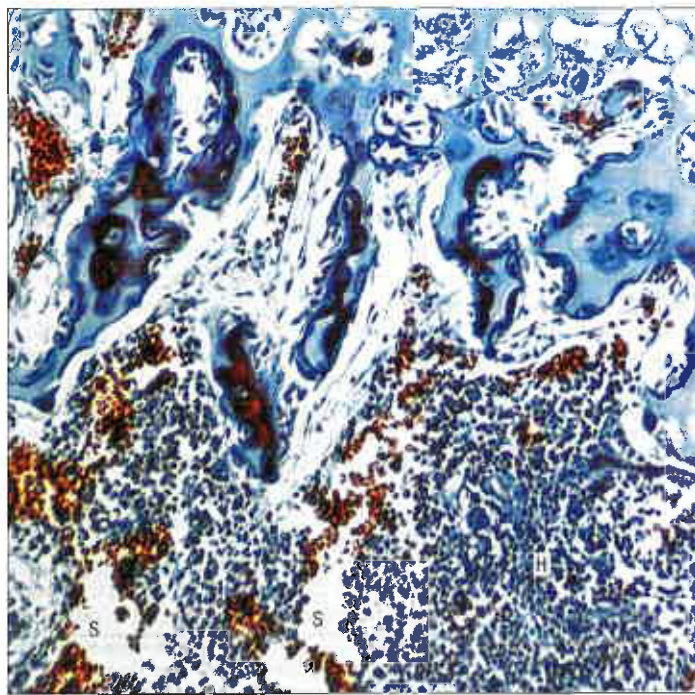


Fig. 4.11 Tessuto emopoietico (H) nella cavità midollare di un osso lungo fetale, interessato da un processo di ossificazione endocondrale (in alto). Isole di cellule emopoietiche nucleate appartenenti a diversi stadi cellulari, strettamente impacchettate, sono separate da grandi sinusoidi vascolari (S) pieni di globuli rossi maturi nella circolazione generale.

forme, midollo giallo e midollo rosso, e la sua composizione varia a seconda dell'età e delle ossa in cui si trova. Negli anziani il midollo delle ossa craniche va incontro a degenerazione e viene per questo chiamato midollo gelatinoso.

Midollo giallo

Il midollo giallo consiste di un'impalcatura di tessuto connettivo che supporta numerosi vasi e cellule, la maggior parte delle quali è rappresentata da adipociti. Al suo interno persiste una piccola popolazione di cellule tipiche del midollo rosso, che può essere riattivata in caso di necessità, quando la richiesta di nuove cellule del sangue diviene sufficientemente intensa.

Midollo rosso

Nel feto e durante i primi anni di vita, il midollo rosso si trova in tutto lo scheletro. All'incirca dopo il quinto anno, il midollo rosso nelle ossa lunghe che rappresenta il tessuto attivamente emopoietico, viene gradualmente sostituito dal midollo giallo. La sostituzione inizia anche prima, ed è generalmente più avanzata nelle ossa più distali. All'età di 20-25 anni, il midollo rosso persiste solo nelle vertebre, nello sterno, nelle coste, nelle clavicole, nelle scapole, nel bacino osseo e nelle ossa craniche e a livello delle epifisi prossimali di femore e omero.

Il midollo rosso è costituito da un reticolo di tessuto connettivo lasso, lo stroma, che supporta gruppi di cellule emopoietiche (isole o cordoni emopoietici), e da una ricca vascolarizzazione caratterizzata principalmente dalla presenza di ampi sinusoidi dotati di pareti sottili (si veda Fig. 4.11). La vascolarizzazione deriva dall'arteria nutritiva dell'osso, che si ramifica nel midollo osseo e termina in arteriole dalle pareti sottili dalle quali si formano i sinusoidi. Questi, a loro volta, drenano in vene dal lume straordinariamente ampio. Nel midollo osseo non ci sono vasi linfatici. Lo stroma contiene quantità variabili di grasso a seconda dell'età, della sede e dello stato ematologico; sono presenti anche piccole quantità di tessuto linfoide. Il midollo consiste dunque di un compartimento vascolare e di un compartimento extravascolare, entrambi racchiusi all'interno di un'impalcatura ossea dalla quale sono separati da un sottile strato di cellule endoteliali.

Stroma

Lo stroma è costituito da un delicato reticolo di sottili fibre collagene di tipo III (reticolina) secrete da cellule specializzate fibroblasto-simili (cellule reticolari) di origine mesenchimale. Quando l'emopoiesi si esaurisce, come avviene nella maggior parte delle ossa degli arti nella vita adulta, queste cellule (e altri elementi strettamente correlati) si dilatano per l'accumulo di goccioline lipidiche, riempiendo il midollo di un tessuto giallo ricco di grassi (midollo giallo). Le cellule stellate dello stroma ricompaiono in caso di successiva richiesta di emopoiesi. Lo stroma contiene anche numerosi macrofagi, adesi alle fibre della matrice extracellulare. Queste cellule fagocitano attivamente i detriti cellulari che si formano nel corso dello sviluppo emopoietico, specialmente i nuclei estrusi dagli eritroblasti, resti di megacariociti e linfociti B che non hanno superato il processo di selezione. Le cellule stromali ricoprono un ruolo di primaria importanza nel controllo del differenziamento, della proliferazione e della maturazione delle cellule emopoietiche.

I sinusoidi midollari sono rivestiti da un singolo strato di cellule endoteliali, le cui superfici basali sono supportate da reticolina. Nonostante gli endotelioцитi siano uniti da *tight junction*, il loro citoplasma è a tratti estremamente sottile e la lamina basale sottostante discontinua. Il passaggio di cellule ematiche neoformate dal compartimento emopoietico al torrente circolatorio sembra avvenire attraverso un processo interattivo che comporta la formazione, da parte dell'endotelio, di aperture temporanee (grandi fenestrazioni) a livello delle aree di citoplasma rarefatto.

Tessuto emopoietico

Cordoni e isole di cellule ematogene consistono di gruppi di cellule ematiche immature in vari stadi di sviluppo. Ciascun raggruppamento focale comprende tipicamente molte linee cellulari differenti e ospita nella sua regione centrale uno o più macrofagi. Questi macrofagi, impegnati nella fagocitosi, sono particolarmente importanti perché trasferiscono il ferro agli eritrociti in maturazione per la sintesi di emoglobi-

na e possono anche avere un ruolo, insieme ad altre cellule stromali, nel regolare il tasso di proliferazione cellulare e la maturazione delle cellule emopoietiche vicine.

LINEE CELLULARI

Cellule staminali emopoietiche

Il midollo osseo dell'adulto contiene un numero estremamente ridotto (0,05% di tutte le cellule emopoietiche) di cellule staminali pluripotenti in grado di autorinnovarsi e di dare origine a tutti i tipi cellulari, linfociti inclusi (Fig. 4.12). Sebbene tali cellule non possano essere identificate morfologicamente nel midollo, è possibile riconoscerle negli aspirati grazie all'espressione di specifici marker proteici di superficie (ad es. CD34). Si ritiene che le cellule staminali emopoietiche occupino nel midollo specifiche nicchie ambientali, associate all'endostio dell'osso trabecolare o all'endotelio sinusoidale, e che il loro microambiente sia determinante per l'omeostasi emopoietica, l'equilibrio tra automantenimento della pluripotenza e differenziamento. Le cellule staminali si possono ritrovare, in quantità molto minore, anche nel sangue periferico, in particolare dopo trattamento con appropriate citochine.

Progenitori cellulari "determinati", progressivamente sempre più indirizzati verso una data linea cellulare, si sviluppano da questi elementi pluripotenti (si veda Laiosa et al. 2006) generando i diversi citotipi che popolano il sangue periferico. I progenitori cellulari determinati sono spesso chiamati unità formanti colonie (CFU) di specifiche linee cellulari: ad esempio, le CFU-GM danno origine, dopo la proliferazione, a granulociti neutrofili, monociti e ad alcuni tipi di cellule dendritiche, mentre le CFU-E generano solo eritrociti. Prima di essere rilasciati nella circolazione generale, tutti i citotipi sono sottoposti a una fase di maturazione nel midollo osseo, che spesso si accompagna a numerosi cambiamenti strutturali. Per alcuni stadi cellulari, ad esempio la serie eritroide, gli stadi finali della maturazione avvengono in circolo, mentre nella linea monocitica questi hanno luogo dopo che le cellule sono migrate nei tessuti periferici, dove si differenziano in macrofagi e in alcuni tipi di cellule dendritiche.

Per generare la serie completa di cellule del sangue, una singola cellula pluripotente può impiegare alcuni mesi. Il progenitore cellulare più tardivo produce più velocemente le cellule mature della particolare linea cellulare per la quale è determinato. Tuttavia, queste cellule sono incapaci di autorinnovarsi, una considerazione di notevole importanza per gli interventi terapeutici di sostituzione del midollo: trapianti di progenitori tardivi non hanno successo in quanto le cellule da essi prodotte, infine, muoiono tutte. La presenza di staminali pluripotenti nel midollo del donatore è quindi essenziale per il successo ed è sufficiente solo il 5% del numero normale di tali cellule per ripopolare il midollo. Dopo un trapianto di midollo, la popolazione dei linfociti T si ricostituisce più lentamente rispetto alle altre linee emopoietiche, a causa della progressiva riduzione delle dimensioni del timo con l'età (involuzione cronica).

All'interno del midollo osseo è presente anche una popolazione di cellule staminali mesenchimali che è in grado di differenziarsi in un gran numero di cellule non emopoietiche. Queste cellule staminali pluripotenti possono essere presenti anche nella circolazione e sono in fase di studio per il loro utilizzo nella riparazione degli organi danneggiati.

Linfociti

I linfociti sono un gruppo eterogeneo di cellule che condivide probabilmente un comune progenitore linfoide ancestrale, distinto dal progenitore mieloidale (si veda Fig. 4.12). Il primo progenitore identificabile è il linfoblasto, che si divide diverse volte dando origine al prolinfocita: entrambe le cellule sono caratterizzate da un alto rapporto nucleo-citoplasmatico. Le cellule B si differenziano nelle loro specifiche sottopopolazioni interamente all'interno del midollo osseo e migrano nei tessuti linfoidei periferici o secondari come cellule B vergini capaci di rispondere all'antigene. Per il loro sviluppo le cellule T richiedono invece il microambiente specializzato del timo: durante la vita fetale, nel primo periodo della vita postnatale e successivamente, in misura sempre minore, per tutta la vita, progenitori cellulari migrano nel timo dove sono sottoposti a un processo di differenziazione e selezione come cellule T, prima di lasciare l'organo e popolare i tessuti linfoidei secondari.

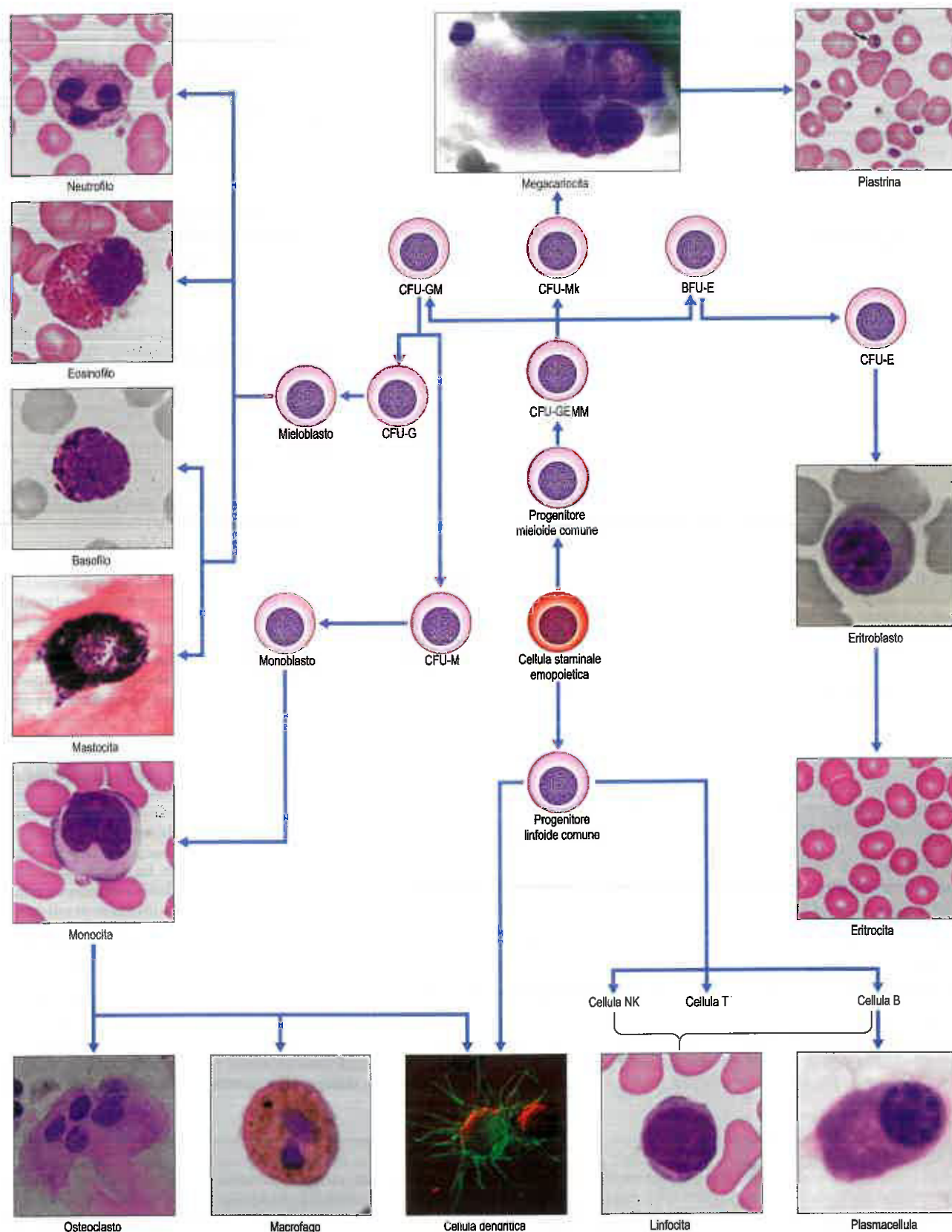


Fig. 4.12 Origini e rapporti degli stipti cellulari di derivazione emopoietica del sistema immunitario. Sono illustrati (ingrandimento variabile) i progenitori selezionati e le cellule mature (tutti umani). La cellula dendritica, coltivata dal sangue periferico, è stata immunomarcata per evidenziare l'HLA-DR e fotografata utilizzando l'ottica di Nomarski. Il megacariocita e l'eritroblasto provengono da uno striscio di midollo osseo, colorato con May-Grunwald Giemsa (MGG); le altre cellule illustrate sono state fotografate da strisci di sangue periferico (colorazione di Wright) e da sezioni di tessuto connettivo (plasmacellula e mastocita), osso (osteoclasto) e tessuto alveolare del polmone (macrofago). Le piastrine (la freccia nel riquadro in alto a destra ne indica una), sono frammenti subcellulari di megacariociti midollari. Si noti che i piccoli linfociti circolanti non possono essere ulteriormente classificati con le sole colorazioni di routine. Per ulteriori spiegazioni sulla struttura cellulare e sulle proprietà tintoriali, insieme alle abbreviazioni, si veda il testo. (Per gentile concessione del Dr. Cécile Chalouni, Ludwig Institute for Cancer Research, Yale University School of Medicine, USA [immagine della cellula dendritica]. Per gentile concessione di Peter Helliwell e del defunto Dr. Joseph Mathew, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK [tutte le altre immagini]).

Sviluppo dei linfociti B

I linfociti B iniziano il loro sviluppo nella regione midollare immediatamente sotto l'osso e con il progredire del differenziamento si spostano in direzione centripeta. Il loro sviluppo comporta il riarrangiamento dei geni per le immunoglobuline (affinché ciascuna cellula B produca recettori dotati di specificità unica per un dato antigene) e la progressiva espressione delle molecole intracellulari e di superficie necessarie per il funzionamento dei linfociti B maturi. Le cellule autoreattive che incontrano il loro antigene *self* nel midollo osseo vengono eliminate. Complessivamente circa il 25% delle cellule B completa con successo questi processi di maturazione e selezione: le cellule che falliscono muoiono per apoptosi e vengono rimosse dai macrofagi. Le cellule stromali del midollo osseo (fibroblasti, cellule adipose e macrofagi) esprimono molecole di superficie e secernono citochine che controllano lo sviluppo dei linfociti B. I linfociti B, maturi ma ancora vergini, lasciano il midollo attraverso i seni centrali; esprimono recettori per l'antigene (immunoglobuline) appartenenti alle classi IgM e IgD. Lo switch verso le classi IgG, IgA e IgE avviene nei siti periferici dopo l'attivazione da parte dell'antigene e in risposta a segnali provenienti dalle cellule T helper.

Sviluppo dei linfociti T (timociti)

I linfociti T si sviluppano all'interno del timo da cellule provenienti dal sangue, derivate da progenitori midollari che entrano nel timo attraverso le HEV a livello della giunzione corticomidollare. Migrano inizialmente verso la regione esterna (sottocapsulare) della cortice timica e quindi, analogamente ai linfociti B nel midollo osseo, si spostano progressivamente verso la midollare con il progredire dello sviluppo. Lo sviluppo dei linfociti T implica il riarrangiamento genico nei loci del recettore delle cellule T (TcR), al fine di produrre recettori con specificità unica per l'antigene su ciascuna cellula; come per le cellule B, vengono gradualmente espresse anche le altre molecole necessarie ai linfociti T maturi per l'espletamento delle loro funzioni. La selezione del repertorio recettoriale è più rigorosa per le cellule T rispetto alle cellule B, a causa del modo in cui le cellule T riconoscono i peptidi derivati dagli antigeni proteici: questi vengono infatti presentati in associazione a specifiche molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) espresse sulle superfici cellulari. I linfociti T CD8 maturi (citotossici) riconoscono l'antigene processato in forma di piccoli frammenti peptidici complessati con molecole polimorfe di MHC di classe I, mentre i linfociti T CD4 (helper/regolatori) riconoscono peptidi associati a molecole MHC di classe II. Poiché il TcR riconosce sia il peptide sia la molecola MHC, la cellula T riconoscerà soltanto i peptidi legati alle proprie varianti (*self*) di MHC; essa non è cioè in grado di "vedere" i peptidi quando questi sono combinati con differenti varianti alleliche di molecole MHC (cioè quelle di altri individui). Questa caratteristica dei linfociti T è nota come riconoscimento "MHC-ristretto" dell'antigene. La selezione delle cellule T nel timo deve assicurare la sopravvivenza dei cloni T in grado di rispondere unicamente ad antigeni estranei legati alle proprie (*self*) classi di molecole MHC. Le cellule incapaci di legarsi alle molecole MHC *self* o che si legano ad autoantigeni sono eliminate per apoptosi (si veda pag. 29); si stima che circa il 95% dei progenitori dei linfociti T vada incontro ad apoptosi in questo modo. Le cellule che esprimono un TcR appropriato e che possiedono adeguate proprietà di legame MHC-ristretto, sopravvivono diventando linfociti T maturi vergini che lasciano il timo e popolano i tessuti periferici.

Le cellule dello stroma timico svolgono un ruolo cruciale nello sviluppo e nella selezione delle cellule T. Le cellule epiteliali della cortice timica esprimono entrambe le classi di MHC e sono uniche per la loro capacità di selezionare cellule T in grado di riconoscere gli MHC *self* (selezione positiva). La delezione di cellule reattive nei confronti di autoantigeni (selezione negativa) è controllata prevalentemente dalle cellule dendritiche del timo, localizzate a livello della giunzione corticomidollare e all'interno della midollare, sebbene anche l'epitelio sia in grado di assolvere questa funzione. I timociti apoptotici sono rimossi dai macrofagi timici. Il ruolo dell'epitelio timico nel differenziamento dei timociti è complesso e si espleta attraverso contatti intercellulari diretti e la secrezione di mediatori solubili come citochine, chemochine, peptidi neuroattivi (ad es. somatostatina) e ormoni timici (ad es. timulina). Anche i fibroblasti e la matrice extracellulare partecipano al processo di differenziazione dei timociti.

Eritrociti

Gli eritrociti e i granulociti appartengono alla linea mieloide. I primi progenitori eritroidi identificabili vanno incontro a una rapida ("esplosiva") espansione mitotica generando un gran numero di cellule figlie, ragione per cui tali progenitori sono stati denominati unità formanti colonie eritroidi o BFU-E (si veda Fig. 4.12). Queste unità danno origine alle CFU-E che, insieme alla loro progenie precoce, sono sensibili all'ormone eritropoietina. Questo ormone, prodotto nel rene, induce l'ulteriore differenziamento lungo la linea eritroide.

Il primo elemento facilmente identificabile della serie eritroide è il proeritroblasto, una cellula di grandi dimensioni (circa 20 μm) con un grosso nucleo eucromatico e un citoplasma moderatamente basofilo. Il proeritroblasto risponde anche all'eritropoietina e, sulla sua membrana plasmatica, contiene piccole quantità di ferritina e una certa quantità di spectrina. I proeritroblasti proliferano generando eritroblasti basofili più piccoli (12-16 μm), ricchi di ribosomi, nei quali ha inizio la sintesi dell'RNA per l'emoglobina. Il citoplasma diviene prima parzialmente e poi totalmente eosinofilo (rispettivamente agli stadi di eritroblasto policromatofilo e ortocromatofilo). Queste cellule hanno un diametro di soli 8-10 μm e contengono una quantità molto ridotta di RNA citoplasmatico. Il nucleo diviene picnotico (denso, raggrinzito e intensamente colorato) e infine viene estruso dalla cellula, lasciando un reticolocita anucleato che entra nei sinusoidi. Il motivo reticolare evidenziato dalla colorazione, visibile utilizzando coloranti speciali, è dovuto all'RNA citoplasmatico residuo che viene perduto entro 24 ore dall'ingresso nel torrente circolatorio. Il numero di reticolociti nel sangue periferico è dunque un buon indicatore della velocità con cui i globuli rossi sono prodotti. L'intero processo di eritropoiesi dura 5-9 giorni.

Granulociti

La formazione dei granulociti implica importanti cambiamenti nella morfologia nucleare e nel contenuto citoplasmatico. Tali processi sono meglio noti nello sviluppo dei neutrofili. Inizialmente, i progenitori mieloidi si trasformano in grandi mieloblasti (10-20 μm) simili nelle dimensioni e nell'aspetto generale ai proeritroblasti. Queste cellule proliferanti possiedono grandi nuclei eucromatici e sono prive di granuli citoplasmatici. Si differenziano in promielociti, leggermente più grandi, nei quali viene sintetizzato il primo gruppo di proteine specifiche, a livello del loro reticolo endoplasmatico rugoso e del complesso di Golgi. Le proteine sono immagazzinate in grossi granuli primari (0,3 μm) non specifici, che sono grandi lisosomi contenenti fosfatasi acida. I granuli secondari di dimensioni inferiori (specifici) si formano nel più piccolo mielocita, che rappresenta l'ultimo stadio proliferativo. Nei mielociti, il nucleo è tipicamente appiattito o leggermente dentellato su un lato.

Nel successivo stadio di metamielocita, le dimensioni cellulari diminuiscono (10-15 μm), il nucleo diventa eterocromatico assumendo una morfologia a ferro di cavallo e la sintesi proteica si arresta quasi del tutto. Con il rilascio del neutrofilo, il nucleo diviene prima fortemente dentellato (nelle forme immature dette *stab* o *band cells*) e successivamente si segmenta fino a un massimo di sei lobi, caratterizzando lo stadio di neutrofilo maturo. L'intero processo impiega in genere 7 giorni per completarsi (3 giorni per la fase di proliferazione e 4 per la maturazione). I neutrofili possono quindi rimanere nel midollo ancora per altri 4 giorni, a seconda della richiesta, prima di essere finalmente rilasciati in circolo.

Gli eosinofili e i basofili passano attraverso una sequenza simile ma i loro nuclei non diventano irregolari come quelli dei neutrofili. Si ritiene che questi due tipi cellulari originino ciascuno da distinte unità formanti colonie, diverse dalle CFU-GM.

Monociti

I monociti si formano nel midollo osseo. Monociti e neutrofili sembrano essere cellule strettamente correlate: insieme ad alcune cellule dendritiche presentanti l'antigene originano da un progenitore comune, l'unità formante colonie di granulociti e macrofagi (CFU-GM). I diversi fattori stimolanti le colonie (CSF) agiscono sul progenitore comune indirizzandone il successivo percorso differenziale. I precursori monocitici passano attraverso lo stadio proliferativo di monoblasto (14 μm) e quindi formano promonociti, cellule leggermente più piccole che cominciano a differenziarsi iniziando a produrre piccoli

SANGUE, TESSUTO LINFOIDE ED EMOPOIESI

lisosomi. Dopo un'ulteriore fase proliferativa, i monociti (fino a 20 μm) sono rilasciati nella circolazione generale. La maggior parte migra nei siti perivascolari ed extravascolari, popolandoli come macrofagi, mentre altri possono dare origine a cellule dendritiche come le cellule di Langerhans.

Piastrine

Le piastrine sono prodotte in modo caratteristico dal distacco di migliaia di frammenti citoplasmatici dalle estremità dei processi dei megacariociti midollari. La prima cellula evidenziabile appartenente a questa linea è il megacarioblasto intensamente basofilo (15-50 μm), seguita dallo stadio di promegacariocita (20-80 μm), in cui inizia la sintesi dei granuli. Infine compare il megacariocita completamente differenziato, una cellula gigante (35-160 μm) con un grande nucleo denso, poliploide e multilobato. Una volta che la differenziazione è iniziata dalle CFU-Meg, il DNA si replica senza citodieresi (endoreduplicazione) e i cromosomi sono ritenuti all'interno di un singolo nucleo poliploide che può contenere fino a 256n cromosomi (dove n rappresenta il complemento aploide dei gameti). Le caratteristiche della linea megacariocitica e i disturbi correlati sono affrontati in Sun et al. (2006).

Il citoplasma contiene fini granulazioni basofile e viene ripartito in propiastre da invaginazioni della membrana plasmatica. Dal punto di vista ultrastrutturale queste appaiono come una rete di profili tubulari che si fondono formando isole di 3-4 μm di diametro. Le singole piastrine sono rilasciate nella circolazione da un lungo e stretto processo citoplasmatico del megacariocita che protrude attraverso un'apertura nell'endotelio sinusoidale.

FAGOCITI E CELLULE PRESENTANTI L'ANTIGENE

I macrofagi e i neutrofili (si veda sopra) sono fagociti specializzati. Alcuni tipi di cellule dendritiche (si veda Fig. 4.12), ad esempio le cellule di Langerhans della cute e di altri epitelii pavimentosi composti, sono cellule presentanti l'antigene (APC) "professionali": captano materiale estraneo per endocitosi e macropinocitosi e sono le sole capaci di attivare efficacemente i linfociti T maturi vergini. I macrofagi possono anche processare e presentare l'antigene ai linfociti, ma sono meno efficienti delle cellule dendritiche; inoltre, hanno un ruolo importante nel braccio effettore dell'immunità, eliminando l'agente infettante per fagocitosi. Il terzo importante citotipo coinvolto nella presentazione dell'antigene e nell'attivazione della cellula T è il linfocita B, che è particolarmente efficiente nel captare l'antigene che si lega alle sue immunoglobuline di superficie (si veda sopra). Le cellule dendritiche follicolari dei linfonodi, del MALT e della milza sono invece capaci di presentare ai linfociti B antigeni non processati: non sono APC classiche in quanto non possono presentare l'antigene alle cellule T helper.

Le APC endocitano l'antigene e lo digeriscono all'interno della cellula degradandolo in frammenti peptidici che sono esposti sulle loro superfici, generalmente in associazione a molecole MHC di classe II. Le molecole MHC di classe II si trovano normalmente solo sulle APC, sebbene molte altre cellule le possano esprimere nel corso di processi infiammatori. Il riconoscimento degli antigeni estranei è mediato da vari recettori sulla superficie delle APC: i recettori per il frammento Fc e per il complemento mediano la fagocitosi di materiali opsonizzati, mentre i PRR (*Pattern Recognition Receptors*) del sistema immunitario innato, come i recettori *Toll-like* e *scavenger*, riconoscono direttamente molecole derivate dal patogeno.

MACROFAGI

Il sistema dei fagociti mononucleati comprende i monociti ematici, dai quali derivano gli altri citotipi, e vari macrofagi tissutali, alcuni dei quali sono conosciuti con denominazioni tessuto-specifiche. Alcuni tipi di cellule dendritiche sono talvolta inclusi nel sistema dei fagociti mononucleati; sebbene questi stipiti cellulari condividano un progenitore ancestrale comune, sembrano costituire un ramo distinto dell'albero familiare. La maggior parte dei monociti e dei macrofagi esprime molecole MHC di classe II.

I macrofagi hanno dimensioni molto variabili (generalmente 15-25 μm) e si localizzano in molti tessuti del corpo, costituendo una famiglia cellulare eterogenea (si veda Gordon e Taylor 2005). Migrano in tutti i tessuti connettivi, nel midollo osseo e in tutti i tessuti linfoidei, e includono i macrofagi alveolari nel polmone e le cellule di Kupffer nei sinusoidi epatici. I macrofagi si aggregano frequentemente nei connettivi sottosierosi della pleura e del peritoneo, dove sono visibili come macule di colore latteo in prossimità di piccoli tronchi linfatici. Si aggregano intorno alle terminazioni delle piccole arteriole (penicillari) della milza distribuendosi anche, in maniera più diffusa, in tutti i cordoni splenici.

Gli osteoclasti dell'osso sono strettamente correlati ai macrofagi: si tratta di cellule sinciziali, derivate dalla fusione di diversi progenitori monocitici (fino a 30) che si differenziano ulteriormente nel tessuto osseo. Le cellule della microglia del sistema nervoso centrale originano da un precursore monocitico embrionale e migrano nel sistema nervoso centrale nel corso del suo sviluppo ma, a differenza dei macrofagi, l'espressione di MHC di classe II è sottoregolata e sono cellule normalmente quiescenti con una ridotta attività fagocitica.

Le caratteristiche strutturali dei macrofagi variano a seconda della loro localizzazione nell'organismo. Tutti i macrofagi mostrano un citoplasma moderatamente basofilo contenente una certa quantità di reticolo endoplasmatico rugoso e liscio, un complesso di Golgi attivo e un grande nucleo eucromatico piuttosto irregolare. Queste caratteristiche indicano un metabolismo attivo: la sintesi degli enzimi lisosomiali continua nelle cellule mature. Tutti i macrofagi contengono un numero variabile di vescicole endocitotiche, lisosomi e grossi vacuoli. La superficie cellulare è irregolare e presenta protrusioni citoplasmatiche (filopodi). Alcuni macrofagi sono cellule altamente mobili, mentre altri tendono a rimanere fissi e sedentari, ad esempio nei seni epatici e linfatici. Nei tessuti connettivi, i macrofagi possono fondersi formando grandi sincizi (cellule giganti) intorno a particelle troppo grandi per essere fagocitate, o quando sono stimolati dalla presenza di particolari organismi infettanti, come nel caso dei *Mycobacterium tuberculosis*.

Dopo l'ingresso nei tessuti attraverso l'endotelio di capillari e vene, i monociti possono andare incontro a un numero limitato di cicli mitotici come macrofagi tissutali prima di morire ed essere sostituiti dal midollo osseo, in genere dopo diverse settimane. Esistono alcune evidenze a supporto dell'ipotesi secondo cui i macrofagi alveolari possono andare incontro a molte più mitosi rispetto agli altri macrofagi.

Fagocitosi

I macrofagi sono responsabili della rimozione di materiale particolato e di microrganismi in molti tessuti e organi. Ingeriscono e uccidono i microrganismi invasivi nei tessuti connettivi, rimuovendo inoltre i detriti prodotti in seguito al danno tissutale. Riconoscono, avviluppano e quindi fagocitano rapidamente le cellule apoptotiche in tutte le situazioni. La fagocitosi di cellule apoptotiche non attiva il fagocita alla presentazione dell'antigene e il processo è quindi immunologicamente silente. Nel polmone, i macrofagi alveolari pattugliano costantemente le superfici respiratorie, dopo esservi migrate dal connettivo polmonare (Fig. 4.13); fagocitano il surfattante, residui cellulari e particelle inalate, tra cui batteri, e molti si ritrovano nell'espettorato (da cui le denominazioni alternative di cellule della polvere o, nelle malattie cardiache, cellule dell'insufficienza cardiaca, piene di eritrociti stravasi). Svolgono simili funzioni *scavenger* anche nelle cavità pleurica e peritoneale. I macrofagi tappezzano le pareti dei seni nei linfonodi, dove filtrano la linfa rimuovendo il materiale particolato che questa può contenere. Nella milza e nel fegato, i macrofagi sono coinvolti nel processo di identificazione, rimozione e distruzione degli eritrociti danneggiati o senescenti; iniziano la degradazione dell'emoglobina riciclando il ferro e gli aminoacidi.

I macrofagi espongono recettori superficiali per il frammento Fc degli anticorpi e per quello della componente C3 del complemento. L'attività fagocitica aumenta notevolmente quando il bersaglio è ricoperto (opsonizzato) da anticorpi o dal complemento, o da entrambi. Avvenuta la fagocitosi, il vacuolo contenente la particella ingerita si fonde con la vescicola endosomiale contenente una grande varietà di enzimi lisosomiali, tra cui molte idrolasi e sistemi ossidativi dotati di rapida azione battericida. Queste attività vengono fortemente potenziate dalla

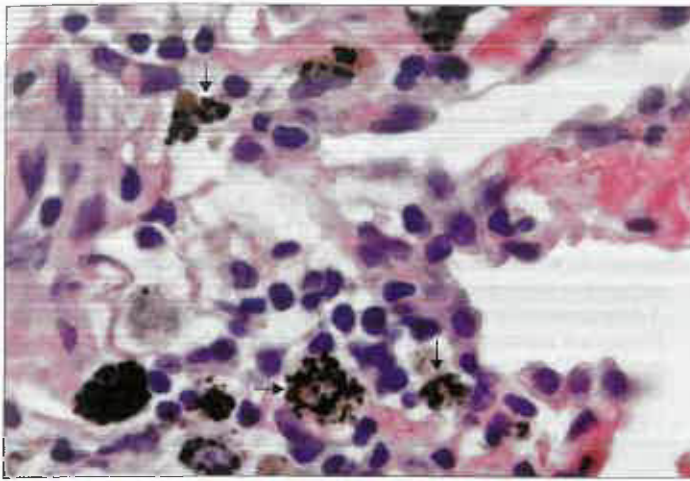


Fig. 4.13 Macrofagi alveolari (cellule della polvere, frecce) contenenti particelle di carbonio, negli alveoli e nei setti interalveolari del polmone umano. (Per gentile concessione di Peter Helliwell e del defunto Dr. Joseph Mathew, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK.)

stimolazione del macrofago (macrofago attivato) da parte di determinate citochine, come IFN- γ , secrete da altre cellule del sistema immunitario e in particolare dai linfociti T.

Lo stretto legame anticorpo-mediato può innescare il rilascio di enzimi lisosomiali sulla superficie dei bersagli cellulari ai quali i macrofagi si legano: questo meccanismo citotossico è utilizzato anche da altre cellule, tra cui i neutrofili e gli eosinofili, in particolare se i bersagli sono troppo grandi per essere fagocitati (ad es. nematodi parassiti).

Attività secrete

I macrofagi attivati possono sintetizzare e secernere varie sostanze bioattive, come la IL-1, che stimola la proliferazione e la maturazione di altri linfociti amplificando notevolmente la reazione del sistema immunitario agli antigeni estranei. Sintetizzano anche TNF- α , in grado di uccidere quantità limitate di cellule neoplastiche. Il TNF- α deprime le attività anaboliche di molte cellule e rappresenta uno dei principali mediatori della cachessia (deperimento) che accompagna tipicamente le malattie neoplastiche in stato avanzato. Tra gli altri prodotti macrofagici rientrano l'attivatore del plasminogeno (che promuove la rimozione del coagulo), vari enzimi lisosomiali, molti fattori del complemento e della coagulazione, e il lisozima (una proteina antibatterica). In certi meccanismi patogenetici, queste sostanze possono essere rilasciate in modo improprio e danneggiare tessuti sani, come avviene ad esempio nell'artrite reumatoide e in varie altre condizioni infiammatorie.

CELLULE DENDRITICHE

Esistono due gruppi distinti di cellule dendritiche: cellule dendritiche mieloidi (conosciute anche come cellule dendritiche classiche) e cellule dendritiche plasmacitoidi (Liu 2001, Merad et al. 2013, Gerlach et al. 2013). Queste cellule possono derivare sia dai progenitori linfoidi comuni sia dai progenitori mieloidi comuni. Entrambi i gruppi di cellule sono coinvolti nei meccanismi di presentazione dell'antigene, ma hanno ruoli funzionali piuttosto diversi nel controllo di entrambi i tipi di immunità, innata e adattativa. Le cellule dendritiche mieloidi sono APC professionali, capaci di processare l'antigene e di presentarlo ai linfociti T, incluse le cellule T vergini. Sono presenti come cellule dendritiche immature nell'epidermide (Fig. 4.14) e in altri epitelii pavimentosi composti, ad esempio nella mucosa orale (cellule di Langerhans), nel derma e nella maggior parte degli altri tessuti (cellule dendritiche interstiziali), dove sono impegnate nell'immunosorveglianza. Le cellule dendritiche immature hanno la funzione di captare l'antigene. Rispondono a segnali chemotattici, ad esempio alle difensine rilasciate dalle cellule epiteliali dell'intestino tenue, ed esprimono sulle loro superfici recettori PRR (ad es. recettori Toll-like). Il legame delle molecole PAMP (Pathogen-Associated Molecular Patterns) di derivazione batterica (ad es. carboidrati, lipopolisaccaridi o DNA) con questi

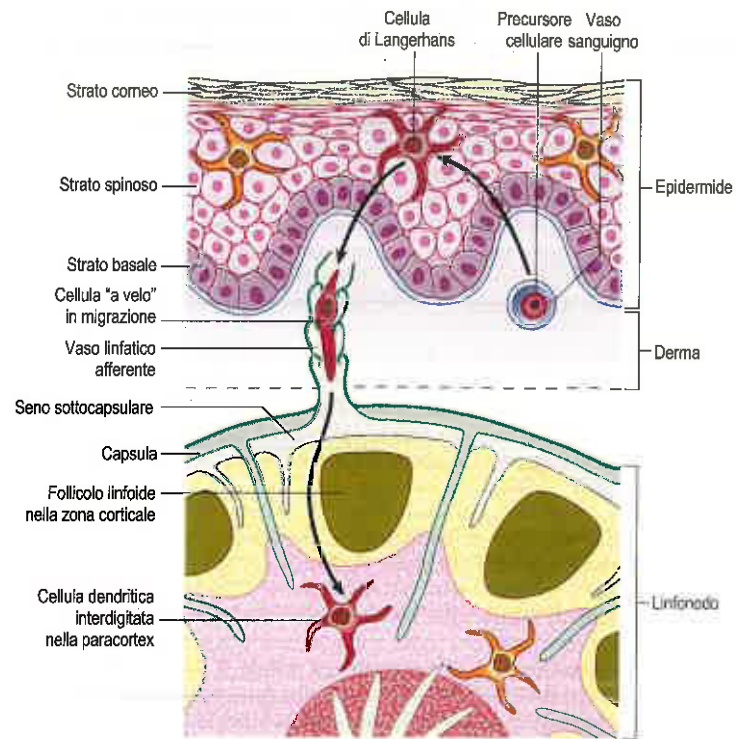


Fig. 4.14 Cellule dendritiche nella cute e nei tessuti linfoidi. Sono illustrati i loro percorsi migratori: da precursori ematici di derivazione midollare a cellule dendritiche immature (cellule di Langerhans) nella cute, passando quindi nei vasi linfatici afferenti come cellule "a velo" e raggiungendo infine i linfonodi dove divengono cellule dendritiche interdigitate. I vari stadi maturativi in sequenza (frecce) sono illustrati in rosso.

recettori stimola le cellule dendritiche ad attivarsi e migrare, attraverso i linfatici, in direzione dei tessuti linfoidi secondari dove possono presentare l'antigene alle cellule T. Possono inoltre essere attivate dal riconoscimento di molecole DAMP (Damage-Associated Molecular Pattern), come ATP, DNA, proteine da shock termico e HMGB1 (High Mobility Group Box 1) rilasciate da cellule danneggiate o necrotiche. Le cellule dendritiche mature sono conosciute come cellule "a velo" quando si trovano nei vasi linfatici afferenti e nei seni sottocapsulari dei linfonodi, e come cellule dendritiche interdigitate all'interno del tessuto linfoidale vero e proprio. La loro funzione nel tessuto linfoidale secondario è di presentare l'antigene processato ai linfociti T iniziando e stimolando in questo modo la risposta immunitaria. Per una rassegna delle ricerche sulla funzione delle cellule dendritiche, si veda Colonna et al. (2006).

Cellule di Langerhans

Le cellule di Langerhans (si veda Fig. 4.14) sono uno dei tipi di cellule dendritiche immature meglio studiati (si veda Berger et al. 2006, Chopin e Nutt 2014). Sono presenti in tutta l'epidermide, dove sono state descritte per la prima volta, ma sono identificabili molto più chiaramente nello strato spinoso. Presentano un nucleo irregolare e un citoplasma chiaro e contengono caratteristiche vescicole membranarie allungate (granuli di Birbeck). Le cellule di Langerhans endocitano e processano gli antigeni, maturando da cellule che captano l'antigene a cellule presentanti l'antigene, che esprimono elevati livelli di molecole MHC di classe I, di molecole costimolatorie e di molecole di adesione. Esse migrano nei linfonodi dove attivano i linfociti T.

Cellule dendritiche interdigitate

Le cellule dendritiche immature si trovano in tutto il corpo e anche nel sangue periferico, dove svolgono funzioni di immunosorveglianza e di processazione dell'antigene. Le cellule dendritiche mature si trovano nelle aree ricche di cellule T del tessuto linfoidale secondario (aree paracorticali dei linfonodi, aree interfollicolari del MALT, guaine periarteriolarie della polpa bianca della milza), dove sono conosciute come cellule dendritiche interdigitate. All'interno dei tessuti linfoidi secondari, sono coin-

volte nella presentazione ai linfociti T degli antigeni associati a molecole MHC di classe I (cellule T CD8) o II (cellule T CD4). I linfociti T vergini possono rispondere agli antigeni solo se presentati da queste cellule dendritiche. Le cellule T sono stimulate non solo dal riconoscimento da parte del TcR del complesso antigene-MHC, ma anche dall'interazione con molecole costimolatorie espresse sulle cellule dendritiche e da varie citochine prodotte dagli stessi linfociti T. Queste citochine, oltre a concorrere all'attivazione della cellula T, possono anche indirizzare il tipo di risposta T-cellulare (Th1 o Th2). Gli appropriati cloni di cellule T così attivati proliferano e vengono preparati allo svolgimento delle loro funzioni immunologiche. Dopo questa iniziale stimolazione, le cellule T possono essere stimulate da qualsiasi APC, inclusi macrofagi e linfociti B.

Cellule dendritiche follicolari

Le cellule dendritiche follicolari (FDC; Fig. 4.15) sono una popolazione di cellule non migranti che risiede nei follicoli dei tessuti linfoidei secondari, dove attraggono i linfociti B e interagiscono con essi. Diversamente da altre cellule dendritiche, le FDC non hanno origine emopoietica ma derivano probabilmente da cellule stromali del tessuto linfoide; sono incapaci di endocitare e processare l'antigene e non esprimono molecole MHC di classe II. Tuttavia, i recettori per il frammento Fc e per il complemento (CD21 e CD35) sulle FDC consentono a queste cellule di legare sulla loro superficie immunocomplessi e di presentarli successivamente, come antigeni non processati, alle cellule B dei centri germinativi. Le interazioni tra cellule B, linfociti T helper CD4 e cellule dendritiche follicolari nei centri germinativi sono importanti nella selezione di cellule B ad alta affinità e per la loro maturazione in plasmacellule o in linfociti B della memoria (Liu 2001).

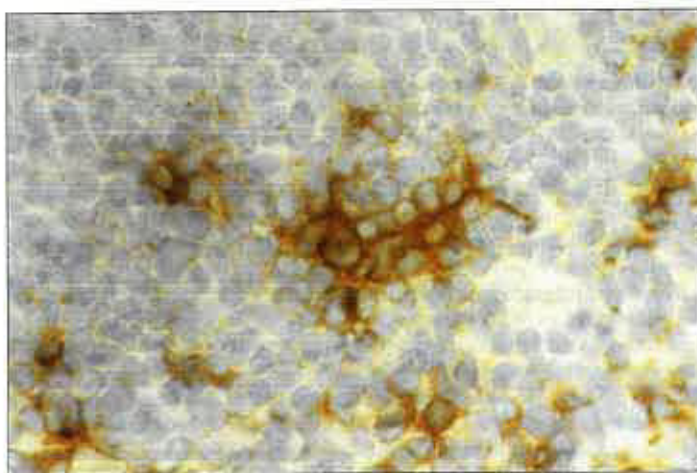


Fig. 4.15 Cellule dendritiche follicolari (marrone) in un centro germinativo di una tonsilla palatina umana (marcate con immunoperoxidasi). (Per gentile concessione del Dr. Marta Perry, UMDS, London.)

Bibliografia

- Girard JP, Moussion C, Förster R 2012 HEVs, lymphatics and homeostatic immune cell trafficking in lymph nodes. *Nat Rev Immunol* 12:762–73.
A discussion of how the movement of immune cells into, through and out of the lymph node is controlled.
- Kaplan MJ, Radic M 2012 Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. *J Immunol* 189:2689–95.
A summary of our current understanding of how NETs operate.
- Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C et al 2001 Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature* 409:198–201.
A demonstration that CD163, which is expressed at the cell surface of macrophages, is a scavenger receptor for haemoglobin and haptoglobin-bound haemoglobin. This provides insight into a molecular mechanism of iron recycling by macrophages.
- Liu Y-J 2001 Dendritic cell subsets and lineages, and their functions in innate and adaptive immunity. *Cell* 106:259–62.
A review of current research and a re-evaluation of the lineage of and functional relationships between different dendritic cell types.
- Male D, Brostoff J, Roth DB et al 2012 Immunology, 8th ed. London: Elsevier, Mosby.
An explanation of the scientific principles of clinical immunology, integrated with histology, pathology and clinical examples.
- Malhotra D, Fletcher AL, Turley SJ 2013 Stromal and hematopoietic cells in secondary lymphoid organs: partners in immunity. *Immunol Rev* 251:160–76.
The role of stromal cells in the 'architecture' of secondary lymphoid organs, as well as the control and regulation of dendritic cells and lymphocytes, and the delivery of antigen to the right site.
- Mankelaw TJ, Satchwell TJ, Burton NM 2012 Refined views of multi-protein complexes in the erythrocyte membrane. *Blood Cells Mol Dis* 49:1–10.
A summary of recent models of how protein components of the red cell membrane interact to give the membrane its required properties.
- Merad M, Sathe P, Helft J et al 2013 The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting. *Annu Rev Immunol* 31:563–604.
A summary of recent data that has changed our understanding of how dendritic cells subsets arise and function.
- Murphy K 2011 Janeway's Immunobiology, 8th ed. New York: Garland Science.
The unifying principles of structure and function of the immune system in health and disease.
- Psychogios N, Hau DD, Peng J et al 2011 The human serum metabolome. *PLoS ONE* 6:e16957.
An analysis of more than 4000 serum components and their concentrations in health and disease.
- Victora GD, Nussenzweig MC 2012 Germinal centers. *Annu Rev Immunol* 30:429–57.
A comprehensive review of germinal centres, integrating recent findings on the role of cellular dynamics in affinity maturation.

Il sistema muscoloscheletrico è formato da tessuti connettivi specializzati dello scheletro osteoarticolare e da muscoli scheletrici che agiscono tramite le articolazioni. Tutte le cellule specializzate del sistema muscoloscheletrico (osso, cartilagine, muscoli, tendini) sono membri della famiglia del tessuto connettivo e derivano dalle cellule mesenchimali staminali.

CARTILAGINE

La cartilagine è il tessuto precursore fetale nello sviluppo di molte ossa. Nello scheletro adulto persiste in quasi tutte le articolazioni tra le ossa e nelle strutture che devono essere deformabili ma resistenti, come ad esempio le vie respiratorie.

STRUTTURA MICROSCOPICA DELLA CARTILAGINE

La cartilagine è un tessuto connettivo flessibile che può sopportare carichi, ricoperto da un pericondrio fibroso tranne sulle superfici di contatto con l'osso e su quelle rivolte alle cavità articolari sinoviali. È capace di rapida crescita interstiziale e apposizionale nei tessuti giovani e in via di sviluppo. Si possono distinguere tre tipi di cartilagine (cartilagine ialina, fibrocartilagine bianca e cartilagine elastica gialla) sulla base della composizione e della struttura delle loro matrici extracellulari, ma molti caratteri delle cellule e della matrice sono comuni a tutti e tre i tipi, e saranno considerati per primi.

Matrice extracellulare

La matrice extracellulare è costituita da collagene e, in alcuni casi, da fibre elastiche incluse in un gel di proteoglicani altamente idratato (Fig. 5.1). Le grandi molecole di proteoglicani hanno numerose catene laterali di glicosaminoglicani (GAG), carboidrati con notevoli proprietà idrofile. Le cariche negative in eccesso sulla superficie dei GAG attraggono fortemente le molecole polarizzate di acqua, determinando il rigonfiamento della cartilagine imbibita fino ai limiti consentiti dalla tensione dell'impalcatura di collagene e dal carico esterno. In questo modo la cartilagine sviluppa un turgore sotto pressione che le consente di distribuire uniformemente il carico sull'osso subcondrale, quasi come un letto ad acqua. In pratica l'acqua è trattenuta dai proteoglicani che, a loro volta, sono mantenuti nella loro sede dall'impalcatura di collagene. Altri costituenti della cartilagine comprendono sali in soluzione, proteine diverse dal collagene e glicoproteine.

I collageni sono descritti a pagina 42. La maggior parte dei tessuti fibrosi contiene collagene di tipo I, che forma grandi fibre con una sinuosa struttura "ondulata"; tuttavia, questo tipo di collagene si trova solo nella cartilagine degli strati più esterni del pericondrio e nella fibrocartilagine bianca. Più tipico della cartilagine è il collagene di tipo II, che forma fibrille molto sottili, disperse tra le molecole di proteoglicani in modo da non aggregarsi tra loro a formare fibre più spesse. Le fibrille collagene di tipo II hanno sovente un diametro inferiore a 50 nm e sono troppo piccole per essere visibili al microscopio ottico. Il microscopio elettronico evidenzia che esse presentano un caratteristico bandeggio trasversale (periodicità 65 nm) e sono intrecciate a formare un reticolo tridimensionale. Il reticolo varia nei diversi tipi di collagene e con l'età. La lunghezza delle fibrille e delle fibre collagene della cartilagine non è nota, ma anche fibrille relativamente corte possono rinforzare la matrice extracellulare interagendo fisicamente e chimicamente tra loro e con gli altri costituenti della matrice stessa tra cui i proteoglicani (Hukins e Aspdén 1985). Ciò riflette il significato del termine collagene, ovvero "che crea adesione".

Il collagene di tipo II si trova solo nella notocorda, nel nucleo polposo del disco intervertebrale, nel corpo vitreo dell'occhio e nello stroma primario della cornea.

I proteoglicani della cartilagine sono simili a quelli presenti nel tessuto connettivo generale non specializzato. Le più comuni catene laterali di GAG sono il condroitinsolfato e il cheratansolfato. La molecola di proteoglicano più comune, l'aggrecano, forma grandi aggregati molecolari con altri proteoglicani e con l'acido ialuronico o ialuronano (si veda Fig. 5.1).

Cellule della cartilagine

Le cellule della cartilagine sono condroblasti e condrociti. I condroblasti sono cellule che si dividono attivamente, spesso di forma appiattita e irregolare. Abbondano nei tessuti in accrescimento, nei quali sintetizzano la matrice extracellulare (Fig. 5.2). Piccole proiezioni originanti dalla membrana cellulare (Fig. 5.3) possono formare *gap junction* con

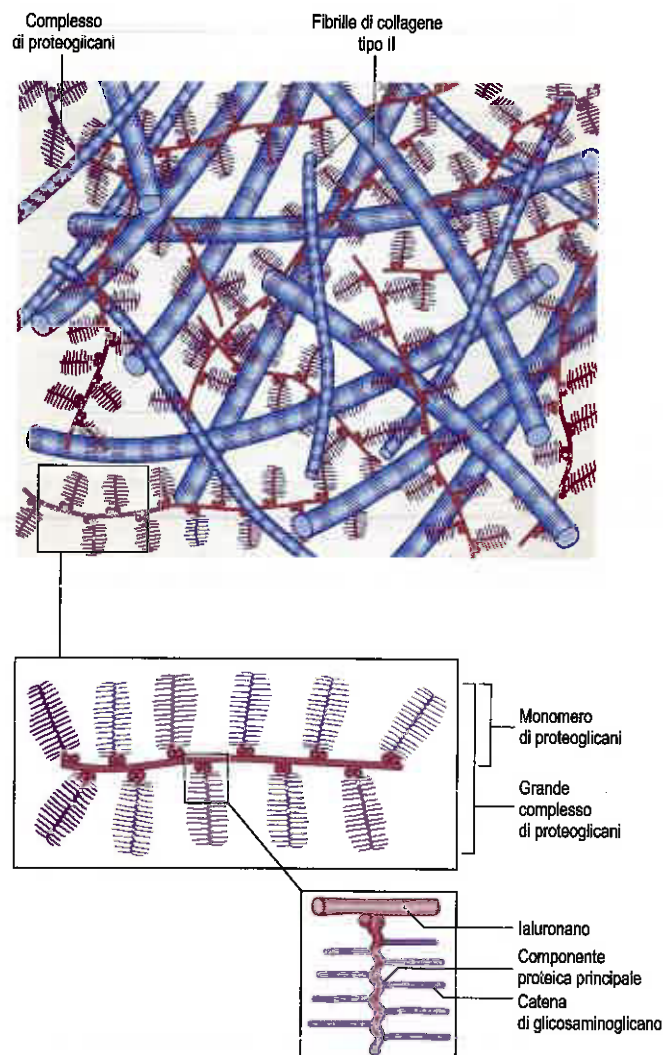


Fig. 5.1 Organizzazione ultrastrutturale della matrice della cartilagine ialina. Sono riprodotti i voluminosi complessi di proteoglicani e le fibre collagene di tipo II (a bandeggiatura trasversale e di vari diametri). I complessi di proteoglicani si legano alla superficie di queste fibre attraverso le loro catene laterali monomeriche e le connettono tra di loro. Nell'ingrandimento è illustrata la disposizione del glicosaminoglicano e degli assi proteici del monomero di proteoglicano.

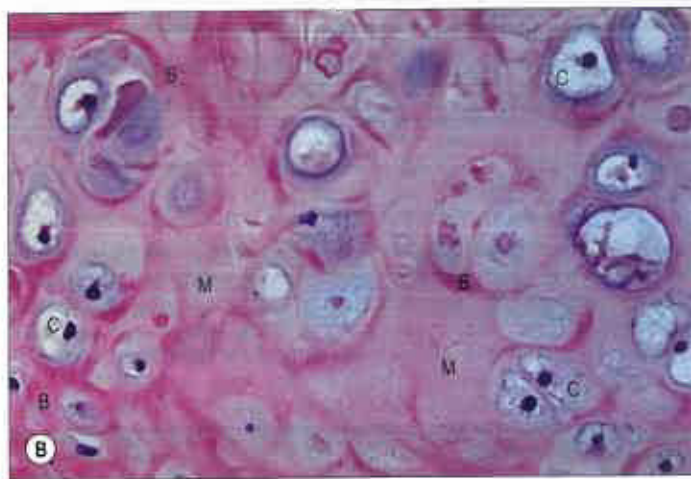
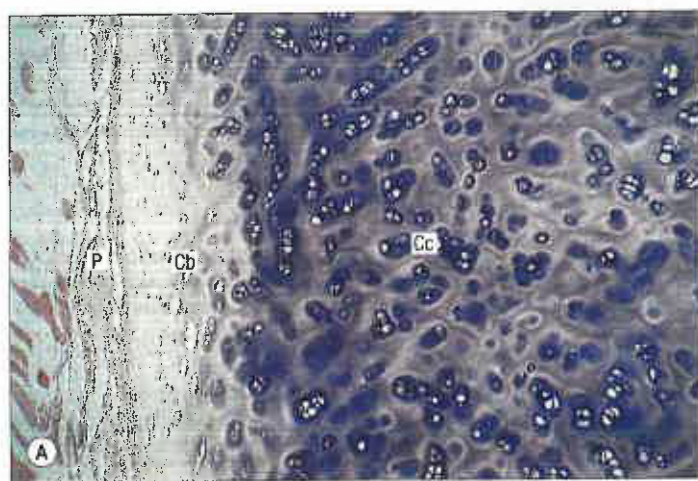


Fig. 5.2 Sezioni di cartilagine ialina. **A.** Immagine a piccolo ingrandimento di una costa umana, che mostra il pericondrio (P), condroblasti giovani (Cb) immersi nella matrice interterritoriale scarsamente colorata e condrociti maturi (Cc) immersi nella matrice interterritoriale basofila (al centro e a destra). **B.** Immagine a maggiore ingrandimento di cartilagine ialina nella parete bronchiale umana, che mostra gruppi isogeni di condrociti (C). Si notino le zone più intensamente basofile (B) (ricche di proteoglicani acidi) intorno ai gruppi cellulari con matrice più vecchia e pallida (M) tra i gruppi. (B. Per gentile concessione di Peter Hewlitt e del Dr. Joseph Mathew, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK.)

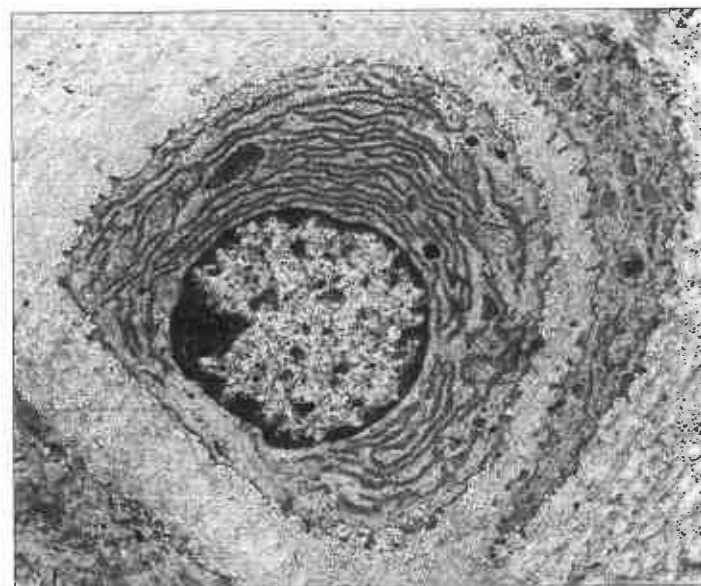


Fig. 5.3 Microfotografia elettronica di condroblasti della cartilagine di un condilo del femore di coniglio. La cellula al centro ha un nucleo euromatico attivo con un vistoso nucleolo, e il suo citoplasma contiene numerose cisterne concentriche del reticolo endoplasmatico rugoso, mitocondri sparsi, lisosomi e accumuli di glicogeno. La membrana plasmatica si estroflette in numerosi brevi filopodi che si aggettano nella matrice circostante. Quest'ultima mostra un delicato reticolo di fibrille collagene all'interno di una sostanza interfibrillare finemente granulosa. Non è presente la lacuna pericellulare; la matrice separa il condroblasto centrale dal citoplasma di due condroblasti adiacenti (a sinistra, e il profilo a mezzaluna). (Per gentile concessione di Susan Smith, Department of Anatomy, GKT School of Medicine, London.)

cellule adiacenti (Bruehlmann et al. 2002), ma queste giunzioni si possono perdere quando l'accrescimento determina una maggiore separazione cellulare. I condroblasti, maturando e perdendo la capacità di dividersi, evolvono in condrociti, che sono più grandi e meno attivi dal punto di vista metabolico. Queste cellule ovali formano popolazioni disperse che supportano l'estesa matrice della cartilagine dell'adulto. Il nome "condrocita" è impiegato comunemente, come in questa sede, per indicare tutte le cellule della cartilagine incluse nell'ampia matrice. Di norma, i condrociti si trovano in stretto contatto con la loro densa matrice (si veda Fig. 5.3); tuttavia, artefatti dei preparati tissutali possono dare, nelle sezioni istologiche, l'impressione di uno spazio vuoto o "lacuna" che circonda una cellula o un gruppo di cellule. Uno o più

condrociti possono formare un condrone, che comprende le cellule e la loro matrice pericellulare (si veda Fig. 5.2B), circondate da una rete protettiva di collagene (Roberts et al. 1991, Youn et al. 2006).

I condrociti sintetizzano e secernono tutti i principali componenti della matrice cartilaginea, e la loro ultrastruttura è quella tipica delle cellule che sintetizzano e secernono attivamente proteine. Il loro nucleo è rotondo od ovale, euromatico, e possiede uno o più nucleoli. Il citoplasma contiene un reticolo endoplasmatico rugoso, vescicole di trasporto e apparati di Golgi, molti mitocondri e numerosi lisosomi, insieme a numerosi granuli di glicogeno, filamenti intermedi (vimentina) e granuli di pigmento. Quando queste cellule maturano allo stadio di condrocita relativamente inattivo, il nucleo diventa eterocromatico, i nucleoli diventano più piccoli, e l'apparato preposto alla sintesi proteica si riduce notevolmente; le cellule possono anche accumulare ampie goccioline lipidiche.

Il collagene è sintetizzato a livello del reticolo endoplasmatico rugoso così come avviene nei fibroblasti. Le catene polipeptidiche sono assemblate in triple eliche e viene aggiunto qualche carboidrato. Dopo il trasporto nell'apparato di Golgi, dove avviene un'ulteriore glicosilazione, le risultanti molecole di procollagene sono secrete nello spazio extracellulare. Qui i telopeptidi sono escissi dalle estremità, formando così molecole di tropocollagene, e si verifica l'assemblaggio finale in fibrille collagene. Anche gli assi proteici dei proteoglicani complessi sono sintetizzati nel reticolo endoplasmatico rugoso, dove ha inizio l'aggiunta delle catene di GAG; il processo viene completato nell'apparato di Golgi. L'acido ialuronico, privo della componente proteica, è sintetizzato da enzimi situati sulla superficie del condrocita; non viene modificato dopo la sintesi, e viene rilasciato direttamente nella matrice, senza passare per il reticolo endoplasmatico.

Il turnover della matrice è molto più lento nella cartilagine che in altri tessuti metabolicamente più attivi. Il turnover del collagene è particolarmente lento, esponendolo al lento processo di glicosilazione non enzimatica che rende il tessuto giallo, rigido e facilmente lesionabile (DeGroot et al. 2004). Il ricambio dei proteoglicani è più rapido rispetto al collagene, con un tempo di turnover stimato di 5 anni nell'uomo adulto.

La cartilagine è spesso descritta come avascolare. Certamente, la capacità della matrice di deformarsi sotto carico rende difficoltosa la persistenza dei vasi ematici nel tessuto oltre la prima infanzia, ma una limitata vascolarizzazione è spesso rilevabile sulla superficie della cartilagine dalla quale si può avere una rivascularizzazione del tessuto dopo lesioni o degenerazioni. Il trasporto di metaboliti alle cellule della cartilagine avviene soprattutto tramite un processo di diffusione lungo un gradiente di concentrazione dalla superficie cartilaginea, sebbene vi siano circostanze in cui possa contribuire il "pompaggio" di fluidi per effetto di variazioni del carico meccanico. Il trasporto di metaboliti limitato notevolmente la densità cellulare e la velocità del metabolismo nell'adulto, e ciò a sua volta riduce lo spessore della cartilagine a pochi millimetri (Junger et al. 2009). Le cellule cartilaginee poste a maggiore

distanza da un vaso nutritizio non sopravvivono, e la matrice che le circonda diviene tipicamente calcifica. Nelle cartilagini più grandi e durante il rapido accrescimento di alcune cartilagini fetali, canali cartilaginei vascolari penetrano nel tessuto a intervalli, costituendo un'ulteriore fonte di nutrienti. In alcuni casi questi canali sono strutture temporanee, mentre in altri perdurano tutta la vita.

Cartilagine ialina

La cartilagine ialina (vitrea), ha un aspetto omogeneo, opalescente, talora azzurrognolo. È compatta e liscia al tatto e presenta una notevole deformabilità. Le dimensioni, la forma e la disposizione delle cellule variano in base alla sede e all'età. I condrociti sono appiattiti vicino alla superficie del pericondrio e rotondeggianti o con angoli smussi più in profondità nel tessuto (si veda Fig. 5.2A). Frequentemente, gruppi di due o più cellule formano un nido (gruppo cellulare isogeno) circondato da un reticolo di fini fibrille collagene (si veda Fig. 5.2B). Nell'ambito di questo condrone, le cellule figlie di un unico condroblasto si dispongono sovente in linea retta. La matrice pericellulare più vicina alle cellule è tipicamente priva di fibrille collagene, ma è ricca di proteoglicani che presentano colorazione basofila e metacromatica. La matrice interterritoriale più distante e più vecchia, appare più pallida ed è formata prevalentemente da collagene di tipo II (75% del peso secco) e proteoglicani (22%).

Dopo l'adolescenza, la cartilagine ialina può calcificare come parte del normale processo di sviluppo delle ossa, o come evento degenerativo legato all'età. Nella cartilagine costale la matrice tende a presentare una striatura fibrosa, in particolare nella vecchiaia, quando diminuisce il numero di cellule. La struttura microscopica del processo xifoideo e delle cartilagini del naso, della laringe e della trachea (a eccezione dell'epiglottide e delle cartilagini corniculate che sono elastiche) somiglia a quella delle cartilagini costali. La cartilagine ialina è il prototipo, ma varia con l'età e la sede in misura maggiore rispetto sia alla cartilagine elastica sia a quella fibrosa. La sua capacità di rigenerazione in seguito a un danno è scarsa.

La cartilagine articolare, che copre le superfici delle articolazioni sinoviali, è una cartilagine ialina specializzata priva di pericondrio (Fig. 5.4). La membrana sinoviale si sovrappone e quindi si fonde con la sua



Fig. 5.4 Cartilagine articolare umana dalla regione anteriore del condilo femorale laterale di giovane donna adulta. Ricostruzione digitale tridimensionale ottenuta da immagini a fluorescenza di sezioni tissutali in serie, colorate con eosina-Y e arancio di acridina. Vengono mostrati la superficie articolare (in alto), la cartilagine articolare e l'osso subcondrale (in basso). Si notino i cambiamenti nella dimensione e nella distribuzione spaziale dei condrociti articolari lungo lo spessore della cartilagine. (Per gentile concessione del Prof. L. Sah, del Dr. Won C Bae, del Dr. Kyle D Jadin, del Dr. Benjamin L Wong, del Dr. Kelvin W Li e di Barbara L Schumacher, Department of Bioengineering and Whitaker Institute of Biomedical Engineering, University of California, San Diego.)

struttura circonferenzialmente (si veda Fig. 5.32). Lo spessore della cartilagine articolare varia da 1 a 7 mm (in genere 2 mm) nelle diverse articolazioni, e si riduce dalla mezza età alla vecchiaia. Lo spessore non aumenta in risposta all'aumento del carico meccanico, almeno negli adulti, sebbene la composizione e la rigidità della matrice possano adattarsi in qualche misura (Gahunia e Pritzker 2012). Le regioni centrali tendono a essere più spesse sulle superfici ossee convesse, e più sottili sulle superfici concave.

La cartilagine articolare rappresenta uno strato estremamente liscio, solido eppure deformabile, che aumenta l'area di contatto tra le ossa e riduce, pertanto, lo stress dovuto al contatto (si veda Fig. 5.61). Le ondulazioni microscopiche sulla superficie della cartilagine contribuiscono a trattenere il liquido sinoviale tra i capi ossei articolari (si veda Fig. 5.60) e consentono la lubrificazione da parte del sottile strato liquido per ridurre la frizione e il consumo. La cartilagine articolare è in genere troppo sottile e rigida per poter attutire bene le sollecitazioni, sebbene questa funzione possa essere significativa là dove vi sono più superfici ricoperte da cartilagini, come a livello del carpo e del tarso.

La cartilagine articolare dell'adulto presenta una regionalizzazione strutturale definita dalla sua rete di fini fibrille collagene di tipo II (Fig. 5.5). Immerse nella zona calcificata profonda, le fibrille si dirigono verticalmente attraverso la zona radiale verso la superficie della cartilagine, dove si riorientano parallelamente alla superficie nella zona tangenziale. Queste arcate di collagene possono essere visualizzate tramite il microscopio a contrasto di fase (Thambyah e Broom 2007) ma probabilmente ciascuna arcata rappresenta diverse fibrille distinte, anziché una fibra singola. Il loro orientamento tridimensionale può essere rilevato perforando in più punti la superficie della cartilagine con un ago; ciò crea una serie di crepe allungate sulla superficie che possono essere colorate con inchiostro di china. La disposizione lineare delle crepe che si ottiene (Meacham et al. 1974), evidenzia le direzioni predominanti dei fasci di collagene nella zona tangenziale della cartilagine, che possono essere correlate alle linee interne di tensione generate durante il movimento articolare.

Ciascuna zona della cartilagine articolare (si veda Fig. 5.5) ha una determinata morfologia cellulare e una specifica composizione della matrice. La zona tangenziale (o superficiale) presenta cellule relativamente piccole, allungate e orientate parallelamente alla superficie. (Le proprietà della superficie articolare sono descritte oltre, nel paragrafo "Articolazioni sinoviali".) Più in profondità nella zona tangenziale, le fibrille collagene aumentano di spessore e diventano più dense, confondendosi gradualmente con la zona di transizione (o intermedia). Qui i condrociti sono grandi e arrotondati e sono circondati da fibrille

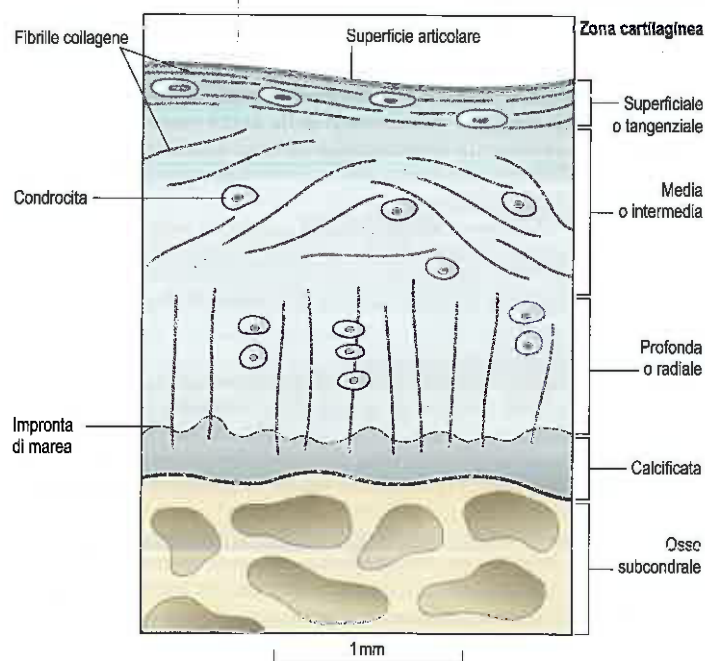


Fig. 5.5 La cartilagine articolare non è omogenea: le varie zone differiscono per dimensioni e forma delle cellule e per l'orientamento del reticolo di fibrille collagene.

collagene orientate in senso obliquo in modo variabile. Ancora più in profondità, nella zona radiale, le cellule sono spesso disposte in colonne verticali, disperse tra le fibrille collagene verticali. La matrice di questa zona contiene collagene di tipo IX e XI, oltre al collagene di tipo II. Una banda ondulata, nota come linea di demarcazione, rappresenta l'inizio della zona più profonda, la zona della cartilagine calcificata, che ha proprietà meccaniche intermedie tra la cartilagine e l'osso. Questa zona calcificata è inserita nell'osso subcondrale per mezzo di fini creste e interdigitazioni volte a prevenire movimenti di taglio (scivolamento) tra cartilagine e osso. Con l'età, la cartilagine articolare si assottiglia in seguito all'avanzamento verso l'alto della linea di demarcazione e alla graduale sostituzione della cartilagine calcificata da parte del tessuto osseo.

Le cellule della cartilagine articolare sono capaci di dividersi ma la mitosi si osserva raramente nel tessuto adulto e i danni alla cartilagine non vengono riparati. Le cellule superficiali vengono perse progressivamente dalle normali superfici articolari giovani, per essere sostituite da cellule degli strati più profondi. Le riduzioni dovute all'età del numero e dell'attività delle cellule e i cambiamenti biochimici della matrice extracellulare, influiscono particolarmente sulla zona superficiale della cartilagine articolare, aumentando il rischio di disfunzione meccanica e di osteoartrite (Lotz e Loeser 2012).

Le cartilagini articolari traggono i nutrienti per diffusione dai vasi della membrana sinoviale, dal liquido sinoviale e dai vasi sanguigni subcondrali di una cavità midollare adiacente, da cui alcuni capillari possono penetrare e, occasionalmente, attraversare la cartilagine calcificata. Il contributo fornito da queste fonti è incerto e può variare con l'età. Le piccole molecole attraversano liberamente la cartilagine articolare con un coefficiente di diffusione che è circa la metà di quello in soluzione acquosa. Le molecole più grosse hanno coefficienti di diffusione inversamente proporzionali alla loro dimensione molecolare. La permeabilità della cartilagine alle grosse molecole è influenzata notevolmente da variazioni del contenuto di GAG e, quindi, di acqua: un aumento pari a tre volte dei GAG, ad esempio, determina un aumento del coefficiente di diffusione di cento volte.

Anche le placche di crescita cartilaginea (si veda oltre) sono composte da cartilagine ialina e vi sono somiglianze tra i dischi di accrescimento attivo e la cartilagine articolare in accrescimento sulle epifisi delle ossa lunghe. In entrambi i casi i condrociti vanno incontro a una sequenza di divisioni cellulari e a ipertrofia (con le cellule che formano colonne), seguite da morte cellulare e ossificazione in seguito all'invasione da parte di osteoblasti.

Fibrocartilagine

La fibrocartilagine è un tessuto denso, biancastro, con una netta trama fibrosa. Essa forma i dischi intervertebrali del rachide e i menischi delle ginocchia, nonché strutture più piccole come la glenoide e le labbra acetabolari, e il rivestimento delle docce ossee di inserzione dei tendini. Rappresenta un materiale versatile e resistente che associa una considerevole resistenza alla trazione alla capacità di resistere ad alte forze di compressione e di distribuirle uniformemente sull'osso sottostante (Adams et al. 2013). Dal punto di vista istologico, la fibrocartilagine è intermedia tra i tessuti connettivi densi, come tendini e legamenti, e la cartilagine ialina. In alcune strutture come i dischi intervertebrali, la composizione della matrice e i tipi cellulari variano da una sede all'altra, e ciò riflette variazioni delle proprietà meccaniche.

Le regioni della fibrocartilagine sottoposte prevalentemente a forze di tensione, sono formate da grandi fibre ondulate di collagene di tipo I immerse in un gel idratato di proteoglicani. Le cellule sono arrotondate nel tessuto giovane (Fig. 5.6), ma diventano allungate e simili a fibroblasti con l'età. Possono essere collegate tra loro tramite *gap junction* (Bruehlmann et al. 2002). Le regioni sottoposte prevalentemente a forze di compressione appaiono più omogenee, contengono un'elevata percentuale di fini fibrille collagene di tipo II in un abbondante gel di proteoglicani, e presentano cellule arrotondate simili a condrociti. La fibrocartilagine, pertanto, potrebbe essere considerata come un misto di due tipi di tessuto piuttosto che come un tipo distinto di cartilagine. Tuttavia, nessun altro tessuto associa percentuali elevate di proteoglicani con collagene di tipo I, e ciò suggerisce che la fibrocartilagine possa essere considerata come un tipo distinto di tessuto connettivo.

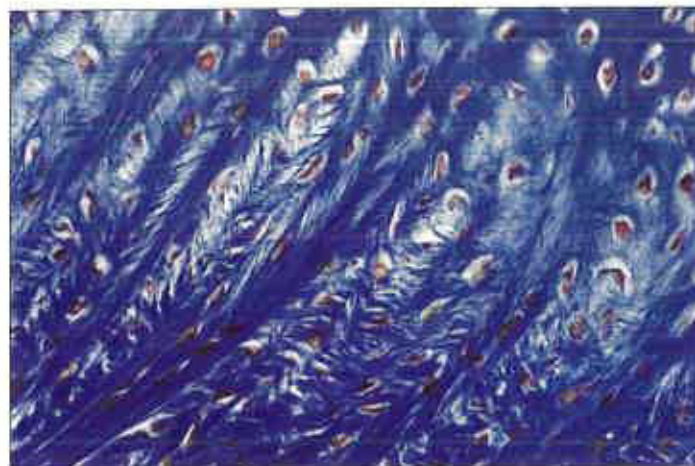


Fig. 5.6 Fibrocartilagine bianca di un disco intervertebrale proveniente da un feto umano in stadio avanzato. I fibroblasti si trovano tra grosse fibre collagene di tipo I (blu) provenienti dall'*anulus fibrosus*. Tripla colorazione di Mallory.

Le superfici articolari delle ossa che ossificano in membrane mesenchimali (ad es. parte squamosa del temporale, mandibola e clavicola) sono coperte di cartilagine fibrosa. Gli strati più profondi, adiacenti all'osso subcondrale, somigliano alle regioni calcificate della zona radiale della cartilagine articolare ialina. La zona superficiale contiene fasci di grosse fibre collagene addensate a decorso parallelo, inframmezzate a fibroblasti di un tipico tessuto connettivo denso e scarsa sostanza fondamentale. I fasci di fibre in strati adiacenti si alternano in direzione, come nella cornea. Gli strati superficiali sono separati da quelli profondi da una zona di transizione con fasci irregolari di collagene grossolano e fibroblasti attivi. I fibroblasti sono probabilmente coinvolti nella produzione di proteoglicani e collagene e costituiscono, forse, anche la zona germinativa della cartilagine più profonda. Il diametro e il tipo di fibre possono variare nelle diverse sedi in base al carico funzionale.

Cartilagine elastica

La cartilagine elastica si trova nell'orecchio esterno, nelle cartilagini corniculate, nell'epiglottide e nell'apice delle aritenoidi. Come la cartilagine ialina, essa contiene condrociti tipici, singoli o in piccoli gruppi, circondati da una matrice ricca di fibrille collagene di tipo II. Tuttavia, la matrice interterritoriale più distante è pervasa da fibre elastiche gialle molto sottili (Fig. 5.7) che contengono la proteina elastina la quale non presenta una struttura a banda periodica al microscopio ottico (come nel caso delle fibrille collagene). Una struttura è

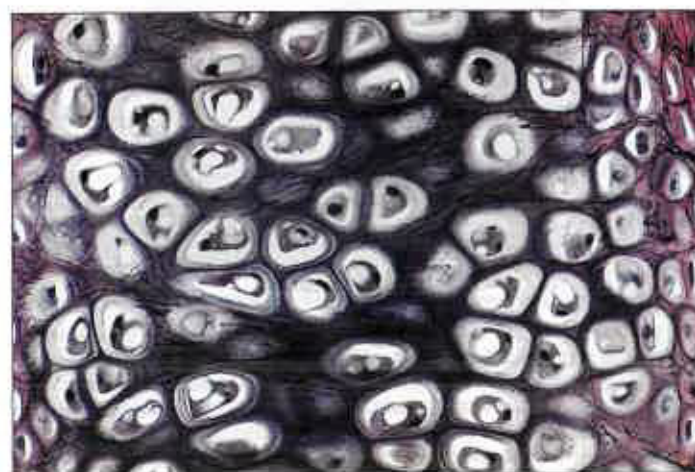


Fig. 5.7 Cartilagine elastica, colorata per mostrare le fibre di elastina (blu nero). Condroblasti e condrociti più grandi risultano inclusi nella matrice, che contiene anche fibre collagene di tipo II.

definita "elastica" se riprende la propria forma originale quando si rilascia dopo essere stata sotto carico; le fibre elastiche (e la cartilagine) hanno la proprietà peculiare di poter far ciò anche dopo essere state sottoposte a deformazioni superiori al 15%, che potrebbero danneggiare le fibre collagene. Questa caratteristica è denominata ritorno elastico. Nella maggior parte delle sedi in cui è presente, la cartilagine elastica ha funzione vibratoria, come la produzione di onde sonore nella laringe, o la loro ricezione e trasmissione nell'orecchio. La cartilagine elastica è resistente alla degenerazione, e la sua limitata capacità rigenerativa in seguito a un danno traumatico si può osservare nella riparazione irregolare dell'orecchio esterno in alcuni atleti che praticano sport da contatto.

SVILUPPO E ACCRESCIMENTO DELLA CARTILAGINE

La cartilagine normalmente si forma nel mesenchima embrionale. Le cellule mesenchimali proliferano e sono fittamente stipate generando ammassi la cui forma prefigura quella della futura cartilagine. Esse divengono anche rotondeggianti, con evidenti nuclei sferici od ovali e con un basso rapporto nucleocitoplasmatico. Ogni cellula si differenzia in un condroblasto quando produce un alone di matrice basofila, composta da una delicata rete di sottili fibrille collagene di tipo II, collagene di tipo IX e dalla componente proteica dei proteoglicani. In alcune sedi, la continua secrezione di matrice separa le cellule, costituendo una tipica cartilagine ialina. In altre sedi, molte cellule diventano fibroblasti; la sintesi del collagene predomina e l'attività condroblastica è limitata solo a gruppi isolati o a file di cellule che si circondano di densi fasci di fibre collagene per formare fibrocartilagine bianca. In altre sedi ancora, la matrice della primitiva cartilagine cellulare è permeata dapprima da fibre ossitalaniche anastomizzate e, successivamente, da fibre di elastina. In tutti i casi, la cartilagine in via di sviluppo è rivestita da mesenchima denso che si differenzia in pericondrio bilaminare. Le cellule dello strato più esterno diventano fibroblasti e secernono una matrice densa ricca di collagene rivestita esternamente da mesenchima vascolare. Le cellule dello strato più interno contengono condroblasti o precondroblasti differenziati, ma prevalentemente in fase di riposo.

La cartilagine cresce per effetto di meccanismi interstiziali e apposizionali. L'accrescimento interstiziale è il risultato di mitosi continue dei condroblasti primitivi all'interno della massa tissutale e si verifica ovviamente solo nella cartilagine giovane, dove la plasticità della matrice permette una continua espansione. Quando un condroblasto si divide, le sue cellule figlie occupano temporaneamente lo stesso condrone. Essi sono presto separati da un esile setto di matrice secreta, il quale si ispessisce e separa ulteriormente le cellule figlie. L'ulteriore divisione conduce alla formazione di gruppi isogeni. L'accrescimento apposizionale è il risultato di una continua proliferazione delle cellule che formano lo strato condrogenico profondo del pericondrio. I condroblasti neoformati secernono matrice intorno a loro stessi, creando lacune superficiali sotto il pericondrio. Questo processo continuo determina il formarsi di nuove superfici, mentre le cellule intrappolate partecipano alla crescita interstiziale. Si ritiene che l'accrescimento apposizionale sia prevalente nelle cartilagini mature, mentre la crescita interstiziale debba continuare per lungo tempo nella cartilagine dei dischi di accrescimento. Si conosce relativamente poco dei fattori che determinano la forma complessiva delle strutture cartilaginee.

OSSEO

L'osso è un tessuto connettivo forte e rigido, evolutosi per rendere possibile una rapida locomozione sulla terraferma. La sua robustezza fornisce supporto e protezione al corpo, mentre la sua rigidità gli consente di creare superfici articolari opportunamente conformate che non si alterano sotto carico, assicurando che le potenti contrazioni muscolari si traducano in movimenti rapidi degli arti piuttosto che in distorsione delle ossa. Diversamente dalla cartilagine, l'osso è un tessuto notevolmente vascolarizzato con un'elevata densità cellulare; l'intensa cellularità gli consente di adattarsi alle diverse necessità meccaniche e di rigenerarsi in seguito alle lesioni.

STRUTTURA MACROSCOPICA DELL'OSSEO

Macroscopicamente, l'osso nel vivente è bianco. La sua architettura può essere densa come l'avorio (osso compatto), oppure perforata da ampie cavità (osso trabecolare, spugnoso o spongioso), dove l'elemento osseo è ridotto a una rete di sbarrette e lamine note complessivamente come trabecole (Figg. 5.8 e 5.9). In genere, l'osso compatto è limitato allo strato più esterno o corticale delle ossa mature, dove è importante per determinare la loro robustezza e per fornire superfici articolari rigide. Lo spessore e l'architettura della corticale variano tra le diverse ossa e nello stesso osso e, generalmente, si riducono negli adulti con l'età. L'osso trabecolare fornisce un supporto alla corticale mantenendo minimo il peso. La presenza di un grande canale midollare centrale nelle ossa lunghe è anche utile per ridurre il peso. Gli spazi all'interno delle ossa rappresentano una sede idonea e sicura per il posizionamento dei tessuti emopoietico e adiposo. L'osso costituisce una riserva di calcio metabolizzabile (il 99% del calcio corporeo si trova nello scheletro osseo) e di fosfato, che è sotto il controllo di ormoni e citochine.

La proporzione tra osso compatto e spugnoso varia notevolmente tra le diverse ossa e nello stesso osso. In genere, una corticale spessa è necessaria per conferire resistenza alla curvatura, ad esempio nella diafisi media di un osso lungo (si veda Fig. 5.20). L'osso trabecolare conferisce resistenza alla compressione e pertanto abbonda nelle epifisi delle ossa lunghe e nei corpi vertebrali del rachide. Nelle ossa piatte come le costole, la parte interna è uniformemente spugnosa e l'osso compatto forma la superficie. Le cavità interne sono solitamente riempite da midollo osseo, rosso emopoietico o giallo adiposo, secondo l'età e la sede. Tuttavia, in alcune ossa del cranio, in particolare nel processo mastoideo dell'osso temporale, nei seni paranasali dell'osso frontale, nella mascella, nell'osso sfenoide e nell'etmoide, molte delle cavità interne sono piene di aria, ovvero sono pneumatiche.

Le ossa non variano soltanto per quanto riguarda la loro forma primaria, ma anche per quanto riguarda dettagli minori di superficie, o caratteristiche secondarie, che compaiono principalmente nella vita postnatale. La maggior parte delle ossa mostra caratteristiche come protuberanze e depressioni (fosse), aree levigate e creste rugose. Alcune superfici articolari sono chiamate fosse (ad es. la fossa glenoidea), le depressioni allungate sono dette docce o solchi (ad es. il solco bicipitale dell'omero); un'intaccatura è definita incisione e una vera e propria lacuna è chiamata iato. Un'ampia sporgenza è chiamata processo o, se è allungata e sottile o appuntita, spina. Un processo incurvato è un uncino o corno (ad es. gli uncini pterigoidei dello sfenoide e i corni dell'osso ioide). Una sporgenza arrotondata è definita tuberosità o tubercolo e, occasionalmente, trocantere. Rilievi allungati sono detti creste, o linee se sono meno accentuati; le creste sono più larghe e presentano margini di confine o labbra. Un epicondilo è una sporgenza vicino a un condilo e, solitamente, funge da punto di inserzione del tendine comune di un gruppo

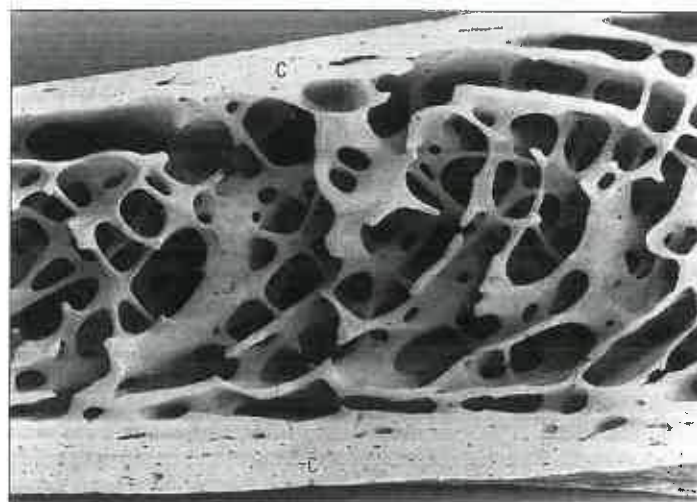


Fig. 5.8 Sezione verticale due centimetri sotto il bordo anterosuperiore della cresta iliaca (femmina, 42 anni). L'osso spugnoso è costituito da lamine ricurve e pilastri. A questo ingrandimento i canali degli osteoni (di Havers) sono visibili solo nelle due cortici.

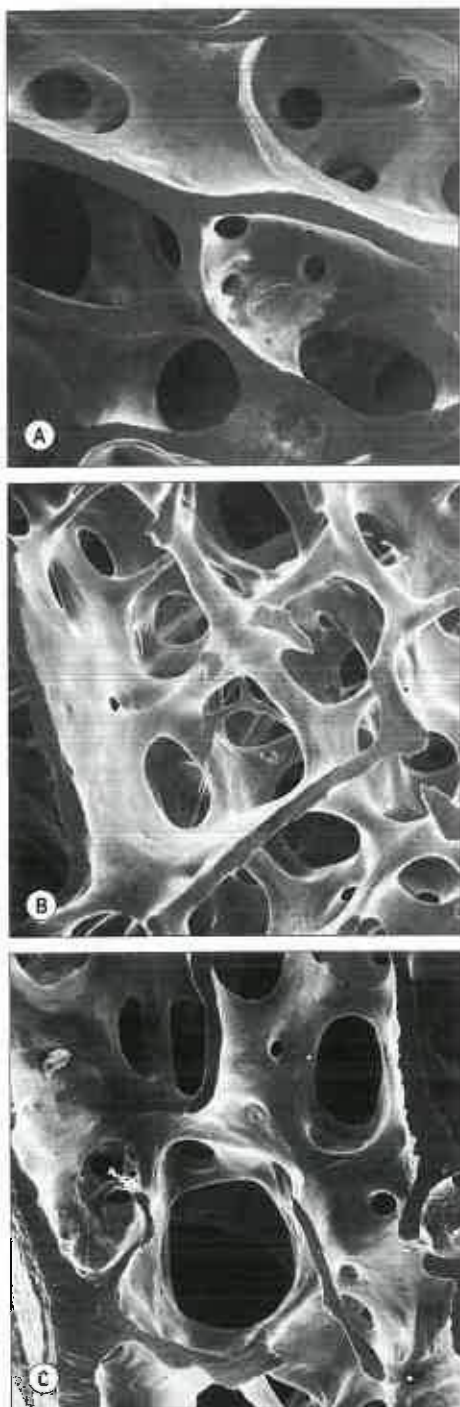


Fig. 5.9 Osso trabecolare in varie sedi della porzione prossimale dello stesso femore umano. Tutti i campi sono mostrati nella stessa scala. **A.** Parte sottocapitata del collo. **B.** Grande trocantere. **C.** Bordo della superficie articolare della testa. Si noti l'ampia variazione dello spessore, dell'orientamento e della spaziatura delle trabecole. (Fotografie originali da Whitehouse WJ, Dyson ED 1974. Scanning electron microscope studies of trabecular bone in the proximal end of the human femur. *J Anat* 118: 417-414, per gentile concessione di Blackwell Publishing.)

po di muscoli superficiali o del legamento collaterale dell'articolazione adiacente. I termini protuberanza, prominenzza, eminenza e torus sono utilizzati meno frequentemente e solo per determinate proiezioni ossee. Le estremità prossimali espanse di molte ossa lunghe sono spesso denominate "teste" o capi (ad es. omero, femore, radio). Un foro nell'osso è detto forame e diventa un canale quando è esteso in lunghezza. I fori di dimensioni maggiori possono essere chiamati aperture o, se coperti in gran parte da tessuto connettivo, finestre. Le fenditure presenti in un osso o comprese tra più ossa sono definite fessure. Una lamina è una

sottile placca; le lamine più estese possono essere denominate squame (ad es. la squama del temporale). Ampie aree di molte ossa sono prive di elementi caratteristici e spesso lisce come le superfici articolari, da cui differiscono in quanto sono caratterizzate da fori vascolari visibili.

In genere, i tendini sono inseriti su superfici ossee ruvide. Ovunque qualche aggregazione di collagene in un muscolo raggiunga l'osso, le irregolarità della superficie corrispondono per forma ed estensione alle caratteristiche delle fibre tendinee. Queste aree particolari sono quasi sempre rilevate rispetto alla superficie generale, come se si trattasse di un'ossificazione estesa nei fasci di collagene proveniente dal periostio. Non è chiaro come siano indotti questi caratteri secondari delle ossa, ma essi possono dipendere dalla continua incorporazione di nuove fibre collagene nell'osso, probabilmente necessarie per un adattamento funzionale più fine. Vi sono evidenze secondo cui la loro prominenzza può essere correlata alla forza dei muscoli implicati e che si accentui con il passare degli anni come se la trazione di muscoli e legamenti esercitasse un effetto cumulativo su un'area ristretta. Questi elementi superficiali riproducono la forma delle strutture di tessuto connettivo inserite, ad esempio un tendine vero e proprio, un tendine o un setto intramuscolare, aponeurosi, o fibre tendinee che mediano quella che, altrimenti, sarebbe un'inserzione diretta di un muscolo. Questi elementi possono essere faccette, creste, noduli, aree rugose o complessi misti; forniscono accurate indicazioni dei punti di giunzione dell'osso con muscoli, tendini, legamenti o capsule articolari.

Le fibre muscolari non si inseriscono direttamente sul periostio delle ossa. La trasmissione della forza avviene tramite il tessuto connettivo che avvolge (epimisio) o permea (perimisio ed endomisio) tutti i muscoli. Queste due modalità di inserzione dei muscoli, che rappresentano gli estremi di un'ampia varietà intermedia, differiscono per la densità delle fibre collagene interposte tra muscolo e osso. Dove il collagene appare chiaramente concentrato, sulla superficie ossea appaiono evidenti segni. Al contrario, le molteplici giunzioni microscopiche di tessuto connettivo per il legame diretto su di un'area più ampia, non modificano l'osso in modo ben visibile, per cui esso appare liscio alla semplice osservazione e al tatto.

Molte ossa si articolano con quelle vicine ad esse tramite giunture sinoviali. Le superfici articolari piccole sono denominate faccette o fovee; le superfici più grandi, a forma di cerniera, sono dette condili; una troclea è un'area incavata simile a una puleggia. Le superfici articolari sono lisce e coperte di cartilagine articolare, e ciò significa che esse sono prive dei forami vascolari caratteristici delle superfici della maggior parte delle altre ossa.

STRUTTURA MICROSCOPICA DELL'OSSO

L'osso contiene una matrice extracellulare mineralizzata di collagene la quale circonda una varietà di cellule specializzate che comprendono osteoblasti, osteociti e osteoclasti. Periostio, endostio e midollo osseo sono tessuti strettamente associati. Dapprima saranno descritti singolarmente tutti questi componenti, quindi sarà considerata la loro organizzazione complessiva.

Matrice organica ossea

Circa il 10-20% della massa ossea è rappresentata da acqua. Una percentuale significativa (30-40%) del peso secco rimanente è formata dalla componente organica della matrice extracellulare. Circa il 30% di questa matrice organica è rappresentato da collagene; la parte rimanente comprende varie proteine non collagene, glicoproteine e carboidrati. Le proporzioni di queste varie componenti cambiano in base all'età, alla sede e alle condizioni metaboliche.

La maggior parte del collagene osseo è un ordinato reticolo ramificato di fibre collagene di tipo I (Fig 5.10). Sebbene le fibre collagene di tipo I si trovino nella maggioranza dei tessuti connettivi, la loro struttura molecolare nell'osso è atipica: il legame trasversale interno tra le componenti fibrillari è più forte e più inerte dal punto di vista chimico, e gli spazi trasversali tra le molecole di collagene entro ciascuna fibrilla sono più larghi, fornendo più spazio per la deposizione di minerali. È presente anche una piccola quantità di collagene di tipo V, probabilmente per favorire la regolazione della fibrillogenasi. Le fibre collagene contribuiscono notevolmente alla forza di coesione meccanica dell'osso e quindi alla sua resistenza (evidenziata dall'energia necessaria per rompere un osso).

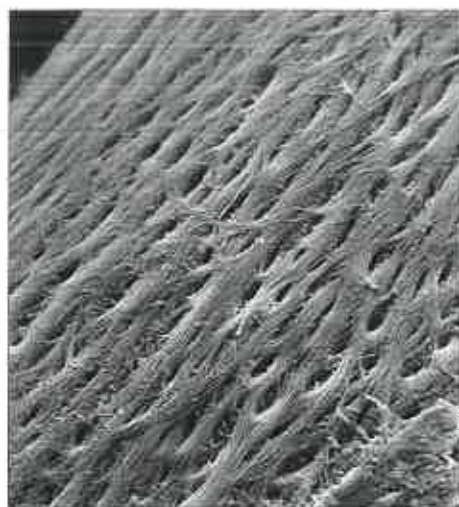


Fig. 5.10 Microfotografia elettronica a scansione di fibre collagene sulla superficie di osso trabecolare umano. Si noti il ramificarsi delle fibre (femmina, 2 mesi, sesta costa).

Il collagene è sintetizzato nell'osso dagli osteoblasti. Le molecole di tropocollagene neosecrete perdono parte delle loro regioni terminali non a elica, potendo così polimerizzare nella matrice extracellulare a formare fibrille, che quindi si associano a formare le fibre. Queste strutture sono stabilizzate da vari legami trasversali che aumentano di numero e di forza in seguito alla maturazione del tessuto. Nell'osso primario, le fibre collagene formano un complesso reticolo intrecciato che incorpora altre molecole organiche; questo materiale "osteoid" viene quindi mineralizzato a formare l'osso intrecciato (non lamellare). Nel tempo, l'osso primario è quasi completamente sostituito da regolari schiere laminari di fibre collagene quasi parallele, che formano la base dell'osso lamellare (Currey 2002). Nell'osteoid sulle superfici esterne e interne dell'osso, e nel rivestimento endostale dei canali vascolari si possono osservare reti di collagene parzialmente mineralizzate. Le fibre collagene del periostio penetrano nell'osso corticale (fibre estrinseche) e ancorano questo strato fibrocellulare alla superficie ossea. Le fibre collagene situate alle estremità di tendini e legamenti si inseriscono in profondità nella matrice dell'osso corticale. Possono essere interrotte da nuovi osteoni durante lo spostamento verso la corticale (modellamento) e il turnover (rimodellamento), rimanendo come isole di lamelle interstiziali o anche trabecole.

La matrice organica dell'osso comprende piccole quantità di varie macromolecole adese alle fibre collagene e intorno a cristalli ossei. Queste sono secrete dagli osteoblasti e da giovani osteociti e comprendono l'osteonectina, l'osteocalcina, i proteoglicani dell'osso, biglicano e decorina, le sialoproteine ossee osteopontina e trombospondina, molti fattori di crescita, tra cui il fattore di crescita trasformante- β (TGF- β), proteasi e inibitori delle proteasi, spesso in forma inattiva. Le funzioni di alcune di queste molecole sono descritte insieme agli osteoblasti (si veda oltre).

Sali minerali dell'osso

Circa il 60-70% del peso secco dell'osso è formato da sali minerali inorganici sotto forma di idrossiapatite microcristallina ($\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6(\text{OH})_2$). I microcristalli conferiscono compattezza e gran parte della rigidità dell'osso, e rappresentano il motivo principale per cui l'osso viene facilmente visualizzato alle radiografie. (L'osso deve essere mineralizzato al 50% per essere visibile radiograficamente con un dispositivo a raggi X standard.) La componente minerale dell'osso presenta anche un discreto contenuto in carbonato e un rapporto Ca/P più basso che nell'idrossiapatite pura, insieme a una piccola quantità di fosfato di calcio. I cristalli dell'osso sono estremamente piccoli (e ciò conferisce loro un elevato rapporto superficie:volume). Assumono la forma di sottili lamine o di strutture simili a foglie e possono arrivare a misurare circa 150 nm in lunghezza, 80 nm in larghezza e 5 nm in spessore, nonostante la maggior parte sia grande la metà di queste misure. Si ritiene che fino a due terzi della componente minerale ossea sia localizzata nell'ambito delle fibrille collagene, ove i cristalli sono strettamente rav-

vicinati tra loro, con gli assi maggiori quasi paralleli alle fibrille; la formazione dei cristalli, probabilmente, inizia negli spazi vuoti tra le singole molecole di collagene. Gli stretti interstizi tra i cristalli contengono acqua e macromolecole organiche. Le sostanze minerali dell'osso sono perlopiù solubili in acidi. Se esse sono asportate, usando chelanti del calcio come i citrati o l'acido etilendiaminotetracetico (EDTA), l'osso conserva la sua forma, ma diventa altamente flessibile.

La maggior parte degli ioni della componente minerale dell'osso comprende calcio, fosfato, idrossile e carbonato. Gli ioni meno rappresentati sono citrato, magnesio, sodio, potassio, fluoruro, cloruro, ferro, zinco, rame, alluminio, piombo, stronzio, silicato e boro, molti dei quali sono presenti solo in tracce. Gli ioni fluoruro possono sostituire gli ioni idrossile, gli ioni carbonato possono sostituire sia i gruppi idrossilici sia fosfati. I cationi del gruppo IIA, quali il radio, lo stronzio e il piombo, possono sostituire rapidamente il calcio e sono perciò detti cationi osteotropi. Dato che possono essere radioattivi o chimicamente tossici, la loro presenza nell'osso, dove possono trovarsi vicino al midollo osseo emopoietico, può causare patologie e aspetti caratteristici ai raggi X.

La mineralizzazione dell'osteoid di nuova sintesi è un processo graduale che rallenta nel tempo; raggiunge tipicamente il 70-80% in 3 settimane. L'osso non lamellare immaturo mineralizza più velocemente e può essere distinto dall'osso lamellare adiacente per il suo più alto grado di mineralizzazione. Nell'osso corticale, le lamelle assumono perlopiù la forma di osteoni cilindrici (si veda Fig. 5.16). Queste strutture mineralizzano dall'interno verso l'esterno, di modo che la concentrazione del minerale è più elevata nelle lamelle più vecchie e più periferiche. Sebbene i nuovi osteoni siano meno mineralizzati di quelli vecchi, essi possono presentare nelle loro pareti una o più "linee di arresto" altamente mineralizzate. La distribuzione dei minerali è più uniforme negli osteoni definitivi, altamente mineralizzati. Nel complesso, la mineralizzazione aumenta con l'età, sebbene la massa ossea si riduca.

Osteoblasti

Gli osteoblasti originano dalle cellule osteoprogenitrici (staminali) di origine mesenchimale che sono presenti nel midollo osseo e in altri tessuti connettivi. Queste proliferano e si differenziano in osteoblasti prima della formazione dell'osso, stimolate da proteine osteomorfogenetiche (*Bone Morphogenetic Protein*, BMP). Uno strato di osteoblasti ricopre le superfici che si formano sull'osso in accrescimento o che si sta rimodellando (Fig. 5.11). Nelle ossa dell'adulto, relativamente quiescenti, gli osteoblasti si trovano prevalentemente sulle superfici endostali piuttosto che su quelle periostali, ma si rinvenivano anche all'interno dell'osso compatto dove gli osteoni vengono rimodellati. Gli

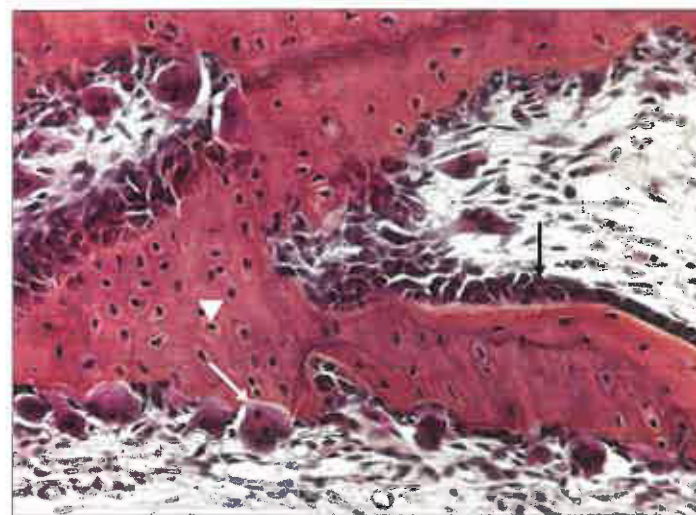


Fig. 5.11 Osteociti che rimodellano attivamente l'osso alveolare perché accolgano un dente in via di sviluppo. Grandi osteoclasti multinucleati (freccia bianca) stanno riassorbendo attivamente l'osso su una superficie, mentre uno strato di osteoblasti (freccia nera) sta depositando osteoid su un'altra superficie. Sono rappresentati al centro osteoblasti rimasti intrappolati nella matrice a formare osteociti (punta di freccia bianca). (Per gentile concessione del Prof. Tim Arnett, University College London.)

osteoblasti sono responsabili di sintesi, deposizione e mineralizzazione della matrice ossea che essi stessi secernono. Quando sono incorporati all'interno della matrice si trasformano in osteociti.

Gli osteoblasti sono cellule mononucleate basofile, di forma pressappoco cuboidale, di 15-30 μm di diametro. Contengono abbondanti fasci di actina, miosina e di altre proteine del citoscheletro coinvolte nel mantenimento della forma, adesione e motilità cellulare. La loro membrana plasmatica presenta numerose propaggini, alcune delle quali prendono contatto con gli osteoblasti adiacenti e osteociti mediante *gap junction*. Questa disposizione facilita il coordinamento dell'azione di gruppi cellulari, ad esempio nella formazione di ampie aree di fibre collagene parallele.

Dal punto di vista ultrastrutturale, gli osteoblasti sono tipiche cellule secernenti proteine. Essi sintetizzano e secernono collagene e un certo numero di glicoproteine. L'osteocalcina è necessaria per la mineralizzazione dell'osso, lega idrossiapatite e calcio ed è impiegata come indice di neoformazione ossea. L'osteonectina è una glicoproteina fosforilata che si lega fortemente all'idrossiapatite e al collagene; può avere un ruolo nell'avvio della cristallizzazione e può essere un fattore di adesione cellulare. Il RANKL è il ligando sulla superficie cellulare per il RANK (*Receptor for Activation of Nuclear factor Kappa B*, recettore per l'attivazione del fattore nucleare kappa B), un recettore dei progenitori degli osteoclasti (si veda oltre). L'osteoprotegerina è un ligando esca, solubile e ad alta affinità, per il RANKL, che limita la differenziazione degli osteoclasti. Biglicano e decorina sono osteoproteoglicani che attraggono acqua; la decorina lega anche il fattore di crescita TGF- β . Le sialoproteine dell'osso, osteopontina e trombospodina, mediano l'adesione degli osteoclasti alla superficie ossea legandosi alle loro integrine. Inoltre, gli osteoblasti secernono proteasi quiescenti e fattori di crescita quali BMP e TGF- β (secreto anche dagli osteoclasti e possibile fattore di accoppiamento per stimolare la formazione di nuovo osso nei siti di riassorbimento).

Sebbene il liquido extracellulare, in genere, sia sovrassaturo di fosfato di calcio basico, la mineralizzazione non si verifica nella maggior parte dei tessuti. Nell'osso, gli osteoblasti secernono osteocalcina (che lega il calcio a livelli sufficienti da concentrare localmente questo ione) e contengono vescicole di membrana piene di fosfatasi alcalina (che cliva gli ioni fosfato da varie molecole per elevarne localmente la concentrazione) e di pirofosfatasi (che degrada il pirofosfato inibitorio nel liquido extracellulare). Le vescicole originano dalla superficie degli osteoblasti riversandosi nell'osteoide neoformato, dove danno inizio alla formazione di cristalli di idrossiapatite. Un po' di fosfatasi alcalina raggiunge il circolo ematico, dove può essere ritrovata in caso di rapida formazione o turnover dell'osso.

Gli osteoblasti hanno anche un ruolo fondamentale nella regolazione ormonale del riassorbimento osseo. Essi esprimono recettori per il paratormone (PTH), 1,25-diidrossi vitamina D₃ (calcitriolo) e altri fattori che inducono il riassorbimento osseo. Quando sono attivati dal PTH, gli osteoblasti promuovono la differenziazione degli osteoclasti attraverso l'espressione sulla superficie cellulare del ligando RANKL, che legandosi a RANK sugli osteoclasti immaturi, stabilisce contatti intercellulari e innesca la differenziazione contatto-dipendente degli osteoclasti. In presenza di PTH, gli osteoblasti riducono anche la secrezione di osteoprotegerina, un ligando solubile con alta affinità per RANKL. Nelle condizioni che favoriscono la deposizione ossea, l'osteoprotegerina secreta blocca il legame del RANKL al RANK, limitando il numero degli osteoclasti maturi.

Le cellule di rivestimento dell'osso sono cellule appiattite simili a cellule epiteliali le quali ricoprono le superfici libere dell'osso adulto che non va incontro a deposizione o riassorbimento attivi. Ritenute generalmente osteoblasti o cellule osteoprogenitrici quiescenti, queste cellule rivestono la superficie periostale e i canali vascolari all'interno dell'osteoone, e formano il limite più esterno al tessuto midollare sulla superficie endostale degli spazi midollari.

Osteociti

Gli osteociti costituiscono il tipo cellulare principale dell'osso maturo e si trovano disseminati nella sua matrice, interconnessi da numerosi processi dendritici a formare una complessa rete cellulare (Fig. 5.12). Derivano da osteoblasti rimasti racchiusi nella loro matrice rigida (si veda Fig. 5.11) avendo perso così la capacità di dividersi o di secernere altra matrice. (La rigidità della matrice ossea mineralizzata previene la

crescita interstiziale, per cui il nuovo osso deve sempre essere depositato su superfici preesistenti). Durante la loro vita gli osteociti mantengono contatti tra loro e con le cellule della superficie dell'osso (osteoblasti e cellule di rivestimento).

Gli osteociti maturi, relativamente inattivi, hanno un corpo cellulare ellissoidale, con l'asse maggiore (25 μm) parallelo alle lamelle ossee adiacenti. Il sottile strato di citoplasma è debolmente basofilo, contiene relativamente pochi organelli e circonda un nucleo ovale.

Gli osteociti nell'osso primario, non lamellare, sono più grandi e di forma più irregolare (Fig. 5.13). Da ciascun corpo cellulare si dipartono numerosi processi ramificati contenenti fasci di microfilamenti e talora il reticolo endoplasmatico liscio. Alle loro estremità distali, questi processi formano *gap junction* con quelli di cellule adiacenti (osteociti, osteoblasti e cellule di rivestimento dell'osso), per cui sono in continuità per la trasmissione di impulsi elettrici e per gli scambi metabolici.

Il liquido extracellulare riempie piccoli spazi di dimensioni variabili tra i corpi cellulari degli osteociti e le lacune rigide che li accolgono, le quali possono essere rivestite da uno strato variabile (0,2-2 μm) di matrice organica non mineralizzata. Lo stesso liquido riempie gli stretti canali, o canalicoli, che circondano i lunghi processi degli osteociti. Ampi circa 0,25-0,5 μm , i canalicoli costituiscono la via per la diffusione delle sostanze nutritive, di gas e prodotti di rifiuto tra gli osteociti e i vasi sanguigni. Essi, in genere, non si estendono attraverso e oltre la linea cementante che circonda un osteone e quindi non comunicano con i sistemi confinanti.

Nell'osso ben vascolarizzato gli osteociti sono cellule longeve che mantengono la matrice ossea. La vita media di un osteocita varia in base all'attività metabolica dell'osso e alla probabilità di essere rimo-



Fig. 5.12 Lacune osteocitarie evidenziate ad alto ingrandimento in una sezione di osso lamellare ottenuta per erosione. Vengono mostrati i territori di tre osteociti. I loro dendriti ramificati prendono contatto con quelli delle cellule adiacenti attraverso i canalicoli che qui si vedono all'interno della matrice ossea. Fuori dal piano di fuoco di questa sezione, sono presenti diverse altre lacune osteocitarie, tangenziali all'asse dell'osteoone.

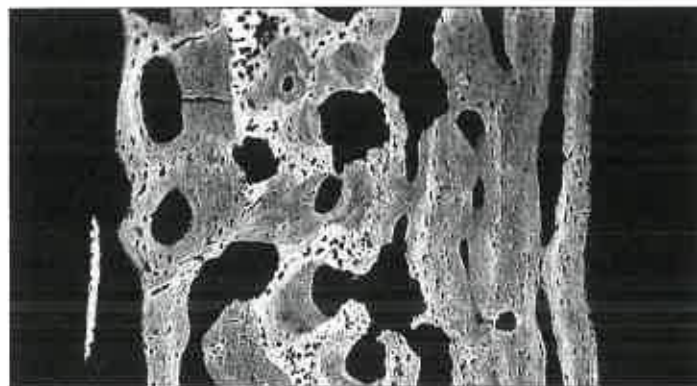


Fig. 5.13 Osso parietale umano (maschio neonato) che mostra l'osso osteonico primario (grigio) e l'osso non lamellare (bianco) contenente molte lacune osteocitarie interconnesse (nere). Il riassorbimento osseo interno ha prodotto grandi spazi irregolari scuri (trabecolarizzazione).

dellato, ma si misura in anni. Gli osteociti vecchi possono ritrarre i loro processi dai canalicoli; quando muoiono, le loro lacune e i canalicoli si riempiono di detriti cellulari e minerali, i quali impediscono la diffusione attraverso l'osso. Osteociti non vitali sono comunemente presenti nell'osso interstiziale (tra gli osteoni) e nelle regioni centrali dell'osso trabecolare che sfuggono al rimodellamento di superficie. Essi sono particolarmente evidenti in seconda e in terza decade. Le ossa che hanno uno scarso turnover, ad esempio la catena degli ossicini dell'orecchio, è più probabile che contengano osteociti vecchi e osteociti con scarsa vitalità. La morte degli osteociti porta al riassorbimento osteoclastico della matrice. Gli stessi osteociti sono spesso mineralizzati.

Osteoclasti

Gli osteoclasti sono cellule voluminose (40 μm o più) e polimorfe, contenenti fino a 20 nuclei ovali, fittamente stipati (si veda Fig. 5.11). Si trovano in stretto contatto con la superficie ossea nelle nicchie di riassorbimento (lacune di Howship). Il loro citoplasma presenta numerosi mitocondri e vacuoli, molti dei quali sono lisosomi contenenti fosfatasi acida. Il reticolo endoplasmatico rugoso è relativamente scarso, ma l'apparato di Golgi è ampio. Il citoplasma contiene anche molte vescicole di trasporto rivestite nonché microtubuli coinvolti nel trasporto delle vescicole tra l'apparato di Golgi e l'orletto striato (la regione ricca di invaginazioni della membrana cellulare degli osteoclasti attivi nei siti di riassorbimento osseo). Una zona ben definita di filamenti di actina e proteine associate si trova sotto l'orletto striato, intorno alla circonferenza della lacuna di riassorbimento, in una regione chiamata zona cementante.

Da un punto di vista funzionale, gli osteoclasti sono deputati al riassorbimento locale durante la crescita dell'osso e il rimodellamento (Fig. 5.14). Essi causano la demineralizzazione attraverso il rilascio di protoni che creano localmente un ambiente acido, e tramite la distruzione della matrice organica mediante il rilascio di enzimi lisosomiali (catepsina K) e non lisosomiali (ad es. la collagenasi). Gli osteoclasti sono stimolati a riassorbire l'osso da segnali provenienti da cellule del posto (come osteoblasti, macrofagi e linfociti) e da fattori trasportati dal sangue come PTH e 1,25-diidrossi vitamina D₃ (calcitriolo). La calcitonina, prodotta dalle cellule C dei follicoli tiroidei, riduce l'attività degli osteoclasti.

Gli osteoclasti si differenziano dalla cellule staminali mieloidi attraverso le unità formanti colonie macrofagiche. La differenziazione è regolata soprattutto da due citochine: il fattore stimolante le colonie macrofagiche, secreto dagli osteoblasti, e il RANKL, espresso dagli osteoblasti (si veda sopra). I precursori mononucleati si fondono a formare osteoclasti multinucleati maturi (Väänänen e Laitala-Leinonen 2008). Gli inibitori della differenziazione degli osteoclasti sono possibili agenti terapeutici per disturbi associati a perdita di osso, come ad esempio osteoporosi, artrite reumatoide, malattia di Paget, malattie periodontali e osteosarcoma.

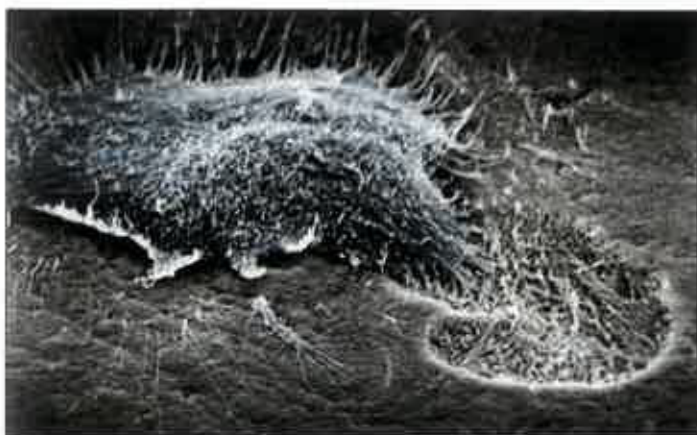


Fig. 5.14 Microfotografia elettronica a scansione di un osteoclasto di coniglio neonato che riassorbe attivamente in vitro l'osso dalla superficie della dentina di capodoglio. (Per gentile concessione del Prof. Alan Boyde, Queen Mary University of London, London, UK.)

Osso non lamellare e lamellare

Le proprietà meccaniche dell'osso non dipendono solo dalla composizione della matrice, come detto in precedenza, ma anche dalle modalità con cui sono organizzati i costituenti della matrice. L'osso non lamellare e l'osso lamellare rappresentano due tipi di organizzazione distinti.

Nell'osso non lamellare (o a fasci), le fibre collagene e i cristalli dell'osso sono disposti in modo irregolare. I diametri delle fibre variano per cui si mescolano fibre sottili e spesse, conferendo l'aspetto della trama irregolare di un tessuto non lamellare. L'osso non lamellare è tipico delle giovani ossa fetali, ma si osserva anche negli adulti durante il rimodellamento osseo eccessivamente rapido e durante la riparazione delle fratture (Fig. 5.15). È formato da osteoblasti molto attivi durante lo sviluppo, ed è stimolato in età adulta da fratture, fattori di crescita o prostaglandina E₂.

L'osso lamellare, che costituisce quasi tutto lo scheletro dell'adulto, è più organizzato e si forma più lentamente. La disposizione precisa delle lamelle (strati ossei) varia da sede a sede. Nelle trabecole e nella superficie più esterna (periostale) e più interna (endostale) dell'osso corticale, poche lamelle formano degli strati circolari continui più o meno paralleli alle superfici ossee. Tuttavia, nelle regioni più centrali dell'osso corticale le lamelle sono disposte in cilindri concentrici intorno a canali neurovascolari detti canali di Havers (Fig. 5.16). La struttura laminare interconnessa, tridimensionale, aumenta la resistenza dell'osso lamellare in quanto le interfacce tra le lamelle sono in grado di interrompere la progressione delle crepe; pertanto è necessaria maggiore energia perché progrediscano crepe talmente estese da provocare la frattura dell'osso.

Ciascuna lamella consta di uno strato di matrice mineralizzata che contiene fibre collagene con orientamento simile, le quali decorrono in fasci ramificati spessi 2-3 μm e sovente si estendono per l'intero spessore della lamella. L'orientamento delle fibre collagene e dei cristalli varia da 0 a 90° nelle lamelle adiacenti, come si può rilevare al microscopio a luce polarizzata (si veda Fig. 5.18). Ai bordi delle lamelle, l'assemblaggio delle fibre collagene in fasci è meno perfetto e predominano gli orientamenti intermedi e casuali.



Fig. 5.15 Microfotografia elettronica di osso non lamellare da una frattura di tibia distale umana. Due osteoblasti (O) si trovano sulla superficie libera (in alto). Al centro si vede la matrice osteoide di collagene di nuova sintesi (M), con un fronte di mineralizzazione (area elettrondensa) in basso (frecche). (Per gentile concessione del Dr. Bart Wagner, Histopathology Department, Sheffield Teaching Hospitals, UK.)

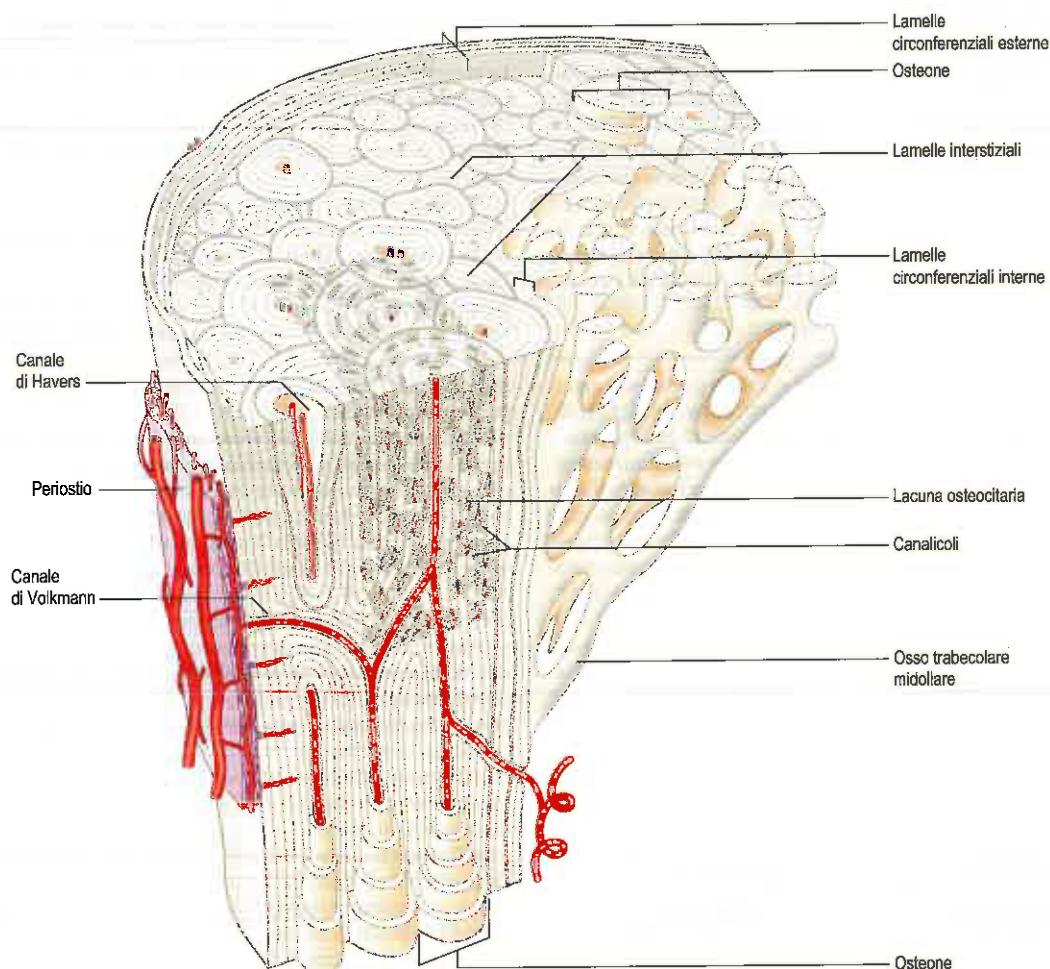


Fig. 5.16 Caratteristiche principali della microstruttura dell'osso lamellare maturo. Sono comprese aree di osso compatto e trabecolare (spugnoso). Si notino la struttura generale degli osteoni, la distribuzione delle lacune osteocitarie, i canali di Havers e il loro contenuto, gli spazi di riassorbimento e le diverse vedute della base strutturale della lamellazione ossea.

Osso corticale

Le unità strutturali cilindriche che compongono la maggior parte dell'osso corticale sono denominate sistemi di Havers od osteoni (Fig. 5.17). Gli osteoni, in genere, decorrono parallelamente tra loro (Fig. 5.18); nelle ossa lunghe essi decorrono lungo l'asse maggiore dell'osso. Gli osteoni adiacenti possono sconfinare l'uno nell'altro essendo generalmente formati in epoche diverse, durante periodi successivi del rimodellamento osseo. Gli spazi irregolari tra gli osteoni sono riempiti da lamelle interstiziali (si veda Fig. 5.17A), che rappresentano i residui frammentari di osteoni più vecchi e di lamelle circolari. Gli osteoni possono avere un andamento a spirale o possono ramificarsi, e alcuni terminano a fondo cieco. In sezione trasversale, appaiono rotondi o ellissoidali. La direzione principale delle fibre collagene all'interno degli osteoni è variabile: lungo l'asse delle ossa lunghe, le fibre sono più longitudinali nei punti soggetti principalmente a forze di tensione, e più oblique nelle zone esposte soprattutto a forze di compressione. Le lamelle periferiche degli osteoni contengono più fibre trasversali.

È stato calcolato che vi sono 21 milioni di osteoni nel tipico scheletro dell'adulto. Il loro diametro varia da 100 a 400 μm e, in genere, contengono da 5 a 20 lamelle. Ciascun osteone è permeato dai canalicoli dei suoi osteociti residenti, che rappresentano vie per la diffusione dei metaboliti tra osteociti e vasi ematici. Il diametro massimo di un osteone fa in modo che nessun osteocita si trovi a più di 200 μm da un vaso ematico, una distanza che può essere un fattore limitante per la sua sopravvivenza.

I canali di Havers centrali degli osteoni variano per dimensioni, con un diametro medio di 50 μm ; quelli prossimi alle cavità midollari sono un po' più ampi. Ciascun canale contiene uno o due capillari rivestiti di endotelio fenestrato e circondati da una lamina basale che racchiude anche tipici periciti. Essi contengono anche pochi assoni non mieliniz-

zati e talora mielinizzati. Le superfici ossee dei canali degli osteoni presentano fori corrispondenti alle aperture dei canalicoli osteocitari e sono rivestite da fibre collagene.

I canali di Havers comunicano tra loro e con la cavità midollare direttamente o indirettamente, tramite canali vascolari (nutritizi) chiamati canali di Volkmann, i quali decorrono obliquamente o ad angolo retto rispetto all'asse maggiore degli osteoni (si veda Fig. 5.18). La maggior parte di questi canali mostra ramificazioni e anastomosi, ma alcuni presentano ampie connessioni vascolari con i vasi del periostio e con la cavità midollare.

Gli osteoni sono separati da quelli adiacenti da una linea cementante che contiene poco collagene o non ne contiene affatto, ed è fortemente basofila per l'elevato contenuto di glicoproteine e proteoglicani. Le linee cementanti sono anche note come linee di inversione in quanto indicano il limite dell'erosione ossea prima della formazione di un nuovo osteone. I canalicoli possono talvolta attraversare la linea cementante e aprono così una strada per gli scambi tra le lamelle dell'osso interstiziale e i canali vascolari situati negli osteoni. In assenza di erosione possono formarsi linee basofile di pausa, le quali indicano una zona dove l'accrescimento osseo si è interrotto per poi riprendere.

Osso trabecolare

L'organizzazione dell'osso trabecolare (spugnoso, spongioso) è sostanzialmente lamellare, come mostrato chiaramente con luce polarizzata (Fig. 5.19). Le trabecole possono assumere la forma di barre ramificate e piastre incurvate di ampiezza, lunghezza e spessore variabili (50-400 μm) (si veda Fig. 5.9). Esse sono coperte di tessuto endostale essendo adiacenti alle cavità midollari. Le trabecole spesse e le regioni vicine all'osso compatto possono contenere piccoli osteoni, tuttavia i vasi ematici non decorrono nelle trabecole; gli osteociti sono quindi

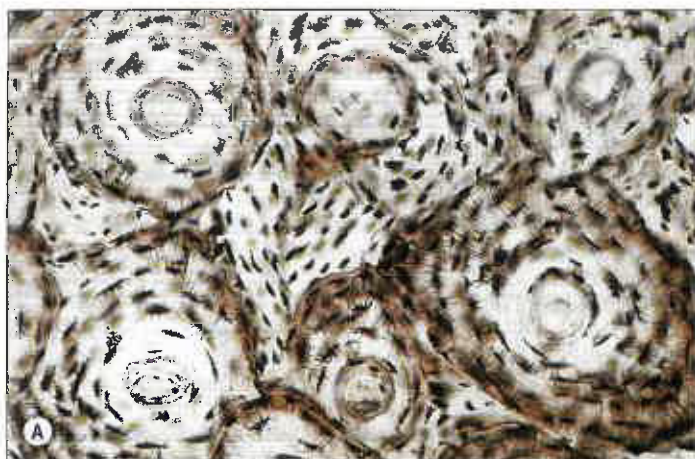


Fig. 5.17 A. Osteoni in una sezione trasversale dell'osso ottenuta per erosione. Lamelle concentriche circondano il canale di Havers centrale di ogni osteone completo; esse contengono le lacune scure degli osteociti e i canalicoli che sono occupati durante la vita dai loro dendriti. Questi canalicoli si collegano ai canalicoli di osteociti in lamelle adiacenti. Le lamelle incomplete (interstiziali) (ad es. nel campo centrale) sono i residui di osteoni rimodellati dall'erosione da parte di osteoclasti. **B.** Immagine ad alto ingrandimento di osteociti all'interno delle lamelle; un canale di Havers è visibile a destra. (B. Fotografia di Sarah-Jane Smith.)

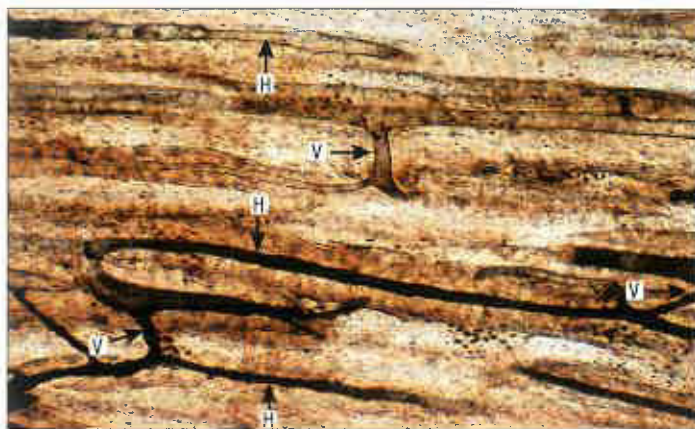


Fig. 5.18 Osteoni in una sezione longitudinale dell'osso ottenuta per erosione. I canali centrali di Havers (H; strutture tubulari, essenzialmente scure), presentano canali nutritizi trasversali (canali di Volkmann, V) che formano ponti tra osteoni adiacenti e i loro vasi ematici.

nutriti per diffusione canalicolare dai vasi midollari adiacenti. Nell'osso giovane si può trovare cartilagine calcifica nell'asse delle trabecole, la quale viene in genere sostituita da osso durante il rimodellamento successivo.

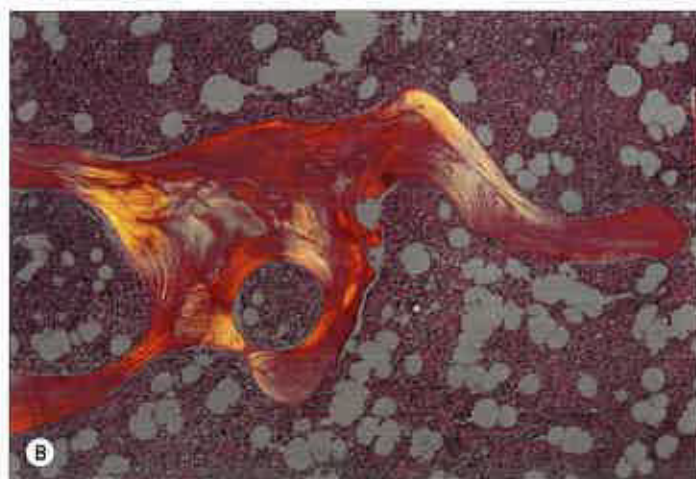
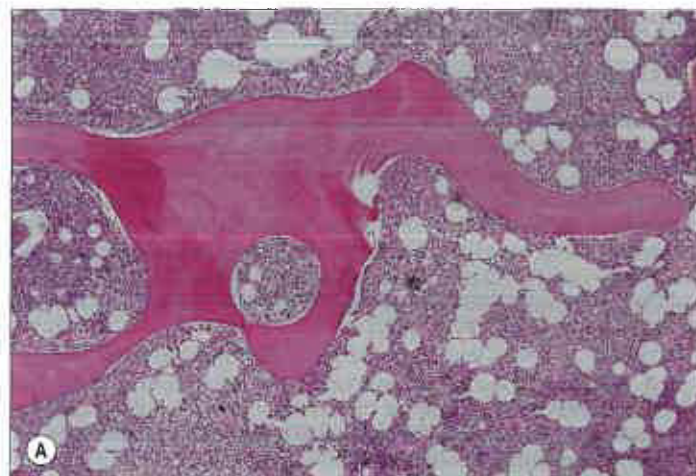


Fig. 5.19 Osso trabecolare in un campione di midollo osseo da cresta iliaca posteriore umana. **A.** Trabecole ossee irregolari, circondate da midollo osseo emopoietico e adiposo (colorazione ematossilina/eosina). **B.** Lo stesso campo osservato a luce polarizzata, che mostra osso lamellare non osteonico con le lamelle orientate in direzioni diverse nelle diverse aree. Gli osteociti sono appena visibili, immersi nella matrice solida. (Per gentile concessione di Peter Helliwell e del Dr. Joseph Mathew, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK.)

Periostio, endostio e midollo osseo

La superficie esterna dell'osso è ricoperta da un denso strato di collagene, il periostio. La superficie interna è delimitata dall'endostio, più sottile e a maggiore contenuto cellulare. In questi strati si trovano cellule progenitrici, osteoblasti, osteoclasti e altre cellule importanti per il turnover e l'omeostasi del tessuto osseo.

Lo strato periostale è legato all'osso sottostante da spesse fibre collagene, le fibre di Sharpey, che penetrano in profondità nel tessuto corticale esterno dell'osso. Esso non è presente nelle superfici articolari e nei punti di inserzione di tendini e legamenti (entesi) (si veda Fig. 5.51). Il periostio è molto attivo durante lo sviluppo fetale, quando vi originano osteoblasti per l'accrescimento apposizionale dell'osso. Queste cellule formano uno strato, dello spessore di due o tre cellule, tra il periostio fibroso e la nuova matrice dell'osso non lamellare. Le cellule osteoprogenitrici all'interno del periostio maturo non si distinguono morfologicamente dai fibroblasti. Il periostio è importante nella riparazione delle fratture; dove è assente, come all'interno della capsula articolare del collo del femore, la guarigione delle fratture è lenta.

Osteoblasti quiescenti e cellule osteoprogenitrici rappresentano le riserve principali di nuove cellule osteogene per il rimodellamento o la riparazione in corrispondenza delle superfici endostali dell'osso adulto a riposo. È probabile che l'endostio sia importante nell'omeostasi del calcio, fornendo un'area di superficie complessiva di circa 7,5 m². È costituito da precursori degli osteoblasti appiattiti e fibre reticolari (collagene di tipo III) e riveste tutte le cavità ossee interne, compresi i canali di Havers. Riveste le lamelle ciconferenziali endostali e delimita la cavità midollare.

APPORTO NEUROVASCOLARE DELL'OSSO

Vascolarizzazione

La circolazione nell'osso rifornisce il tessuto osseo, il midollo, il pericondrio, la cartilagine epifisaria nelle giovani ossa e, in parte, le cartilagini articolari. L'apporto vascolare nelle ossa lunghe dipende da numerosi punti di afflusso che forniscono nutrizione alla rete sinusoidale, complessa e variabile in regioni diverse all'interno dell'osso. I sinusoidi affluiscono nelle vene che fuoriescono dall'osso attraverso tutte le superfici non rivestite da cartilagine articolare. Il flusso ematico attraverso l'osso corticale nelle diafisi delle ossa lunghe avviene prevalentemente in direzione centrifuga (Fig. 5.20).

Una o due arterie nutritizie diafisarie principali entrano obliquamente nella diafisi attraverso fori che immettono in canali nutritizi. I punti di ingresso e l'angolazione che essi hanno sono piuttosto costanti e, caratteristicamente, si allontanano dall'epifisi in prevalente accrescimento. Le arterie nutritizie non si ramificano nei loro canali ma si dividono nella cavità midollare in rami ascendenti e discendenti; queste raggiungono le epifisi dividendosi ripetutamente in rami più piccoli elicoidali, prossimi alla superficie endostale. I vasi dell'endostio sono vulnerabili durante gli interventi chirurgici che comportano il passag-

gio di impianti metallici nel canale midollare, come l'apposizione di chiodi intramidollari. In prossimità delle epifisi, i vasi diafisari si associano ai rami terminali di numerose arterie metafisarie ed epifisarie (si veda Fig. 5.20). Le prime sono ramificazioni provenienti direttamente da vasi sistemici vicini; le seconde provengono da arcate vascolari periarticolari formatesi su superfici ossee non articolari. Molti fori vascolari penetrano nelle ossa in corrispondenza delle loro estremità, spesso in sedi abbastanza precise; alcuni sono occupati da arterie ma la maggior parte contiene vene a pareti sottili. All'interno dell'osso, le arterie sono particolari, costituite da endotelio con un sottile strato di tessuto connettivo a supporto. L'irrorazione arteriosa epifisaria e metafisaria è più abbondante di quella diafisaria.

Le arterie midollari della diafisi danno origine a rami centripeti che irrorano una rete esagonale di sinusoidi midollari i quali si riversano in un ampio seno venoso centrale a pareti sottili. Esse presentano anche rami corticali che passano attraverso canali endostali per rifornire i capillari fenestrati nei sistemi di Havers. Il seno venoso centrale drena in vene che ripercorrono la strada delle arterie nutritizie, perforando talora la diafisi in altri punti, come vene emissarie indipendenti. I capillari corticali seguono il percorso dei canali di Havers e sono soprattutto longitudinali con connessioni oblique tramite i canali di Volkmann (si veda Fig. 5.18). Sulle superfici ossee, i capillari corticali formano con-

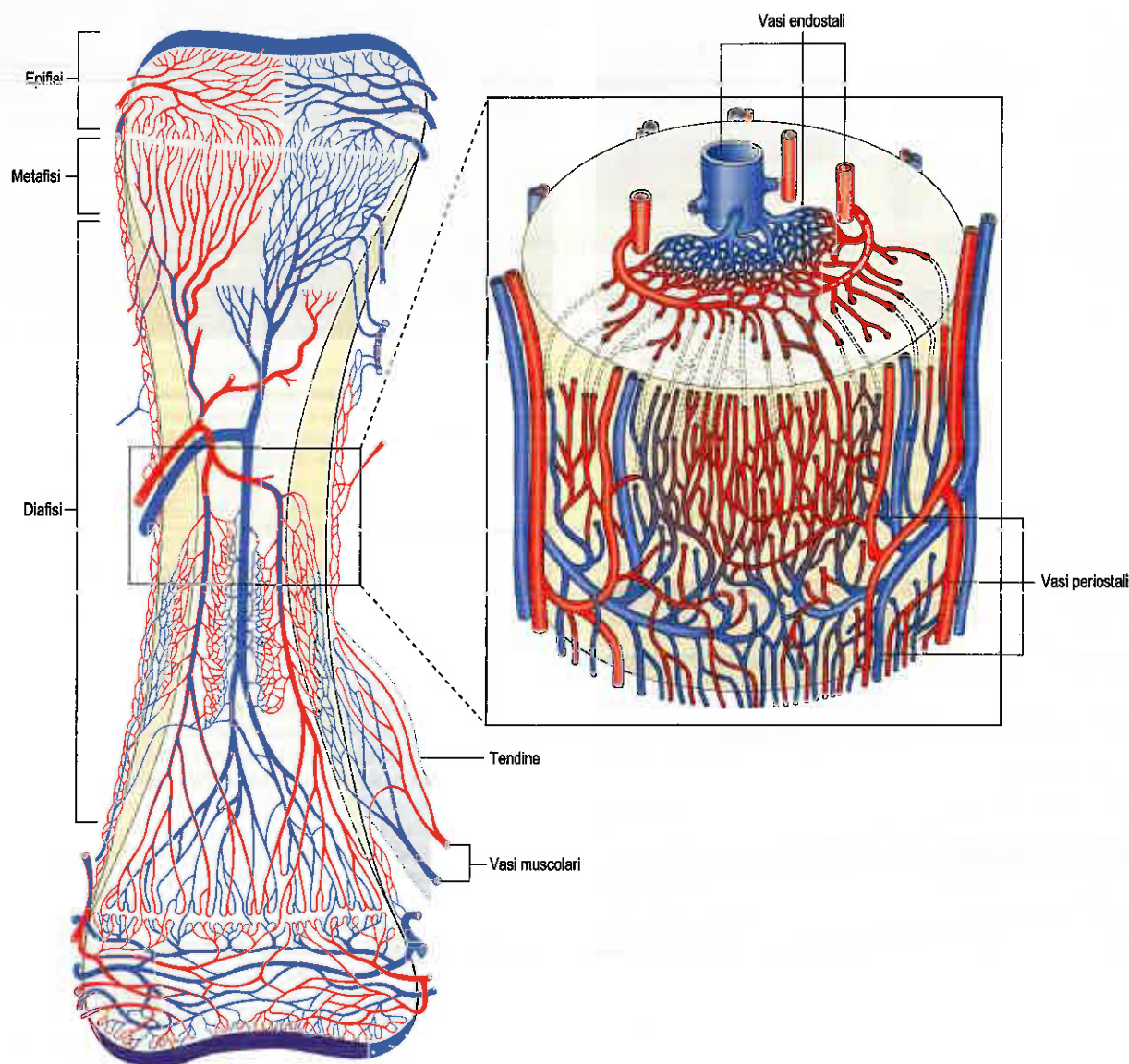


Fig. 5.20 Caratteristiche principali dell'apporto ematico in un osso lungo. Si notino il differente apporto alla diafisi, alla metafisi e all'epifisi, e il collegamento con i vasi periostali, endostali, muscolari e periarticolari. L'ingrandimento mostra parte della diafisi in dettaglio. La cavità midollare contiene un grande seno venoso centrale, una densa rete di sinusoidi midollari, arterie midollari longitudinali e i rispettivi rami circonfenziali. Capillari transcorticali obliqui nel senso longitudinale emergono attraverso piccoli fori a forma di "cornetta" che confluiscono ai capillari e alle venule periostali. L'andamento obliquo dei capillari è enfatizzato per chiarezza. Non in scala.

nessioni capillari e venose con i plessi periostali (si veda Fig. 5.20) formati da arterie provenienti dai muscoli vicini che forniscono arcate vascolari con collegamenti longitudinali per il periostio fibroso. Una rete di capillari, proveniente da questo plesso esterno, permea il periostio osteogenico più profondo. In corrispondenza delle inserzioni muscolari, i plessi periostali e muscolari confluiscono e quindi i capillari corticali si continuano nelle venule interfascicolari.

Oltre all'irrorazione centrifuga dell'osso corticale, vi è un discreto flusso arterioso centripeto verso le zone corticali più esterne, provenienti da vasi del periostio. Le grandi arterie nutritive delle epifisi formano molte anastomosi intraossee che si diramano dirigendosi verso le superfici articolari negli spazi trabecolari dell'osso. Esse formano arcate seriali anastomotiche in prossimità delle cartilagini articolari (ad es. ve ne sono tre o quattro sulla testa del femore) che danno origine ad anse terminali arteriose. Queste ultime spesso perforano il sottile osso compatto subcondrale, per entrare nella zona calcificata della cartilagine articolare, e talora attraversarla, prima di tornare ai sinusoidi venosi epifisari.

Nelle ossa lunghe immature, l'irrorazione è analoga ma l'epifisi rappresenta una zona discretamente vascolarizzata. Le arterie epifisarie e metafisarie entrano da entrambi i lati della cartilagine di accrescimento e raramente, o quasi mai, si anastomizzano.

Probabilmente, le cartilagini di accrescimento sono rifornite da entrambe le fonti e da un manicotto anastomotico situato nel periostio adiacente. Occasionalmente, nei dischi di accrescimento sono incorporati canali della cartilagine. L'osso metafisario riceve i nutrienti dalle diramazioni terminali delle arterie metafisarie e delle arterie nutritive primarie della diafisi, le quali generano terminazioni a fondo cieco o anse sinusoidali nella zona in via di ossificazione. Il periostio giovane è più vascolarizzato; i suoi vasi comunicano più liberamente con quelli della diafisi rispetto alle loro controparti dell'adulto e danno origine a un maggior numero di ramificazioni metafisarie.

Grandi ossa irregolari, come la scapola e l'osso iliaco, non solo ricevono un'irrorazione periostale, ma sono irrorate spesso anche da grandi arterie nutritive che penetrano direttamente nel loro osso spugnoso, con i due sistemi che si anastomizzano liberamente. Le ossa brevi ricevono numerosi esili vasi dal periostio che irrorano l'osso compatto e spugnoso e le cavità midollari. Le arterie penetrano nelle vertebre vicino alla base dei loro processi trasversi (si veda Fig. 35.20). Ciascuna cavità midollare vertebrale è drenata da due voluminose vene alla base delle vertebre che convergono in un forame sulla superficie posteriore del corpo vertebrale (si veda Fig. 35.21). Le ossa piatte del cranio sono nutrite da numerosi vasi che provengono dal periostio e dal periostio mucoso. Ampie vene a parete sottile decorrono tortuosamente nell'osso spugnoso. I vasi linfatici seguono il decorso dei plessi periostali, ma la loro presenza nell'osso non è stata dimostrata in maniera convincente.

Innervazione

I nervi sono numerosi soprattutto nelle estremità articolari delle ossa lunghe, nelle vertebre e nelle più grandi ossa piatte, oltre che nel periostio. Esili assoni mielini e amielinici accompagnano i vasi nutritivi all'interno dell'osso e del midollo e si trovano negli spazi perivascolari dei canali di Havers. Gli osteoblasti posseggono recettori per molti neuropeptidi presenti in questi nervi, come il neuropeptide Y, il peptide correlato al gene della calcitonina, il peptide intestinale vasoattivo e la sostanza P, e ciò indica che l'osso ha una complessa innervazione autonoma e sensitiva.

SVILUPPO E ACCRESCIMENTO DELL'OSSO

Alcune ossa craniche vengono formate all'interno di una membrana mesenchimale fibrocellulare, attraverso un processo conosciuto come ossificazione intramembranosa. La maggior parte delle ossa si forma per un processo di ossificazione endocondrale, in cui degli abbozzi (modelli) cartilaginei preformati stabiliscono la loro forma iniziale e la posizione, e la cartilagine viene sostituita da osso secondo una sequenza ordinata.

Ossificazione intramembranosa

L'ossificazione intramembranosa è il processo di formazione diretta dell'osso (membrana ossea) all'interno di foglietti riccamente vascolarizzati o "membrane" di mesenchima primitivo denso. Nei centri di os-

sificazione, le cellule mesenchimali staminali si differenziano in cellule osteoprogenitrici, le quali proliferano intorno ai rami di una rete capillare, formando strati incompleti di osteoblasti in contatto con la matrice ossea primitiva. Le cellule sono polarizzate e secernono osteoide solo in corrispondenza della superficie rivolta al lato opposto rispetto ai vasi ematici. I primi cristalli appaiono associati a vescicole della matrice extracellulare prodotte da osteoblasti. Successivamente la formazione dei cristalli si estende nelle fibrille collagene della matrice circostante, producendo un labirinto precoce di osso non lamellare, la spugnosa primaria. Con l'ulteriore deposizione di nuovi strati di matrice calcificante su queste prime trabecole, gli osteoblasti vengono racchiusi nelle lacune primarie. Questi nuovi osteociti mantengono contatti intercellulari per mezzo dei loro sottili prolungamenti citoplasmatici (dendriti) e, a mano a mano che questi si allungano, la matrice si addensa intorno a essi formando i canalicoli.

Con il procedere della secrezione e della calcificazione della matrice, le trabecole si ispessiscono e gli spazi vascolari si restringono. Dove l'osso rimane trabecolare, il processo rallenta e gli spazi fra le trabecole sono occupati da tessuto emopoietico. Nei punti in cui si forma l'osso compatto, le trabecole continuano a diventare più spesse e gli spazi vascolari più sottili. Intanto le fibre collagene della matrice, deposta sulla parete degli spazi in via di restringimento fra le trabecole, assumono una disposizione più ordinata a fasci paralleli, longitudinali o a spirale, e le cellule che restano imprigionate si dispongono in file concentriche in successione. Queste masse irregolari e interconnesse di osso compatto contengono ciascuna un canale centrale e sono chiamate osteoni primari (sistemi di Havers primari). Successivamente essi vengono erosi, insieme alle aree di osso intrecciato immaturo interposte, e sostituiti da generazioni di osteoni maturi (secondari).

Mentre queste modificazioni si verificano, il mesenchima si addensa sulla superficie esterna a formare un periostio fibrovascolare. Ulteriore osso viene deposto da nuovi osteoblasti che si differenziano dalle cellule osteoprogenitrici negli strati profondi del periostio. Il modellamento dell'osso in accrescimento si ottiene attraverso le diverse velocità di riassorbimento e deposizione nelle diverse sedi.

Ossificazione endocondrale

Il modello di cartilagine ialina che si forma durante l'embriogenesi è la sagoma in miniatura dell'osso che si svilupperà successivamente. Viene circondato da mesenchima denso vascolarizzato, o pericondrio, che ricorda la "membrana" mesenchimale in cui si verifica l'ossificazione intramembranosa. I suoi strati più profondi contengono cellule osteoprogenitrici.

Il primo segno di comparsa di un centro primario di ossificazione (Fig. 5.21) si osserva quando i condroblasti, situati profondamente nel centro della diafisi primitiva, si ingrandiscono notevolmente, e il loro citoplasma si vacuolizza e accumula glicogeno. La matrice interposta si riduce a esili setti, spesso perforati. Le cellule degenerano e possono morire, lasciando lacune ingrandite e talvolta confluenti (areole primarie), le cui sottili pareti calcificano durante le fasi finali (Fig. 5.22). Il collagene di tipo X è prodotto nella zona ipertrofica della cartilagine. Le vescicole della matrice che originano dai condrociti nella zona proliferativa sono più evidenti nelle regioni intercolonnari, dove sembra diano inizio alla formazione di cristalli. Allo stesso tempo, le cellule dello strato profondo del pericondrio, intorno alla parte centrale del modello cartilagineo, si differenziano in osteoblasti e formano uno strato periferico di osso. Inizialmente questo manicotto periostale, formatosi per ossificazione intramembranosa all'interno del pericondrio, è un tubo a parete sottile che racchiude e supporta la regione centrale della diafisi (si vedano Figg. 5.21 e 5.22). A mano a mano che il suo diametro aumenta, esso si estende anche verso le estremità della diafisi.

Il manicotto periostale che ricopre le pareti cartilaginee calcificate delle lacune dei condrociti degenerati, è invaso a partire dagli strati profondi del periostio (precedentemente pericondrio) da gemme osteogeniche. Queste sono gemmazioni capillari a fondo cieco associate a cellule osteoprogenitrici e osteoclasti. Questi ultimi si aprono la strada attraverso l'osso neoformato per raggiungere la cartilagine calcifica adiacente, dove continuano a erodere le pareti delle lacune condrociarie primarie (Figg. 5.23 e 5.24). Questo processo porta alla loro fusione in spazi comunicanti, più ampi e irregolari, le areole secondarie, che si riempiono di tessuto midollare embrionale (mesenchima vascolarizzato, osteoblasti e osteoclasti, cellule emopoietiche e midollari stromali



Fig. 5.21 A. Sezione di una mano di feto umano che mostra i modelli cartilaginei delle ossa del carpo e i centri di ossificazione primaria, a vari stadi di maturità, nelle ossa metacarpali e falangee. Si noti che nessuno degli elementi metacarpali presenta ossificazione evidente. **B.** Immagine ad alto ingrandimento di un centro di ossificazione primario precoce. Le cellule cartilaginee nella diafisi sono divenute ipertrofiche e questa regione risulta circondata da un delicato tubo o collare di osso subperiostale (rosso). (Fotografia di Kevin Fitzpatrick per conto di GKT School of Medicine, London.)



Fig. 5.22 Sequenza di eventi cellulari nell'ossificazione endocondrale. Questa microfotografia a basso ingrandimento mostra il centro di ossificazione primario in un osso fetale umano. Per maggiori dettagli, si veda la Figura 5.24. Abbreviazioni: G, zona di accrescimento; H, zona ipertrofica; O, zona di ossificazione; R, zona di rimodellamento.

ecc.). Gli osteoblasti aderiscono alle sottili pareti residue della cartilagine calcificata e depongono osteoide che diviene rapidamente confluyente, formando un rivestimento continuo di osso. Vengono quindi aggiunti ulteriori strati di osso, che includono giovani osteociti in lacune, e restringono gli spazi perivascolari. La deposizione di osso sulla cartilagine calcificata più centrale termina, mentre la formazione di osso subperiostale continua.

L'erosione osteoclastica delle spicole ossee primitive forma, dunque, una cavità midollare primaria in cui solo alcune trabecole, costituite da osso con un asse centrale di cartilagine calcificata (si veda Fig. 5.23), rimangono a dare supporto ai tessuti del midollo in via di sviluppo. Queste trabecole sono presto rimodellate e sostituite da osso più matu-

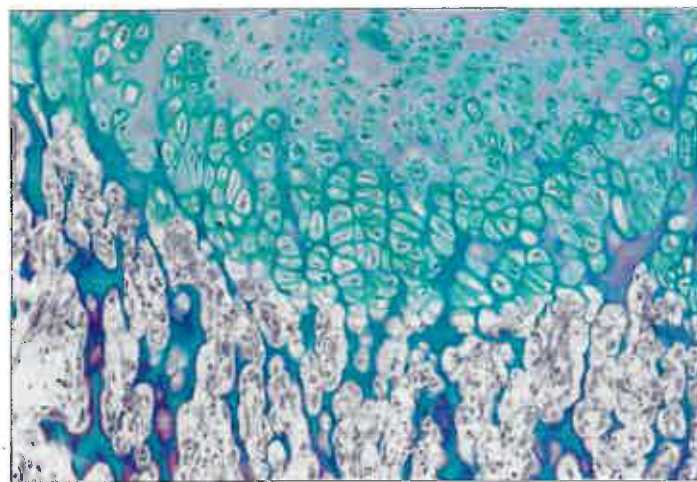


Fig. 5.23 Sezione colorata con alcian blu acido periodico di Schiff (PAS) che mostra l'ipertrofia e l'incolonnamento delle cellule cartilaginee quando viene avvicinato il fronte di ossificazione (di mineralizzazione) di un centro di ossificazione primario precoce (in basso). Le lacune sono allargate, i setti della matrice si riducono in spessore e mostrano un aumento dell'intensità di colorazione in seguito alla calcificazione della cartilagine. (Per gentile concessione di Peter Helliwell e del Dr. Joseph Mathew, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK.)

ro o da midollo. Nel frattempo nuove regioni cartilaginee adiacenti vanno incontro ad analoghe modificazioni. Poiché queste sono più avanzate centralmente e le epifisi rimangono cartilaginee, le zone intermedie osservate in sezione longitudinale presentano modificazioni in sequenza spazio-temporale (Fig. 5.25). Questa regione di cambiamento dinamico da cartilagine a osso persiste fino al termine dell'accrescimento longitudinale dell'osso.

L'accrescimento delle estremità cartilaginee (comunemente epifisi; si veda Fig. 5.20) avviene di pari passo con il resto dell'osso mediante crescita sia interstiziale sia apposizionale. La zona di accrescimento si

espande in tutte le dimensioni. La crescita in spessore di un osso lungo in via di sviluppo è causata da mitosi occasionali in senso trasversale nei suoi condrociti e da accrescimento apposizionale quale conseguenza della deposizione di matrice a questo livello da parte di cellule dell'anello o manicotto pericondrale. Il futuro disco di accrescimento, quindi, si sviluppa in armonia con le diafisi e l'adiacente futura epifisi. Una zona di condrociti relativamente quiescenti (zona di riposo) si trova sul versante del disco più vicino all'epifisi. Una zona di cellule in attiva mitosi è rivolta verso la diafisi dell'osso; le divisioni più frequenti lungo l'asse longitudinale dell'osso portano presto alla creazione di numerose colonne longitudinali (palizzate) di condrociti discoidali, ciascuno in una lacuna appiattita (si veda Fig. 5.25). In questa zona di ac-

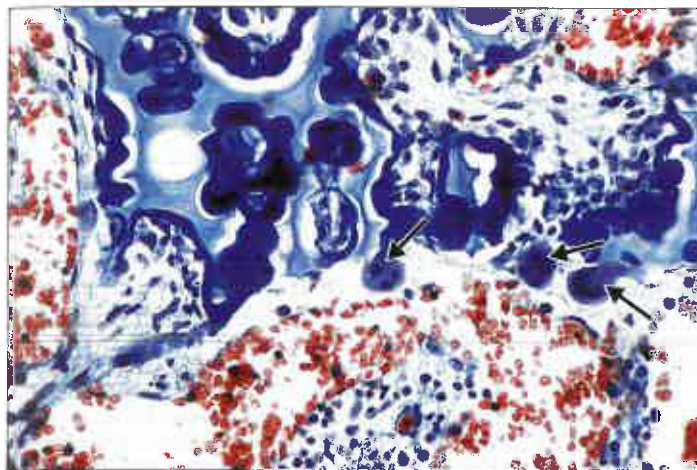


Fig. 5.24 Ossificazione endocondrale in osso fetale umano. Nella metà superiore del campo si osservano spicole di residui cartilaginei (blu chiaro) che servono da superfici per la deposizione di osteoide (blu scuro). L'osso immaturo non lamellare mineralizzato è colorato di rosso. In posizione centrale, sulla destra, è possibile vedere tre grandi osteoclasti multinucleati che erodono ulteriormente la cartilagine e rimodellano l'osso in via di sviluppo. I sinusoidi ematici e il tessuto emopoietico (in basso) riempiono gli spazi tra le aree di ossificazione. Preparazione tricromica azan di Heidenhain.

crescimento cartilagineo si verificano la proliferazione e la formazione di colonne (la zona proliferativa), e la sua continua crescita interstiziale longitudinale rappresenta il meccanismo essenziale attraverso il quale l'intero osso si allunga.

Le colonne di cellule mostrano una progressiva maturazione verso il centro della diafisi, a mano a mano che i condrociti aumentano di dimensioni e accumulano glicogeno. Nella zona ipertrofica, il metabolismo energetico è depresso in corrispondenza del fronte di mineralizzazione (si veda Fig. 5.23). Le lacune sono adesso separate da setti trasversali e longitudinali, e questi ultimi sono impregnati da cristalli di idrossiapatite nei quali si è formata la zona di cartilagine calcificata (o zona di ossificazione; si veda Fig. 5.22). Questi setti calcificati passano nella zona di ossificazione e vengono invasi da mesenchima vascolare contenente osteoblasti, osteoclasti ecc. I setti, specialmente quelli trasversali, sono così parzialmente erosi mentre sulle superfici delle pareti longitudinali avviene deposizione di osteoide, formazione di osso e inclusione di osteociti. L'erosione dei setti calcificati è mediata dall'azione di osteoclasti, coadiuvata da cellule associate alle anse terminali dei sinusoidi vascolari che occupano, e vengono in intimo contatto con l'impalcatura di trabecole colonnari incomplete.

Le costanti divisioni cellulari nella zona di accrescimento determinano una crescita alle estremità epifisarie delle colonne cellulari, e l'osso si accresce in lunghezza poiché questa sequenza di modificazioni procede distalmente dal centro della diafisi. L'osso cresce anche in diametro con l'ulteriore deposizione di osso subperiostale in prossimità delle epifisi e la sua cavità midollare si ingrandisce in senso sia trasversale sia longitudinale. L'erosione interna e il rimodellamento di tessuto osseo neoformato continua.

L'accrescimento procede in questo modo per molti mesi o anni in diverse ossa, ma alla fine, nelle estremità cartilaginee, compaiono in genere uno o più centri di ossificazione secondaria. Questi centri epifisari (o estremità di ossa prive di epifisi) inizialmente non mostrano colonne cellulari. Al contrario, gruppi isogeni di cellule si ipertrofizzano, con la calcificazione della matrice, e vengono quindi invasi da mesenchima vascolare osteogenico, talora proveniente dai canali cartilaginei. L'osso si forma sulla cartilagine calcificata, come descritto in precedenza. Non appena una epifisi si allarga, nella sua cartilagine periferica (pericondrio) si forma anche una zona di proliferazione in cui le colonne cellulari sono organizzate radialmente; zone di ipertrofia, calcificazione, erosione e ossificazione si presentano a profondità crescente

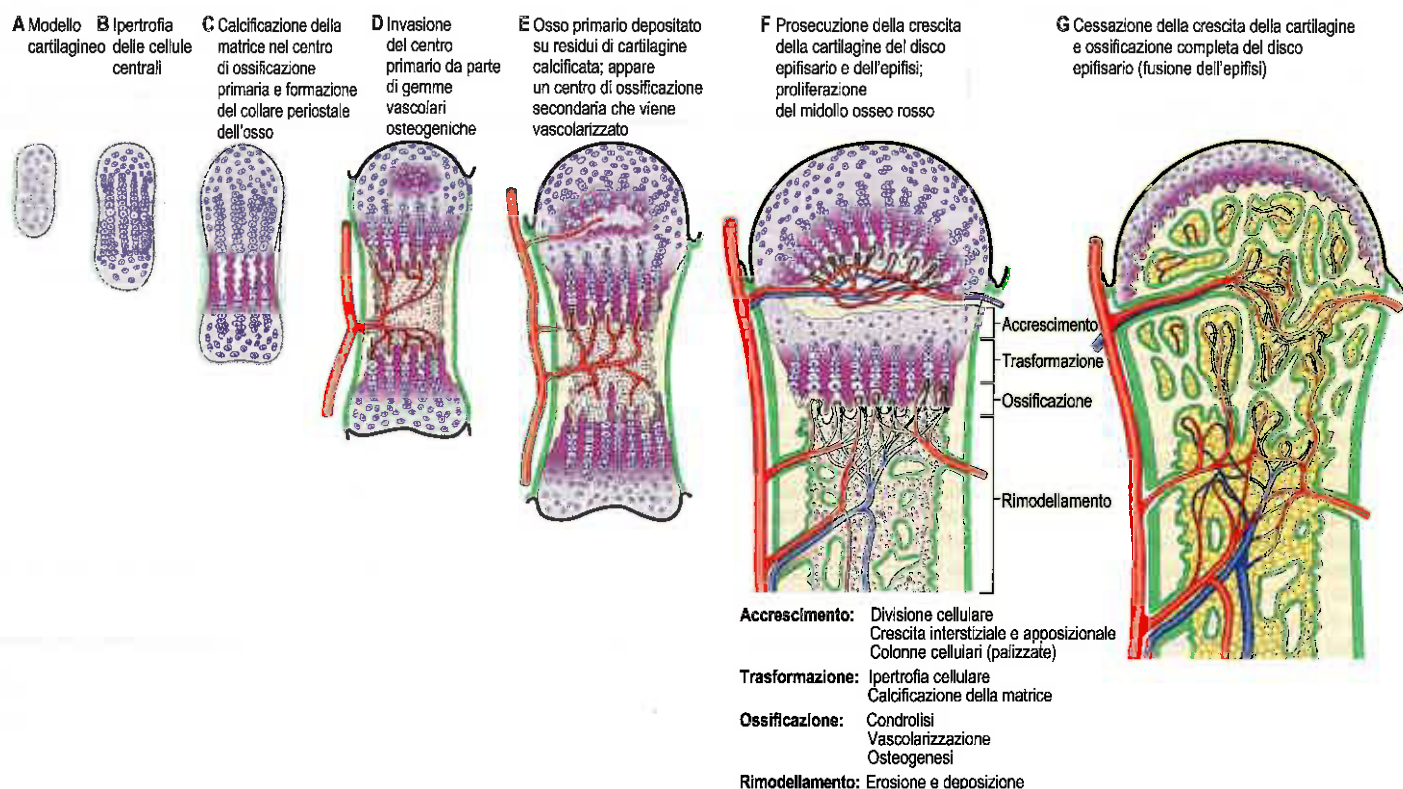


Fig. 5.25 Fasi dell'ossificazione endocondrale in un osso lungo.

dalla superficie. L'epifisi ossea primitiva è così circoscritta da una cartilagine di accrescimento superficiale, e la placca di accrescimento adiacente alla metafisi diviene presto la regione più attiva.

Quando l'osso raggiunge la maturità, i processi di ossificazione epifisari e metafisari invadono gradualmente il disco di accrescimento da entrambi i versanti; quando si incontrano, avviene la fusione ossea dell'epifisi e cessa l'accrescimento longitudinale dell'osso. Gli eventi che si verificano durante la fusione sono grosso modo i seguenti. Dopo il termine dell'accrescimento, il disco cartilagineo diventa quiescente e si assottiglia gradualmente; la proliferazione, l'impilamento e l'ipertrofia dei condrociti cessano, e le cellule formano masserelle piccole, irregolarmente coniche. La calcificazione a chiazze è accompagnata dal riassorbimento della cartilagine calcificata e di parte dell'osso metafisario adiacente, con formazione di canali di erosione che vengono invasi da mesenchima vascolare.

Alcune gemme endoteliali attraversano completamente il sottile piatto di cartilagine e i vasi metafisari ed epifisari si uniscono tra loro. L'ossificazione intorno a questi vasi si estende alle zone interposte e determina la fusione di epifisi e metafisi. Quest'osso è riconoscibile radiograficamente come una linea epifisaria radiopaca (termine utilizzato anche per indicare il livello del manico o anello pericondrale che circonda la cartilagine di accrescimento dell'osso immaturo o la superficie di giunzione tra epifisi e metafisi dell'osso maturo). Nelle epifisi di dimensioni minori, a fusione precoce, si trova solitamente un'iniziale area eccentrica di saldatura, mentre la restante placca cartilaginea di accrescimento si assottiglia. Le sedi iniziali di saldatura vengono successivamente erose e sostituite da nuovo osso. Il tessuto midollare invade completamente la placca cartilaginea di accrescimento finché la fusione è ultimata e non residuano "cicatrici" epifisarie. Nelle epifisi di dimensioni maggiori, a fusione tardiva, avvengono processi simili che causano però perforazioni multiple nei dischi di accrescimento, e isole di osso epifisario persistono spesso come cicatrici epifisarie. La cartilagine calcificata coperta da osso costituisce la cicatrice epifisaria, che si trova anche sotto la cartilagine articolare. È stata denominata osso metaplastico, termine utilizzato anche per le inserzioni di tendini, legamenti e altri tipi di tessuto connettivo denso dell'osso.

Le superfici cartilaginee delle epifisi che formano le articolazioni sinoviali non ossificano, ma la tipica successione degli strati cartilaginei persiste per tutta la vita. Una sequenza di sviluppo simile si presenta nelle sincondrosi, a eccezione del fatto che l'indice di proliferazione dei condrociti e la sostituzione di cartilagine con osso sono simili, benché non identici, su entrambi i lati delle sincondrosi.

Accrescimento e mantenimento postnatale dell'osso

Il modellamento, termine con cui si intendono i cambiamenti nella forma generale, si verifica in tutte le ossa in via di accrescimento. Il processo è stato studiato soprattutto in quelle della volta cranica e nelle ossa lunghe con estremità espanse.

Un osso come il parietale, aumenta di spessore e di ampiezza durante l'accrescimento, ma il raggio di curvatura si riduce. L'accrescimento continua lungo i margini per proliferazione delle cellule osteoprogenitrici a livello delle suture e osso periostale viene depositato soprattutto sulla superficie esterna ed eroso su quella interna, ma non a ritmi uniformi né in tutte le occasioni. La velocità di formazione aumenta con la distanza radiale dal centro di ossificazione (in questo caso, la futura eminenza parietale). La formazione dell'osso può anche avvenire sul versante endocranico, come su quello esterno, cambiando in questo modo la curvatura dell'osso. Le posizioni relative dei centri di ossificazione originari variano nelle tre dimensioni con l'ispessirsi e l'accrescersi delle ossa craniche in corrispondenza delle suture e in seguito all'espansione della calotta cranica per accogliere il cervello in accrescimento. Lo sviluppo delle lamine corticali esterna e interna si accompagna allo sviluppo all'interno di trabecole e spazi midollari.

Le ossa lunghe si estendono in lunghezza principalmente per ossificazione endocondrale in corrispondenza dei dischi di accrescimento epifisari. Il simultaneo aumento dell'ampiezza si verifica per deposizione subperiostale ed erosione endostale. L'accrescimento in diversi punti si può verificare a velocità diverse, o può anche essere sostituito dal riassorbimento, con conseguenti cambiamenti della forma dell'osso. Ciò spiega come, ad esempio, la tibia cambi la forma della sua sezione trasversale da tubulare a triangolare. Allo stesso modo, il contorno li-

mitato delle metafisi è mantenuto mediante le diverse velocità di erosione periostale e di deposizione endostale, mentre l'osso metafisario acquista la posizione diafisaria. La giunzione tra un'area di erosione e una di deposizione sulla superficie di un osso durante il suo accrescimento, è chiamata linea di inversione di superficie. La posizione relativa di questa linea può rimanere fissa durante lunghi periodi di crescita e cambiamenti di forma.

L'osso lamellare si forma ed è rimodellato a velocità variabili nel corso della vita adulta (si veda oltre).

Sviluppo e mantenimento normali dell'osso dipendono da apporto e assorbimento adeguati di calcio, fosforo e vitamine A, C e D e da un equilibrio tra ormone della crescita (GH, somatotropina), ormoni tiroidei, estrogeni e androgeni. Altri fattori biologici comprendono prostaglandine e glucocorticoidi. L'intenso carico meccanico è importante per il mantenimento di una massa ossea adeguata. La carenza prolungata di ciascuno di questi fattori può determinare perdita di tessuto osseo (osteopenia); se la perdita di osso è severa (osteoporosi), può indurre fratture e deformazioni.

La vitamina D influenza il trasporto intestinale di calcio e fosforo, quindi regola i livelli di calcio circolante. Nell'adulto, una prolungata carenza (con o senza scarso apporto dietetico) determina la presenza di ossa con aree di osteoide deformabile non calcificato (osteomalacia). Durante l'accrescimento, il deficit di vitamina D può apportare gravi turbe delle cartilagini di accrescimento e dei processi di ossificazione, come riduzioni della normale organizzazione a colonne dei dischi di accrescimento e difetti di calcificazione delle cartilagini, anche se i condrociti continuano a proliferare. I dischi di accrescimento diventano anche più spessi e meno regolari del normale, come avviene ad esempio nel rachitismo classico od osteomalacia giovanile. Nel rachitismo, le trabecole cartilaginee non calcificate o scarsamente calcificate sono erose solo parzialmente; gli osteoblasti secernono strati di osteoide ma questi non ossificano nella regione metafisaria e, alla fine, la forza di gravità comporta deformazioni di queste ossa poco robuste.

La vitamina C è fondamentale per la corretta sintesi dei collagene e dei proteoglicani della matrice nei tessuti connettivi. Quando la vitamina C è carente, i dischi di accrescimento diventano sottili, l'ossificazione quasi cessa e sia le trabecole metafisarie sia l'osso corticale diventano estremamente sottili, causando fragilità e ritardo nella guarigione delle fratture.

La vitamina A è essenziale per la crescita normale e per un corretto equilibrio tra deposizione e riassorbimento osseo. La sua carenza determina un ritardo nell'accrescimento dovuto all'insufficiente erosione interna e rimodellamento, in particolare nella base cranica. I forami appaiono ristretti, causando talvolta atrofia da compressione dei nervi che passano attraverso di essi. La cavità endocranica e il canale vertebrale possono non espandersi alla stessa velocità con cui si sviluppa il sistema nervoso centrale, alterando le funzioni nervose. Viceversa, un eccesso di vitamina A accelera il processo di erosione vascolare delle cartilagini di accrescimento, le quali divengono sottili o scompaiono completamente, con arresto dell'accrescimento longitudinale. L'acido retinoico, un derivato della vitamina A, è coinvolto nella formazione degli abbozzi degli arti e nella differenziazione degli osteoblasti.

Un'equilibrata funzione endocrina è essenziale per la normale maturazione dell'osso, mentre alterazioni di questo equilibrio possono avere ripercussioni profonde. Al di là del suo ruolo nel metabolismo del calcio, un eccesso di ormone paratiroideo (iperparatiroidismo primario) determina erosione incontrollata dell'osso da parte degli osteoclasti, soprattutto a livello sottoperiostale e poi endostale (osteite fibrosa cistica). L'ormone della crescita è necessario per la normale proliferazione interstiziale nelle cartilagini di accrescimento e, quindi, per l'incremento di statura. Il meccanismo con cui si conclude il normale accrescimento non è ancora perfettamente compreso, ma può dipendere o da una caduta nella produzione dell'ormone o da una diminuita sensibilità dei condroblasti all'azione di fattori di crescita simili all'insulina (IGF) regolati dal GH. La ridotta produzione di GH nel giovane comporta una quiescenza e un assottigliamento delle cartilagini di accrescimento e quindi nanismo ipofisario. Al contrario, la continua ipersecrezione conduce, sempre nel giovane, al gigantismo, mentre nell'adulto determina un aumento dello spessore delle ossa per deposizione subperiostale; questa affezione, nota come acromegalia, interessa principalmente la mandibola, i piedi e le mani.

Mentre il continuo accrescimento longitudinale delle ossa dipende da adeguati livelli di GH, il rimodellamento, necessario per ottenere la forma definitiva, richiede anche l'azione degli ormoni tiroidei. Inoltre

l'accrescimento e la maturità dello scheletro sono strettamente connessi all'attività endocrina delle ovaie, dei testicoli e della corticale del surrene. Elevati livelli di estrogeni aumentano la deposizione di osso endostale e osso trabecolare, mentre l'osteoporosi nelle donne in postmenopausa riflette una ridotta funzione ovarica. Negli uomini, le fluttuazioni nella velocità di accrescimento e nei vari gradi di maturità scheletrica dipendono dai livelli circolanti di androgeni corticosurrenali e testicolari. Nell'ipogonadismo la saldatura dei dischi di accrescimento è ritardata e di conseguenza gli arti si allungano eccessivamente, mentre, nell'ipergonadismo, la precoce fusione delle epifisi si traduce in una statura ridotta.

Rimodellamento osseo

Le strutture rigide, tra cui l'osso, sono soggette all'accumularsi di microtraumi per effetto del carico ripetuto. Nei metalli ciò può tradursi nel progredire delle lesioni e nella "rottura da affaticamento". L'osso riduce il rischio di questa resistenza insufficiente rinnovandosi periodicamente, una piccola area tissutale alla volta. Questo processo è noto come "rimodellamento" in quanto il volume e l'orientamento della matrice neosostituita non sono necessariamente gli stessi di quella precedente; l'osso, piuttosto, coglie l'opportunità di adattare la propria massa e la propria architettura alle esigenze meccaniche prevalenti. Il rimodellamento interessa l'equilibrio locale tra riassorbimento e deposizione dell'osso. Il suo scopo primario è rinnovare l'osso piuttosto che aumentarne la massa, e il processo si protrae per tutta la vita, con la sostituzione ogni anno di circa il 10% dell'osso nei soggetti adulti (Brandi 2009).

Il rimodellamento interno offre una continua riserva di osteoni giovani con riserve di calcio labile e fornisce una certa plasticità all'architettura ossea, che può adeguarsi a variazioni di orientamento delle sollecitazioni meccaniche. Una unità di rimodellamento osseo è costituita dall'avanzamento di un cono di rimozione e di un cono di riempimento. Gli osteoclasti attivati formano un cono di rimozione che scava un canale cilindrico nell'osso (canale di riassorbimento) e procede davanti a un vaso ematico centrale alla velocità di 50 $\mu\text{m}/\text{die}$. Un cono di rimozione è lungo tipicamente 2 mm e impiega da 1 a 3 mesi per formarsi; un periodo analogo è necessario per formare il nuovo osteone (secondario) completando il cono di riempimento (Fig. 5.26). Gli osteoblasti seguono gli osteoclasti riempiendo con nuova osteoide gli spazi formati, a partire dalla superficie esterna o pareti del canale. Strati successivi di osso sono depositati sulla superficie dello strato preesistente, non appena gli osteoblasti rimangono racchiusi (come osteociti) nella matrice da essi stessi secreta, finché la lamella più centrale diviene prossima al vaso lungo l'asse del canale. Il "cono di riempimento" (si veda Fig. 5.26) può contenere 4.000 osteoblasti per mm^2 . In questo modo, le pareti dei canali di riassorbimento sono delimitate da nuova matrice lamellare e i canali vascolari si restringono progressivamente. Una linea cementante basofila ipermineralizzata (o linea di inversione di crescita) rappresenta il confine del nuovo osteone, indicando il margine tra l'attività di riassorbimento del cono di rimozione e la matrice ossea non rimodellata da questa attività. I residui di lamelle circonfenziali di vecchi osteoni formano le lamelle interstiziali tra gli osteoni più recenti (si veda Fig. 5.17A).

L'unità di rimodellamento dell'osso spugnoso, equivalente all'osteone secondario di osso compatto, è l'unità strutturale di base (od ossea); essa presenta uno spessore medio di 40-70 μm e una lunghezza media di 100 μm , ma può essere più estesa e di forma irregolare. Talvolta, si possono visualizzare mediante microfotografie unità strutturali distinte per effetto di differenze di età e del grado di mineralizzazione (Farlay et al. 2005).

La forma e la massa dell'osso adulto sono determinate in parte da fattori genetici (Sigurdsson et al. 2008). Tuttavia, l'architettura e l'estensione del rimodellamento sono dettate in gran parte dal carico meccanico cui l'osso è sottoposto. Si ha tipicamente riassorbimento osseo quando la forza muscolare o la forza di gravità si riducono, come avviene durante il riposo a letto o in condizioni di gravità zero nello spazio (Shackelford et al. 2004). La ridotta attività nell'età avanzata è un'altra causa importante di perdita ossea. Poiché l'entità del rimodellamento varia in base all'età, il numero di osteoni e i loro frammenti sono stati utilizzati per stabilire l'età del materiale scheletrico alla morte. Al contrario, il carico maggiore per attività fisica o per lavoro può determinare ipertrofia delle ossa, evidenziata da un aumento del 35% dello spessore

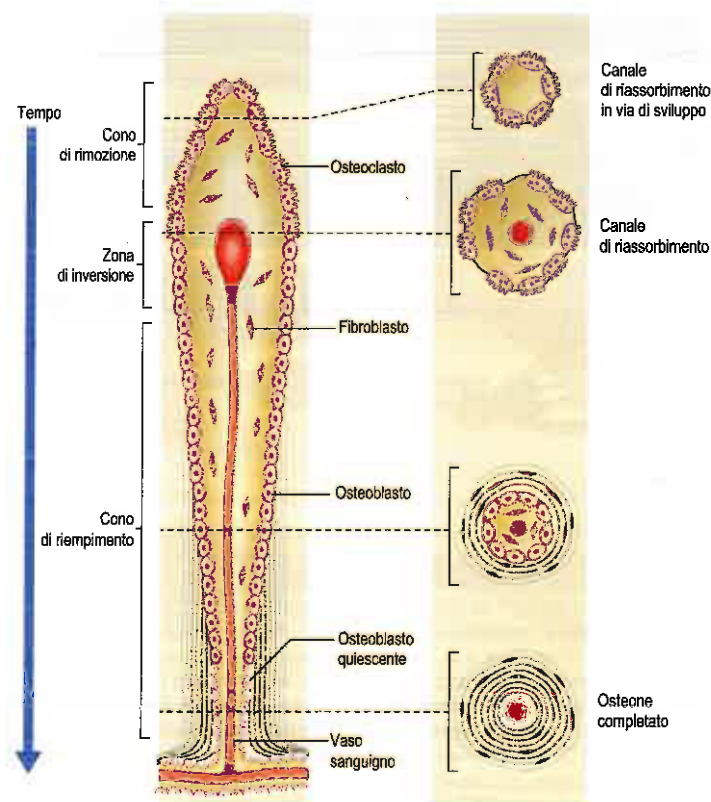


Fig. 5.26 Rimodellamento osseo. Sezioni longitudinali e trasversali che mostrano la formazione di un osteone lungo un asse temporale. Gli osteoclasti scavano un canale cilindrico attraverso l'osso. Seguono gli osteoblasti, depositando osso sulla superficie del canale finché la matrice non circonda il vaso sanguigno al centro dell'osteone neoformato (cono di riempimento di un nuovo osteone).

corticale nel braccio che regge la racchetta di un tennista di alto livello (Jones et al. 1977). Le ossa appaiono rispondere alla massima deformazione sostenuta (si veda Fig. 5.68), anziché al carico complessivo. Anche l'osso sottoposto a pressione costante tende a riassorbirsi, risposta su cui si basano molti trattamenti ortodontici in cui i denti vengono fatti lentamente migrare nell'ambito dell'osso alveolare mediante l'applicazione di una pressione costante laterale o mediale.

Sviluppo delle singole ossa

I centri di ossificazione appaiono lungo un ampio arco temporale durante l'accrescimento osseo, molti già durante la vita embrionale, alcuni nella vita prenatale e altri solo nel periodo di accrescimento postnatale. I centri di ossificazione sono inizialmente microscopici, ma diventano presto macroscopici, il che dà modo di seguirne l'accrescimento mediante esame radiologico o altre tecniche di scansione.

Alcune ossa, tra cui le ossa del carpo, del tarso, l'osso lacrimale, il nasale e lo zigomatico, il cornetto nasale inferiore e la catena degli ossicini dell'orecchio, ossificano da un singolo centro che può comparire tra l'ottava settimana di sviluppo intrauterino fino al decimo anno di età, decisamente un ampio intervallo per studiare l'accrescimento o per valutare l'età. La maggior parte delle ossa ossifica a partire da più centri distinti, uno dei quali compare al centro del futuro osso in un periodo embrionale avanzato oppure nella prima parte del periodo fetale (tra la 7ª settimana e il 4° mese). L'ossificazione si estende dai centri verso le estremità, che sono ancora cartilaginee alla nascita (Fig. 5.27). Queste regioni terminali ossificano a partire da centri separati, talora multipli, che appaiono tra la nascita e la tarda adolescenza; tali centri, pertanto, sono secondari al precoce centro primario dal quale ossifica la maggior parte dell'osso. Questa è la modalità di ossificazione delle ossa lunghe e di alcune ossa corte come i metacarpi e i metatarsi, le coste e le clavicole.

Alla nascita, un osso come la tibia è comunemente ossificato per tutta l'estensione della sua diafisi a partire da un centro primario che compare alla 7ª settimana di vita intrauterina, mentre le sue epifisi car-

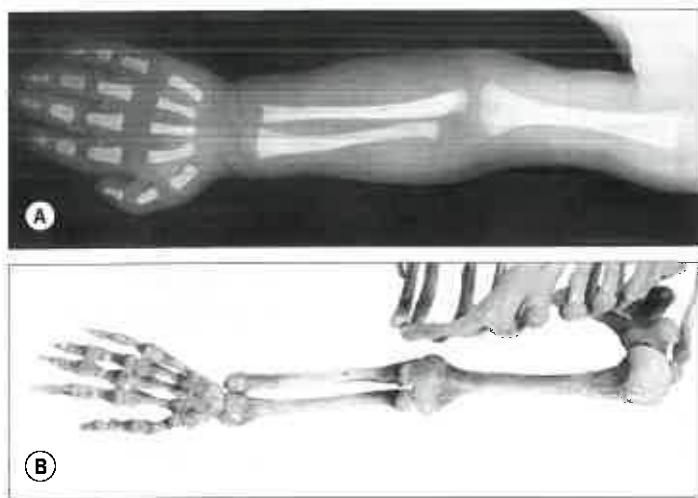


Fig. 5.27 A. Radiografia di un braccio di neonato. L'ossificazione dai centri primari è avanzata in tutte le ossa dell'arto tranne che in quelle del carpo che sono ancora interamente cartilaginee. Gli spazi che separano i singoli elementi sono riempiti da cartilagine ialina radiotrasparente, in cui l'ossificazione epifisaria e carpale avverrà in seguito. Si notino i contorni brillanti, la sottile diafisi intermedia e le metafisi relativamente espanse delle ossa lunghe e le proporzioni dei segmenti dell'arto, in particolare la mano relativamente grande, che sono caratteristiche di questa età. **B.** Ossa e cartilagini di un braccio sinistro di neonato. Si confrontino le aree radiotrasparenti nella radiografia (A) con gli elementi cartilaginei delle epifisi e del carpo conservati nel campione. (B. Da Michael C.E. Hutchinson; fotografia di Kevin Fitzpatrick per conto di GKT School of Medicine, London.)

tilaginee ossificano da centri secondari. A mano a mano che le epifisi si accrescono, quasi tutta la cartilagine è sostituita da osso, tranne che per uno strato specializzato di cartilagine articolare (ialina) che persiste in corrispondenza delle superfici articolari e una zona più spessa tra le diafisi e le epifisi. La persistenza di questo disco di accrescimento epifisario, o cartilagine di accrescimento, consente all'osso di allungarsi fino alle dimensioni consuete, momento entro il quale il disco epifisario si sarà ossificato. A questo punto l'osso ha raggiunto la maturità. Il processo di coalescenza dell'epifisi con la diafisi è la fusione, cioè l'amalgamarsi, in un solo elemento, di unità ossee separate.

Molte ossa lunghe posseggono epifisi in entrambe le loro estremità, distale e prossimale. I metacarpi, i metatarsi e le falangi possiedono una sola epifisi. Le coste, tipicamente, hanno epifisi per la testa e il tubercolo articolare e una epifisi per l'area non articolare. Le cartilagini costali rappresentano la cartilagine ialina non ossificata della costa in via di sviluppo e quindi non mostrano epifisi. Talora, l'ossificazione epifisaria è complessa. Ad esempio, l'estremità prossimale dell'omero è completamente cartilaginea alla nascita e quindi presenta tre centri durante l'infanzia, i quali confluiscono in un'unica massa prima di fondersi nella diafisi. Solo uno di questi centri forma la superficie articolare; gli altri formano i tubercoli maggiore e minore, preposti all'inserzione dei muscoli. Simili epifisi composite si trovano nell'estremità distale dell'omero, nel femore, nelle coste e nelle vertebre.

Molte ossa craniche ossificano da più centri. L'osso sfenoide, il temporale e l'occipitale sono quasi certamente risultato dell'associazione di elementi multipli durante la loro evoluzione. Alcuni mostrano evidenze di saldatura tra osso membranoso e cartilagineo che si fondono durante l'accrescimento.

Se la velocità di accrescimento fosse uniforme, i centri di ossificazione comparirebbero in rigido ordine decrescente rispetto alla misura dell'osso. Tuttavia, sedi diverse presentano diverse velocità di ossificazione, le quali non sembrano correlate alle dimensioni dell'osso. La comparsa dei centri primari per ossa di misure tanto differenti quanto le falangi e il femore è separata, al massimo, da una settimana di vita embrionale. Quelli per le ossa del carpo e del tarso presentano una certa correlazione tra le dimensioni e l'ordine di ossificazione, dal più grande (il calcagno nel feto al 5° mese) al più piccolo (il pisiforme tra il 9° e il 12° anno di vita postnatale). In singole ossa, la successione dei centri è correlata al volume di osso prodotto da ciascuno di essi. Le epifisi più voluminose, come le estremità adiacenti di femore e tibia, sono le prime che cominciano a ossificare (immediatamente prima o dopo la nascita) e sono di interesse

medico legale. In corrispondenza dei dischi epifisari, inizialmente la velocità dell'accrescimento è la stessa a entrambe le estremità delle ossa che presentano due epifisi. Tuttavia, osservazioni sperimentali in altre specie hanno rivelato che, in genere, una epifisi cresce più rapidamente dell'altra, dopo la nascita. Dal momento che l'estremità che cresce più velocemente si fonde in genere più tardi con la diafisi, il suo contributo all'allungamento è maggiore. Sebbene nelle ossa dell'uomo questa velocità più elevata non sia stata misurata direttamente, la fusione più tardiva è stata documentata radiologicamente. L'estremità più attiva di un osso lungo di un arto è spesso detta estremità di accrescimento, pur trattandosi di una terminologia impropria.

La velocità di aumento staturale, che è elevata nell'infanzia e nella pubertà, dimostra che la velocità di accrescimento nelle epifisi varia. Lo scatto di crescita alla pubertà, o poco prima, si riduce non appena le epifisi si fondono negli anni successivi all'adolescenza.

Le cartilagini di accrescimento non crescono in maniera uniforme in tutti i punti, il che presumibilmente rende conto di mutamenti come quello che avviene nell'angolo tra diafisi dell'omero e il suo collo. Le giunzioni tra epifisi e diafisi nei dischi di accrescimento non sono uniformemente piane su entrambe le superfici. Le superfici ossee di solito si incurvano reciprocamente per differente accrescimento, quindi l'epifisi si adatta come una coppa poco profonda all'estremità convessa della diafisi, con l'interposizione di cartilagine. Tale struttura è in grado di aumentare la resistenza alle forze di taglio in questo tratto relativamente debole. La reciprocità delle superfici ossee è aumentata da piccoli noduli e creste, come si può vedere quando le superfici sono liberate dalla cartilagine. Questi adattamenti enfatizzano la formazione di molte ossa immature da elementi diversi tenuti insieme dalle cartilagini epifisarie. La maggior parte delle ossa umane mostra queste complesse connessioni tra osso e osso attraverso la cartilagine durante gli anni di attività dell'infanzia e dell'adolescenza.

Le forze che si esercitano sulle cartilagini di accrescimento sono in larga misura di pressione, ma dotate di una componente di taglio. L'interferenza con la crescita epifisaria si può avere in seguito a un trauma ma più spesso per effetto di una malattia; le alterazioni conseguenti a livello dell'architettura trabecolare dell'osso sono visibili radiograficamente come linee trasversali opache indicative dell'arresto della crescita (linee di crescita di Harris). Molte di queste linee possono essere presenti nelle ossa di bambini affetti da ripetute gravi malattie.

Sono presenti nello sviluppo scheletrico variazioni individuali, sessuali e, probabilmente, anche razziali. La cronologia piuttosto che la sequenza degli eventi varia, e le femmine precedono i maschi in tutti i gruppi studiati: differenze che sono forse insignificanti prima della nascita possono raggiungere i due anni nell'adolescenza.

ARTICOLAZIONI

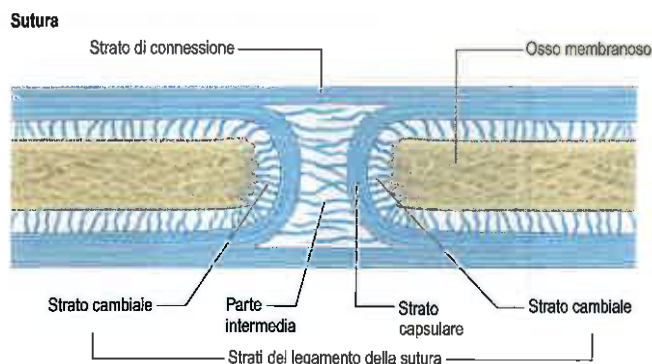
Le articolazioni sono le regioni dello scheletro in cui due o più ossa si incontrano e si articolano. Queste giunzioni sono supportate da una varietà di strutture tissutali molli e hanno la funzione principale di facilitare l'accrescimento o di consentire il movimento tra le ossa. La classificazione più semplice delle articolazioni si basa o sul grado di movimento possibile o sulla natura dei tessuti molli interposti; non esiste un'unica classificazione esaustiva. Il movimento libero è possibile a livello delle articolazioni sinoviali, mentre in corrispondenza delle sinartrosi il movimento è limitato. Queste ultime si possono dividere in articolazioni cartilaginee e fibrose. Le caratteristiche generali di ciascun tipo di articolazione saranno considerate di seguito. Le caratteristiche specifiche delle singole articolazioni verranno discusse nei relativi capitoli topografici.

ARTICOLAZIONI FIBROSE

Nelle articolazioni fibrose le ossa sono unite da tessuto connettivo fibroso che consente scarsi movimenti. I tre sottotipi che si possono definire sono suture, gonfosi e sindesmosi (Fig. 5.28).

Suture

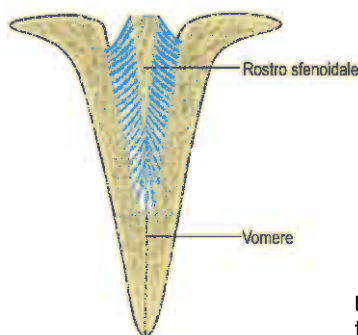
Le suture sono limitate al cranio (per la descrizione delle singole suture, si veda il Capitolo 19). In una sutura le due ossa sono separate da uno strato di tessuto connettivo di derivazione membranosa. Sulla su-



Gonfosi
(articolazione dente-alveolo)



Schindilesi
(creste e docce)



Sindesmosi

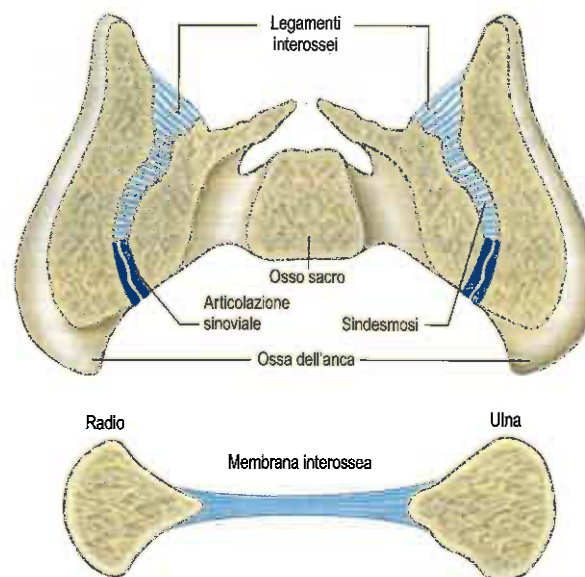


Fig. 5.28 Esempi delle principali varietà di articolazioni fibrose, ciascuna mostrata in sezione.

perficie di sutura le singole ossa sono rivestite da uno strato di cellule osteogeniche (strato cambiale) ricoperto da lamina capsulare di tessuto fibroso che si continua con il periostio su entrambe le superfici ossee endo ed esocraniche. L'area tra i rivestimenti capsulari contiene tessuto connettivo fibroso lasso e diminuisce con l'età, in modo che le superfici osteogeniche vengano a contatto. Al completamento della crescita, molte suture vanno incontro a sinostosi e si obliterano. La sinostosi si verifica normalmente con l'invecchiamento del cranio; può iniziare a formarsi a partire dai primi anni della terza decade e continua fino a età avanzata. Una schindilesi è una sutura specializzata nella quale creste ossee si adattano a solchi di un elemento adiacente, come avviene ad esempio nel punto in cui il solco tra le ali del vomere accoglie il rostro dello sfenoide (si veda Fig. 5.28).

Gonfosi

Una gonfosi è un'articolazione di tipo piolo e guaina, tra un dente e il suo alveolo, dove le due parti sono mantenute in stretto contatto dal collagene del periodonto che connette il cemento dentario all'osso dell'alveolo. In effetti, una gonfosi non è un'articolazione tra due strutture scheletriche.

Sindesmosi

La sindesmosi è una vera connessione fibrosa tra ossa. Può essere rappresentata da un legamento interosseo (ad es. la membrana interossea tra le diafisi radiale e ulnare), un esile cordone fibroso o una membrana fibrosa più densa (ad es. la regione posteriore dell'articolazione sacroiliaca, si veda Fig. 5.28).

ARTICOLAZIONI CARTILAGINEE

Le articolazioni cartilaginee si possono classificare in primarie (sincondrosi) o secondarie (sinfisi) in base alla natura della cartilagine interposta. Mentre la distinzione tra articolazioni fibrose e cartilaginee è di solito abbastanza netta, può verificarsi un certo grado di sovrapposizione per cui un'articolazione prevalentemente fibrosa può contenere talune isole di cartilagine oppure un'articolazione prevalentemente cartilaginea può contenere densi fasci di collagene allineati. Queste articolazioni tendono a essere meno rigide rispetto alle articolazioni fibrose e alcune permettono il movimento, sebbene di grado ridotto (Figg. 5.29 e 5.30).

Articolazioni cartilaginee primarie

Le articolazioni cartilaginee primarie, o sincondrosi, si trovano dove i centri di ossificazione attivi sono separati da un'area di cartilagine ialina (non articolare). Sono presenti in tutte le ossa postcraniali che si formano da più di un centro di ossificazione. Poiché la cartilagine ialina mantiene la capacità di ossificare con l'età, le sincondrosi tendono a trasformarsi in sinostosi quando l'accrescimento è completo. Le articolazioni cartilaginee primarie sono associate quasi esclusivamente ai dischi di accrescimento (si veda sopra).

Articolazioni cartilaginee secondarie

Le articolazioni cartilaginee secondarie o sinfisi sono in ampia misura definite dalla presenza di un cuscinetto o disco di fibrocartilagine interposto tra la cartilagine articolare (ialina) che ricopre le estremità delle due ossa giustapposte. Il cuscinetto o disco varia da pochi millimetri a

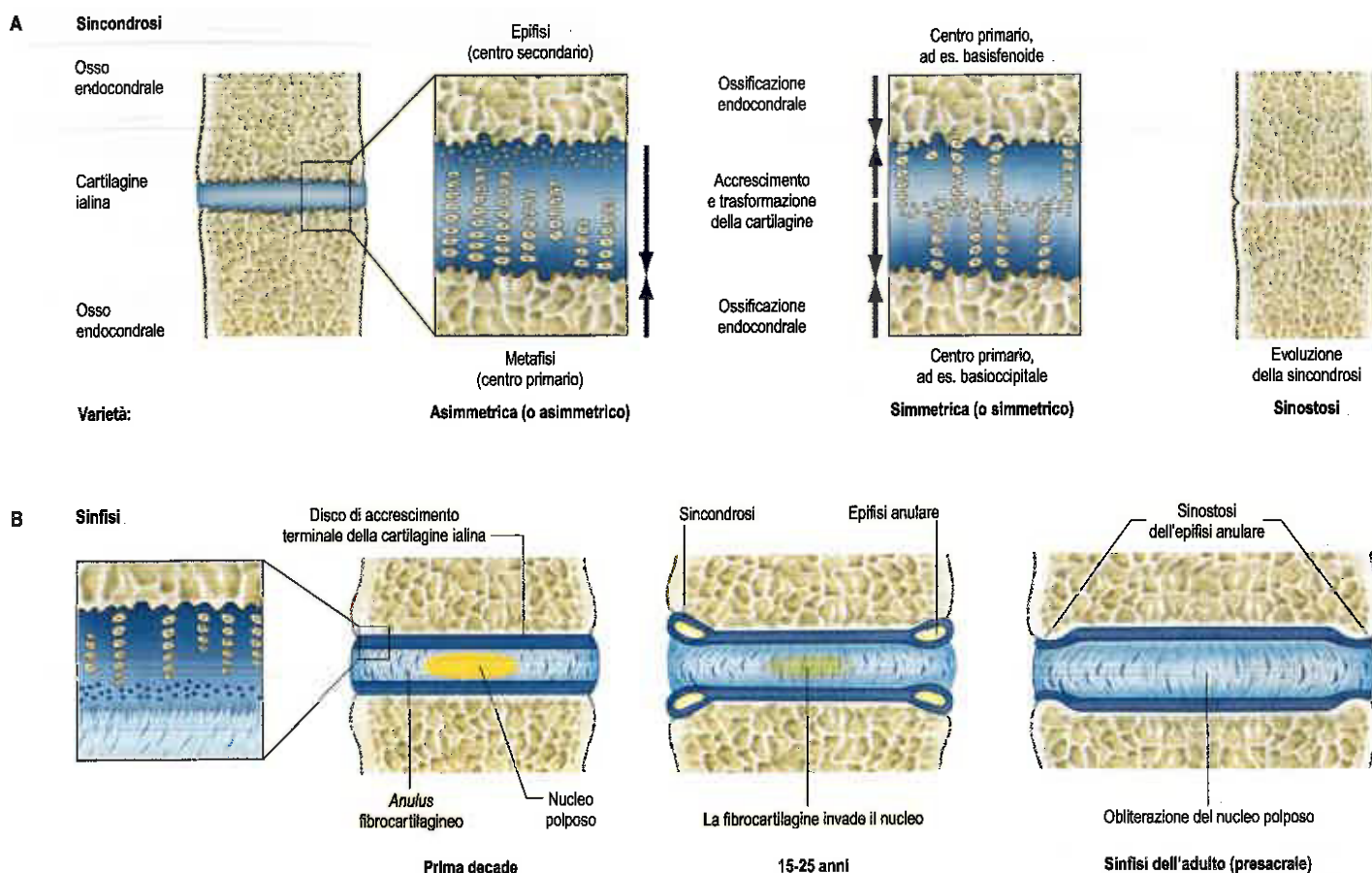


Fig. 5.29 Esempi di varietà di articolazioni cartilaginee (si veda anche Fig. 5.30). **A.** Sezione dei principali tessuti coinvolti, architettura più dettagliata e principali modelli di accrescimento di sincondrosi simmetriche e asimmetriche. In alcune localizzazioni si hanno gradi minori di asimmetria. La sinostosi è la normale evoluzione di quasi tutte le sincondrosi quando termina la crescita endocondrale. **B.** Sinfisi intervertebrali (presacrali), rappresentate in sezione, che mostrano cambiamenti legati all'età. Sinfisi sacrali e coccigee sono destinate a divenire sinostosi parziali o complete.

più di un centimetro di spessore, e l'intera regione è solitamente circondata da tessuto connettivo denso resistente, strettamente adeso. I legamenti di collagene si estendono attraverso la sinfisi a partire dai periferisti delle ossa giustapposte. I legamenti si fondono con i pericondri ialini e fibrocartilaginei, ma non formano una capsula completa. Essi contengono plessi di terminazioni nervose afferenti, che penetrano anche nella parte periferica della fibrocartilagine. La forza combinata dei legamenti e della fibrocartilagine può eccedere quella delle ossa associate. Una sinfisi è predisposta per resistere a varie sollecitazioni (compressione, tensione, forza di taglio, curvatura e torsione), ma l'entità del movimento è limitata, sia per le caratteristiche fisiche dell'articolazione, sia a causa delle ossa adiacenti. Le rotture sono di solito dovute a improvvise e massive sollecitazioni che si verificano quando il corpo è in una postura inappropriata.

Tutte le sinfisi si trovano sulla linea mediana (mandibolare, manubriosternale, pubica e intervertebrale) e tutte, eccetto la sinfisi mandibolare, si trovano nello scheletro postcraniale e resistono alla sinostosi. La sinfisi mandibolare (sinfisi mentoniera) è istologicamente diversa dalle altre sinfisi; tuttavia, l'uso diffuso di questo termine descrittivo fa sì che essa rimanga in questa categoria, seppure probabilmente in maniera inappropriata.

Il concetto secondo cui le sincondrosi sono transitorie e associate all'accrescimento, mentre le sinfisi sono permanenti e implicate nei movimenti, è eccessivamente semplicistico e solo in parte corretto. Entrambi i tipi di articolazione devono essere resistenti, entrambi sono siti in cui si verifica l'accrescimento ed entrambi contribuiscono, direttamente o indirettamente, alla gamma complessiva dei movimenti delle parti interessate. I movimenti che si verificano a livello delle sinfisi dipendono, sovente, non soltanto dalle proprietà meccaniche del cuscinetto o disco fibrocartilagineo; ad esempio i movimenti tra le vertebre dipendono non solo dalla deformabilità dei dischi intervertebrali ma anche dalla morfologia delle articolazioni apofisarie e dalle caratteristiche dei legamenti associati (Adams et al. 2013).

Il ruolo chiave svolto dalle sincondrosi nell'accrescimento dello scheletro è ampiamente riconosciuto, mentre l'accrescimento delle sinfisi ha ricevuto minore attenzione. L'accrescimento delle sinfisi può, per comodità, essere considerato sotto due aspetti correlati tra loro, vale a dire l'accrescimento intrinseco del disco fibrocartilagineo e l'accrescimento delle lamine di cartilagine ialina entro le quali progredisce l'ossificazione endocondrale.

ARTICOLAZIONI SINOVIALI

Queste sono articolazioni caratterizzate da movimenti liberi in cui le superfici ossee che si articolano sono ricoperte da sottile cartilagine articolare (ialina) e sono separate da uno strato di liquido sinoviale viscoso che serve da lubrificante (Fig. 5.31). La stabilità articolare è garantita da una capsula fibrosa (che in genere presenta ispessimenti legamentosi intrinseci) e spesso da legamenti accessori interni o esterni. Il liquido sinoviale, che partecipa anche al trasporto di metaboliti alle cellule della cartilagine articolare, è sintetizzato dalla membrana sinoviale che riveste la capsula articolare.

Superfici articolari

La cartilagine articolare rappresenta un tipo specializzato di cartilagine ialina, il che riflette la sua origine come parte del "modello" cartilagineo dell'osso nella vita embrionale. Le eccezioni sono rappresentate dalle articolazioni sternoclaveare, acromioclaveare e temporomandibolare, nelle quali le superfici che si articolano sono coperte da tessuto fibroso denso contenente gruppi isolati di condrociti con pochi proteoglicani nella loro matrice circostante; ciò, presumibilmente, dipende dalla loro formazione per ossificazione intramembranosa.

La cartilagine più superficiale, in diretto contatto con il liquido sinoviale, è uno strato privo di cellule di circa 3 µm di spessore, che contiene

ne fini fibrille collagene le quali decorrono parallelamente alla superficie. Funziona come un "rivestimento cutaneo" elastico e protettivo per il tessuto sottostante, e può risultare retrarsi sotto tensione se la cartilagine è danneggiata. La deformabilità della cartilagine articolare consente alle superfici cartilaginee giustapposte di assottigliarsi leggermente in corrispondenza della loro zona di contatto, aumentando l'area di con-

tatto e diminuendo la sollecitazione dovuta a quest'ultimo (si veda Fig. 5.57). Questa capacità della cartilagine articolare di distribuire il carico dipende dalla congruenza delle superfici articolari giustapposte (si veda Fig. 5.61). Alcune lievi ondulazioni della superficie trattengono il liquido sinoviale per cui resta possibile la lubrificazione da parte di un sottile strato di questo liquido in varie circostanze; in effetti le ossa scivolano l'una sull'altra "come sull'acqua" (si veda Fig. 5.60). Ciò garantisce una frizione ridotta e, di conseguenza, solo una lieve usura della cartilagine.

Lo strato superficiale privo di cellule è coperto da una grande glicoproteina, la lubrificina, che si estende dalla superficie in modo che una regione idrofobica della molecola si ritrovi nello spazio articolare, dove respinge la sua controparte sulla superficie articolare opposta. In questo modo la lubrificina agisce come un lubrificante simile al grasso, riducendo la frizione e l'usura dell'area di superficie. Questo meccanismo dello "strato lubrificante" torna utile quando il liquido sinoviale è spremuto, ad esempio per effetto di un carico intenso e protratto sull'articolazione, e la perdita della lubrificina può portare alla degenerazione della cartilagine (Waller et al. 2013). Il microscopio elettronico mostra questo strato lubrificante come un rivestimento superficiale, discontinuo ed elettrondenso, dello spessore di 0,03-0,1 μm . Il liquido sinoviale e i detriti membranosi, formati in seguito alla necrosi dei condrociti, possono contribuire a questo rivestimento superficiale che è di natura transitoria. La "lamina *splendens*", una struttura che appare come una linea brillante sulla superficie libera della cartilagine articolare quando si osservano sezioni oblique al microscopio a contrasto di fase, può essere un artefatto che appare tra due regioni confinanti con diverso indice di rifrazione, piuttosto che uno strato superficiale anatomicamente distinto. Le zone più profonde della cartilagine articolare sono descritte a pagina 94.

Con il progredire dell'età, le ondulazioni della superficie articolare si accentuano e mostrano piccole sporgenze irregolari, forse conseguenti a usura e stiramento. I cambiamenti sono estremamente lenti nelle articolazioni normali, ma progrediscono rapidamente in quelle patologicamente "disidratate" e nelle quali la viscosità del liquido sinoviale è alterata.

Capsula fibrosa

Una capsula fibrosa racchiude completamente l'articolazione sinoviale tranne dove è interrotta da protrusioni sinoviali (per maggiori dettagli, si veda la descrizione delle singole articolazioni). È costituita da fasci intrecciati di fibre parallele di collagene di tipo I e forma un manicotto intorno alle estremità delle ossa articolari. Nelle piccole ossa si inserisce di solito presso la periferia delle superfici articolari, mentre nelle ossa lunghe le variazioni sono notevoli e l'inserzione può trovarsi, in tutto o in parte, a una certa distanza dalle superfici articolari. La capsula è attraver-

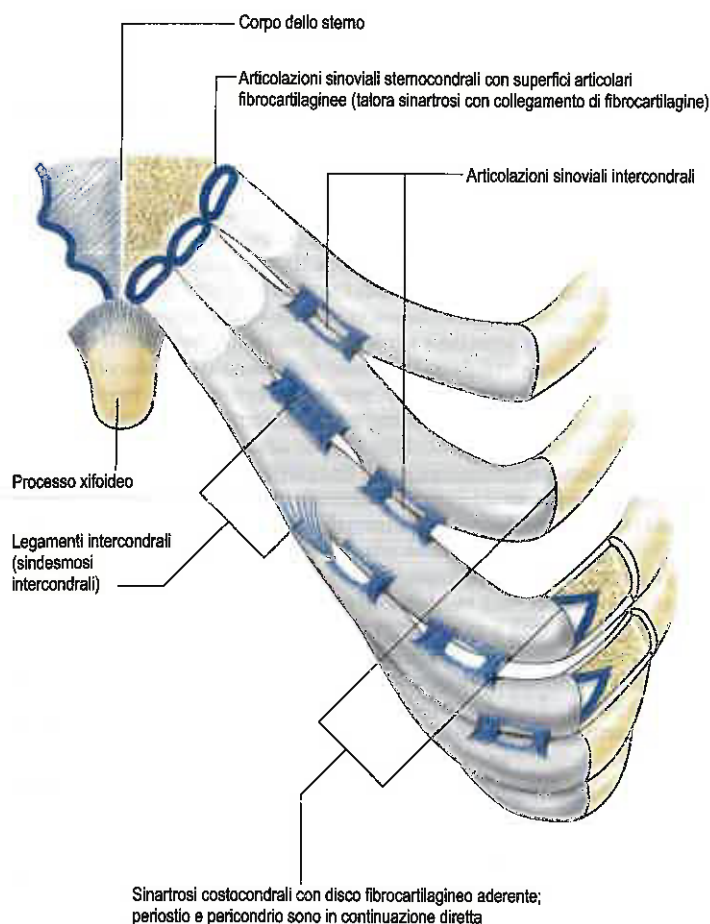


Fig. 5.30 Giunzioni intercondrali e osteocondrali meno comuni: per le altre localizzazioni, si rimanda al testo. Il perostio e il pericondrio sono omessi.

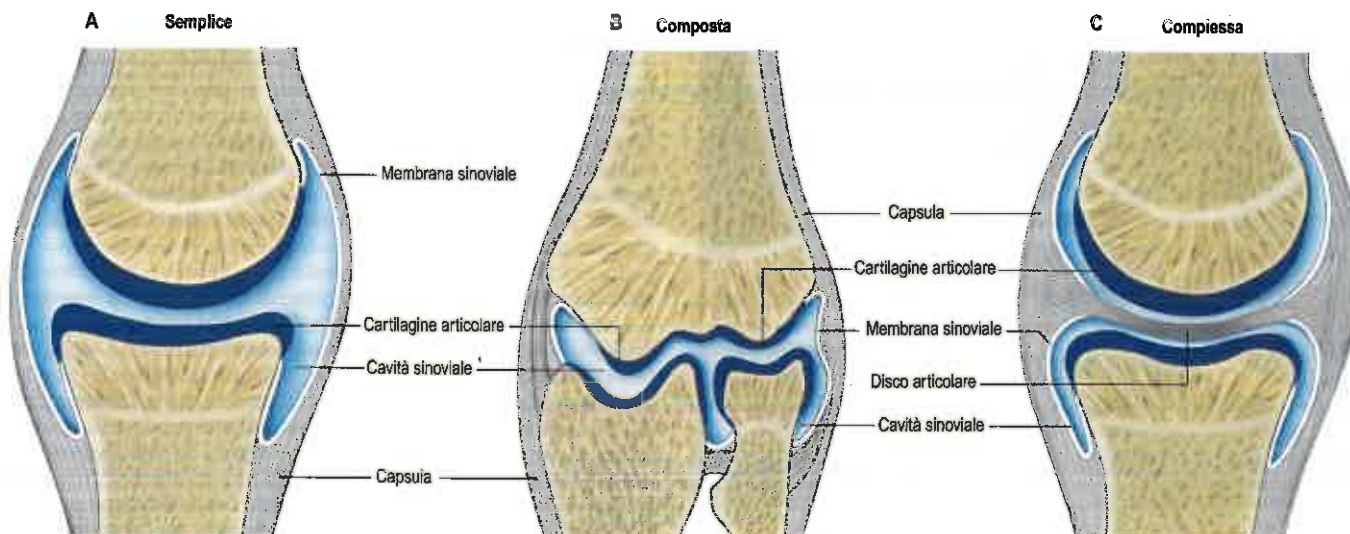


Fig. 5.31 Articolazioni sinoviali, alcune caratteristiche strutturali fondamentali e un tipo elementare di classificazione. **A.** Semplice. **B.** Composta. **C.** Complessa. Per motivi di chiarezza, le superfici articolari sono separate artificialmente. **(A)** e **(C)** sono puramente schematiche e non si riferiscono a nessuna articolazione in particolare. **(B)**, tuttavia, è una rappresentazione semplificata di alcune caratteristiche di un'articolazione del gomito; i contorni complicati dovuti all'olecrano, alle fosse coronale e radiale e i profili dei cuscinetti adiposi articolari sono stati omessi per semplicità.

sata da vasi e nervi e può presentare aperture entro cui la membrana sinoviale protrude a formare borse. È rivestita internamente da una membrana sinoviale che si estende anche su tutte le superfici non articolari (ossa, tendini e legamenti) che si trovano, in tutto o in parte, all'interno della capsula fibrosa. Laddove un tendine è inserito sull'osso all'interno di un'articolazione sinoviale, un'espansione della membrana sinoviale lo segue in genere fuori dalla capsula. Alcuni tendini extracapsulari sono separati dalla capsula per mezzo di una borsa sinoviale in continuità con l'interno dell'articolazione. Queste protrusioni sono potenziali vie di diffusione di processi infettivi all'interno dell'articolazione.

La capsula fibrosa presenta, in genere, degli ispessimenti localizzati di fasci paralleli di fibre collagene, chiamati legamenti capsulari (intrinseci) che prendono nome dalle loro inserzioni. Alcune capsule sono rinforzate o sostituite da tendini di muscoli adiacenti o da loro espansioni. I legamenti accessori sono strutture distinte e possono essere localizzati all'interno o all'esterno della capsula. Tutti i legamenti, sebbene rigidi sotto tensione, risultano flessibili durante i piegamenti. Essi presentano una capacità di ritorno elastico, dopo essere stati stirati, del 10-15%, e sono protetti dalle lesioni tramite contrazioni riflesse di muscoli appropriati. Oppongono scarsa resistenza ai movimenti normali, ma si tendono in caso di movimenti ai limiti della gamma possibile.

Membrana sinoviale

La membrana sinoviale riveste la capsula articolare fibrosa e le superfici ossee esposte, i legamenti intracapsulari, le borse e le guaine tendinee (Fig. 5.32). Non ricopre i dischi intrarticolari o menischi, e si ferma ai margini delle cartilagini articolari in una zona di transizione che occupa pochi millimetri periferici della cartilagine. La membrana sinoviale secerne e assorbe un liquido che facilita i movimenti tra le superfici articolari.

Rosa, liscia e splendente, la superficie interna della membrana sinoviale mostra pochi minuti villi sinoviali che aumentano di dimensione e numero con l'età. Pieghe e frange della membrana possono anche aggettare nella cavità articolare, e alcune di queste sono abbastanza costanti da essere contraddistinte da un nome, ad esempio le pieghe alari e il legamento mucoso del ginocchio. I villi sinoviali sono più numerosi presso i margini articolari e sulla superficie delle pieghe e delle frange, diventando prominenti in alcuni stati patologici.

Accumuli di tessuto adiposo (cuscinetti adiposi articolari) si rinven- gono nelle membrane sinoviali di molte articolazioni. Questi accumuli adiposi, ma anche le pieghe e le frange sinoviali, sono cuscinetti deformabili che occupano gli spazi potenziali e le irregolarità nelle articolazioni che non sono completamente riempite di liquido sinoviale. Durante i movimenti, essi si adattano alle variazioni di forma e volume delle irregolarità, una funzione che condividono con i dischi intrartico-

lari e con i menischi. Essi aumentano anche l'estensione superficiale della membrana sinoviale e possono contribuire a diffondere il liquido sinoviale sulle superfici articolari.

La membrana sinoviale presenta due strati: uno strato intimo altamente cellulare disposto su uno strato subintimo fibroso e vascolarizzato (tessuto subsinoviale). La subintima è spesso costituita da tessuto connettivo lasso irregolare, ma contiene anche lamine organizzate di fibre collagene e di elastina, parallele alla superficie della membrana, frammiste a occasionali fibroblasti, macrofagi, mastociti e adipociti. La componente elastica può impedire la formazione di pieghe eccessive durante il movimento articolare. Le cellule adipose subintimali formano dei lobuli compatti circondati da setti interlobulari fibroelastici altamente vascolarizzati che danno al tessuto stabilità e turgore sotto compressione.

L'intima è costituita da cellule sinoviali pleomorfe immerse in una matrice granulare, amorfa. Le cellule sinoviali delle normali articolazioni umane formano, tra la subintima e la cavità articolare, uno strato discontinuo intrecciato, che comprende da una a tre cellule ed è profondo 20-40 μm . Le cellule sinoviali non sono separate dalla subintima mediante una membrana basale e si distinguono dalle cellule subintimali solo perché si associano a formare uno strato superficiale. In molte sedi, ma soprattutto dove il tessuto subintimo è lasso, si trovano zone prive di cellule sinoviali. Sul tessuto subintimo fibroso le cellule sinoviali possono essere appiattite e strettamente stipate a formare lamine endotelioidee. Le cellule della sinovia umana sono solitamente ellittiche e hanno numerosi processi citoplasmatici. Le cellule adiacenti sono spesso separate da intervalli distinti, ma i loro processi si interdigitano dove le cellule sono più ravvicinate. Vi è una considerevole variabilità regionale nella morfologia e nel numero di cellule.

Vi sono almeno due popolazioni di cellule sinoviali o sinoviociti distinte dal punto di vista morfologico: tipo A e tipo B. I sinoviociti di tipo A sono cellule simili a macrofagi, caratterizzate da increspature o lamellipodi, invaginazioni della membrana plasmatica e vescicole pinocitiche associate, un grande apparato di Golgi ma un piccolo reticolo endoplasmatico rugoso. Esse, probabilmente, sintetizzano e rilasciano enzimi litici e fagocitano detriti articolari presenti nel liquido sinoviale. Le cellule sinoviali di tipo B, che predominano, ricordano i fibroblasti e possiedono un abbondante reticolo endoplasmatico rugoso, ma meno vacuoli e vescicole, e hanno una membrana plasmatica meno increspata. Probabilmente sintetizzano parte dell'acido ialuronico del liquido sinoviale, del lubrificante di confine lubrificina, e degli inibitori degli enzimi litici sintetizzati dalle cellule di tipo A, limitando la capacità di questi ultimi di danneggiare i tessuti articolari. I sinoviociti non si dividono in modo attivo nelle membrane sinoviali normali, tuttavia lo fanno in risposta ai traumi e all'emartro. In queste situazioni i sinoviociti di tipo B si dividono in situ, mentre la popolazione cellulare di tipo A aumenta per immigrazione di precursori provenienti dal midollo osseo.

Liquido sinoviale

Il liquido sinoviale occupa le articolazioni sinoviali, le borse e le guaine tendinee. Nelle articolazioni sinoviali è incolore o giallo paglierino, viscoso, e lievemente alcalino in condizioni di riposo (il pH si abbassa durante l'attività); contiene una esigua popolazione di cellule varie e particelle amorphe metacromatiche. Il volume del liquido sinoviale è limitato: generalmente se ne possono estrarre meno di 0,5 mL da una grossa articolazione come il ginocchio.

La sua composizione corrisponde a quella di un trasudato del plasma: il liquido, infatti, contiene proteine di derivazione ematica (circa 0,9 mg/100 mL). Esso, inoltre, contiene acido ialuronico, ritenuto un responsabile significativo delle proprietà viscoelastiche e tixotropiche (dipendenti dalla velocità di flusso) del liquido sinoviale. Una piccola percentuale (circa il 2%) delle proteine del liquido sinoviale differisce dalle proteine plasmatiche ed è probabilmente prodotta dai sinoviociti di tipo B. Una percentuale anche minore (circa 0,5%) di proteine del liquido sinoviale risulta rappresentata da una specifica glicoproteina lubrificante, la lubrificina. Il liquido sinoviale contiene poche cellule (circa 60 per mL nelle articolazioni umane a riposo), tra cui monociti, linfociti, macrofagi, cellule sinoviali dell'intima e leucociti polimorfonucleati; le conte maggiori si rilevano in soggetti giovani. Si ritiene che le particelle amorphe metacromatiche e i frammenti di cellule e di tessuto fibroso presenti nel liquido sinoviale si formino per effetto dell'usura e dello stiramento.

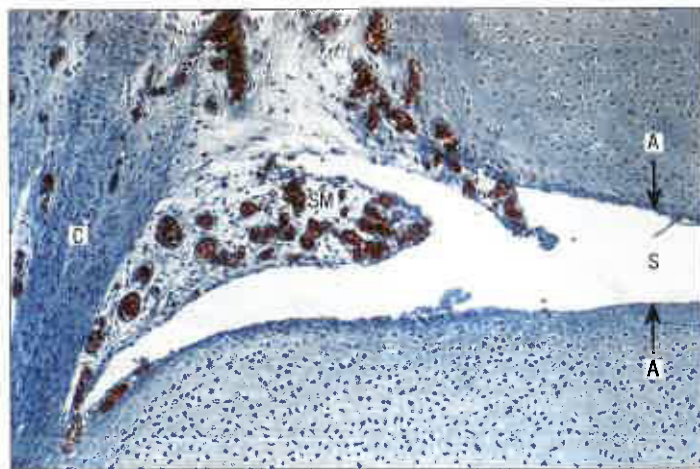


Fig. 5.32 Sezione di un'articolazione sinoviale e della membrana sinoviale altamente vascolarizzata a essa associata in una mano di feto umano. Le due superfici della cartilagine articolare (A, frecce) sono separate sulla destra da uno strato di liquido sinoviale (S) secreto dalla membrana sinoviale (SM) che si estende dalla capsula (C) per un breve tratto all'interno dello spazio articolare.

Menischi intrarticolari, dischi e cuscinetti adiposi

Un disco o un menisco articolare si trova tra superfici articolari a bassa congruenza (conformità delle superfici giustapposte). Il termine menisco dovrebbe essere riservato a dischi incompleti, come quelli presenti nel ginocchio e, talvolta, nell'articolazione acromioclaveare. Dischi completi, come quelli nelle articolazioni sternoclaveare e radioulnare inferiore, si estendono attraverso tutta l'articolazione sinoviale, dividendola dal punto di vista strutturale in due cavità sinoviali, e presentano spesso piccole perforazioni. Il disco nell'articolazione temporomandibolare può essere completo o incompleto.

La parte principale di un disco è relativamente acellulare, ma la superficie può essere ricoperta da uno strato incompleto di cellule appiattite che si continua nella zona periferica con la membrana sinoviale adiacente. I dischi sono di solito connessi alla loro capsula fibrosa per mezzo di tessuto connettivo vascolarizzato, in maniera tale da essere invasi da vasi sanguigni e fibre nervose afferenti e vasomotorie postgangliari simpatiche. A volte l'unione tra disco e capsula è più stretta e robusta, come si verifica nell'articolazione del ginocchio e nell'articolazione temporomandibolare. I dischi e i menischi sono formati da fibrocartilagine contenente fibre ondulate di collagene di tipo I, e non sono coperti di membrana sinoviale.

La funzione delle fibrocartilagini intrarticolari è incerta. Le evidenze provenienti dai dati strutturali e filogenetici, coadiuvate da analogie di tipo meccanico, suggeriscono che tale funzione comprende: migliore adattamento tra le superfici articolari; distribuzione del peso su aree di superficie più estese; assorbimento delle sollecitazioni; facilitazione dei movimenti combinati; limitazione dei movimenti traslazionali (di scivolamento) a livello di articolazioni come il ginocchio; protezione dei margini articolari; e diffusione del lubrificante. Il disco dell'articolazione temporomandibolare ha attirato un'attenzione particolare per la sua forma singolare, forse unica, e per le sue proprietà biomeccaniche.

Le funzioni dei labbri e dei cuscinetti adiposi, altri due tipi di dispositivi intrarticolari alquanto comuni, sono anche esse incerte. Un labbro, è un rigonfiamento anulare, di solito con sezione trasversale triangolare, adeso ai margini di superfici articolari come la fossa glenoide o l'acetabolo. Esso rende più profonda la cavità articolare e aumenta l'area di contatto tra le superfici giustapposte, potendo agire anche come diffusore del lubrificante. Allo stesso modo dei menischi, i labbri possono ridurre lo spazio sinoviale a dimensioni capillari, limitando così trascinamenti. Diversamente dai menischi, i labbri non sono compressi tra le superfici articolari. Lungo il margine anteriore o posteriore delle articolazioni zigopofisarie a livello lombare è stata descritta la presenza di piccoli labbri fibrosi come anche di meniscoidi fibroadiposi a forma di menisco in corrispondenza del polo superiore o inferiore delle stesse articolazioni. I cuscinetti adiposi sono molli e cambiano forma per colmare i recessi che variano di dimensioni secondo la posizione dell'articolazione.

Vascolarizzazione e drenaggio linfatico

Numerosi rami dei plessi arteriosi periarticolari perforano le capsule fibrose per formare plessi vascolari subsinoviali. Alcuni vasi sinoviali terminano vicino ai margini articolari in una frangia anastomotica, il circolo vascolare articolare. Un plesso linfatico nella subintima sinoviale drena lungo i vasi ematici a linfonodi regionali profondi.

La cartilagine articolare, i menischi intrarticolari e i dischi cartilaginei, sono tutti privi di vasi, probabilmente perché le pressioni meccaniche elevate in questi tessuti deformabili farebbero collassare su se stessi i vasi ematici. Gli esperimenti di laboratorio dimostrano che i proteoglicani inibiscono l'accrescimento vascolare, per cui la loro concentrazione elevata nei tessuti cartilaginei delle articolazioni può favorire l'esclusione dei vasi. Tuttavia, le lesioni e le alterazioni patologiche possono modificare le caratteristiche meccaniche e chimiche della cartilagine (Adams 2013), consentendo la rivascolarizzazione delle aree periferiche e distrutte. La vascolarizzazione dell'osso subcondrale è descritta a pagina 102.

Innervazione

Un'articolazione mobile è innervata da rami articolari dei nervi che forniscono i muscoli che agiscono sull'articolazione e la cute che ricopre l'articolazione (legge di Hilton). Benché vi sia una sovrapposizione

fra i territori dei diversi nervi, ciascuno di essi innerva una zona specifica della capsula. La regione posta in tensione dalla contrazione muscolare è di solito innervata dalle fibre nervose che si distribuiscono ai muscoli antagonisti. Ad esempio, stirando durante l'abduzione la porzione della capsula dell'articolazione dell'anca innervata dall'otturatore, si provoca la contrazione riflessa degli adduttori, sufficiente a impedire la lesione.

Gli assoni mielini dei nervi articolari innervano terminazioni di Ruffini, corpuscoli lamellari articolari e strutture simili agli organi tendinei di Golgi. Le terminazioni di Ruffini rispondono allo stiramento e sono adattamento lento, mentre i corpuscoli lamellari rispondono ai movimenti rapidi e alle vibrazioni e si adattano rapidamente; entrambi i tipi di recettori registrano la velocità e la direzione del movimento. Gli organi tendinei di Golgi, innervati dagli assoni mielini di calibro maggiore (10-15 μm di diametro), sono a lento adattamento; essi mediano il senso di posizione e sono implicati nella stereognosia, ossia nel riconoscimento della forma di un oggetto che si tiene in mano. Le terminazioni libere sono numerose nel punto di inserzione di capsule e legamenti e si ritiene costituiscano le terminazioni di assoni nocicettori amielinici e oligoamielinici (per una descrizione dei recettori sensitivi, si veda pag. 66).

Molte fibre amieliniche postgangliari del simpatico terminano vicino alla muscolatura liscia dei vasi sanguigni e sono, presumibilmente, vasomotorie o sensitive. Si ritiene che le terminazioni nervose nella membrana sinoviale innervino esclusivamente i vasi sanguigni e da ciò si deduce che la membrana sinoviale è relativamente insensibile al dolore.

Di norma, le strutture cartilaginee intrarticolari non sono innervate, in parte perché sono prive di vasi e in parte perché la crescita degli assoni è inibita da un'alta concentrazione di proteoglicani. Tuttavia, quando la cartilagine è lesa o affetta da patologie, i nervi possono accompagnare la conseguente crescita interna dei vasi e condurre sensazioni dolorose (Freemont et al. 1997). In genere, l'osso subcondrale è innervato ed è probabilmente sede di origine del dolore a livello del rachide (Peng et al. 2009).

Classificazione

Le articolazioni sinoviali possono essere classificate in base alla loro forma (Fig. 5.33). Nonostante questa classificazione abbia una certa utilità dal punto di vista pratico, si deve ricordare che si tratta di semplici variazioni, talvolta estreme, di forme fondamentali. Le superfici articolari non sono mai veramente piane, o sfere complete, cilindri, coni o ellissoidi.

Articolazioni piane

Le articolazioni piane, come le articolazioni intermetatarsali e intercarpi, presentano superfici quasi piane. Una lieve curvatura è spesso trascurabile, sebbene frequente, e i movimenti si possono considerare semplici traslazioni o scivolamenti tra le ossa.

Articolazioni a cardine o ginglimo angolare

Queste articolazioni assomigliano a cardini in quanto il movimento si verifica intorno a un unico asse immobile e quindi è in gran parte limitato a un solo piano. Ne sono esempi le articolazioni interfalangee e omero-ulnare. Tuttavia, le superfici di queste articolazioni a cardine non sono veramente cilindriche, e in effetti si possono avere movimenti su più piani. Le articolazioni a cardine sono dotate di robusti legamenti collaterali.

Le articolazioni bicondilarie sono articolazioni a cardine essenzialmente uniassiali, ma la presenza dei due condili, uno per lato, consente una rotazione limitata intorno a un secondo asse ortogonale al primo. Queste articolazioni sono formate da due condili convessi che si articolano con superfici concave o piane. I condili possono essere racchiusi in una capsula fibrosa comune, come il ginocchio, oppure possono trovarsi in capsule separate che cooperano necessariamente in tutti i movimenti come una coppia di condili, ad esempio le articolazioni temporomandibolari.

Articolazioni a perno o ginglimo laterale o trocoide

Si tratta di articolazioni uniassiali in cui un perno osseo in un anello osteolegamentoso permette un movimento di rotazione solo intorno all'asse del perno. Il perno può ruotare all'interno dell'anello (ad esem-

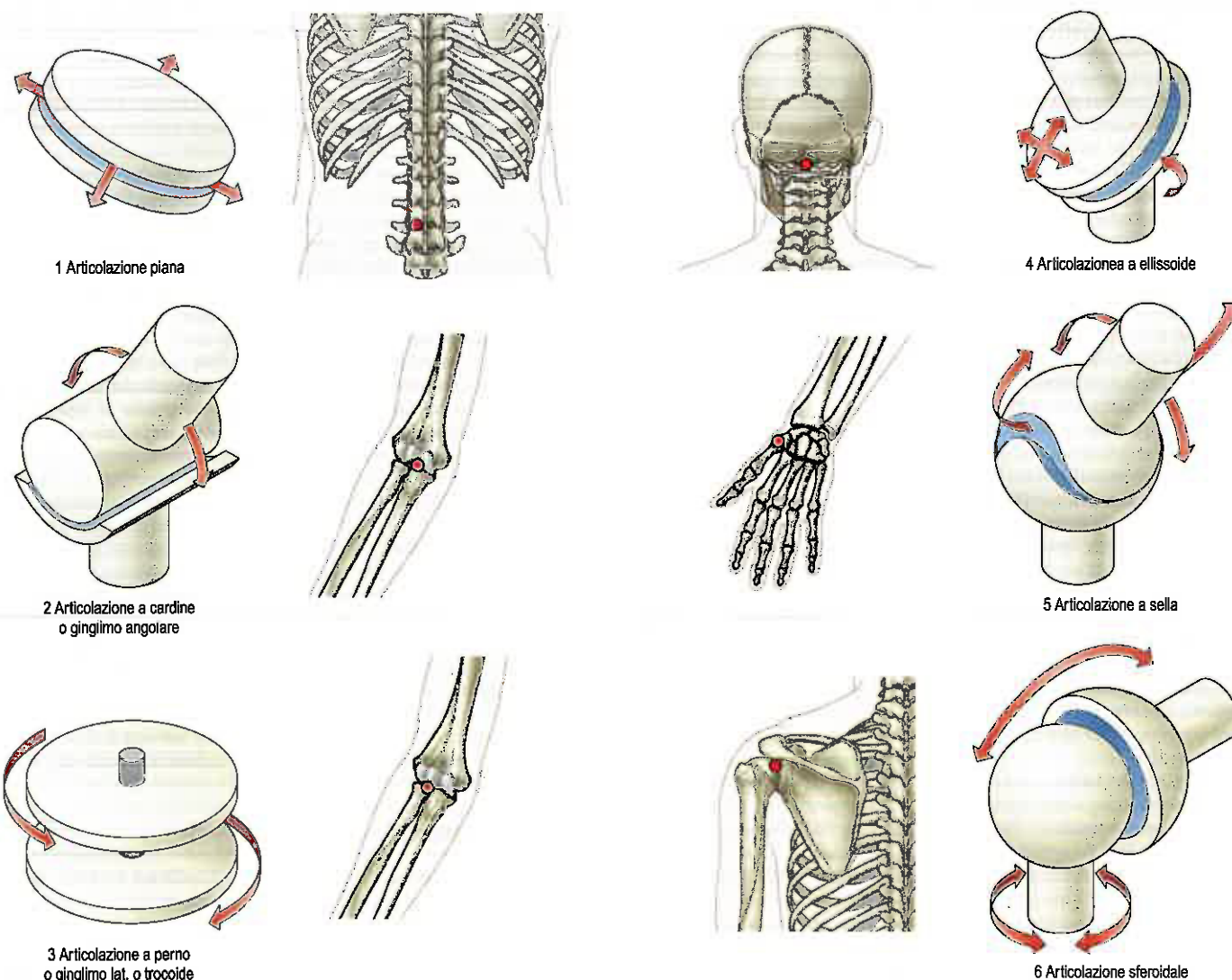


Fig. 5.33 Tipi di articolazioni sinoviali con esempi selezionati.

pio la testa del radio ruota entro il legamento anulare e l'incisura radiale dell'ulna), oppure l'anello può ruotare intorno al perno (ad es. l'atlante ruota intorno al dente dell'epistrofeo).

Articolazioni a ellissoide

Le articolazioni a ellissoide sono biassiali e possiedono una superficie ovoidale e convessa allocata in una cavità ellittica. Ne sono esempi l'articolazione radiocarpale e le articolazioni metacarpofalangee. I movimenti primari si realizzano secondo due assi ortogonali, come la flessione-estensione e l'abduzione-adduzione che possono combinarsi in un movimento di circumduzione. La rotazione intorno al terzo asse è in gran parte ostacolata dalla forma complessiva delle superfici articolari.

Articolazioni a sella

Le articolazioni a sella sono articolazioni biassiali in cui le superfici articolari hanno regioni sia concave sia convexe. Ciascuna superficie è massimamente convessa in una direzione e massimamente concava in un'altra, ad angolo retto rispetto alla prima. La convessità della superficie maggiore è giustapposta alla concavità della superficie minore, e viceversa. I movimenti fondamentali si compiono su due piani ortogonali, ma la forma dell'articolazione determina una rotazione assiale dell'osso in movimento. Questa rotazione "accoppiata" non è mai indipendente ed è significativa, da un punto di vista funzionale, per la posizione abituale e la limitazione del movimento articolare. L'articolazione a sella più nota è l'articolazione carpometacarpale del pollice, altri esempi includono la caviglia e l'articolazione calcaneocuboideale.

Articolazioni sferoidali

Queste articolazioni multiassiali sono formate da una testa "globoide" che si articola con una coppa giustapposta. Esempi fondamentali sono le articolazioni dell'anca e della spalla. Sebbene le loro superfici assomiglino a parti di sfere, esse non sono esattamente sferiche ma leggermente ovoidali e, quindi, la congruenza non è perfetta nella maggior parte delle posizioni. Anzi, ciò si verifica solo in una posizione, alla fine della maggior parte dei comuni movimenti.

Fattori che influenzano il movimento

I movimenti delle articolazioni sinoviali dipendono da molteplici fattori, tra cui la complessità di organizzazione, il numero di superfici articolari e il numero e la posizione degli assi principali del movimento.

Complessità di forma

La maggior parte delle giunture sinoviali è rappresentata da semplici articolazioni tra due superfici articolari. Un'articolazione con più di due superfici articolari si dice composta, ad esempio le articolazioni del ginocchio e del gomito (si veda Fig. 5.31). In tutte le articolazioni composte i territori articolari rimangono distinti. Un'articolazione sinoviale che contiene un disco o un menisco intrarticolare è detta complessa; ne sono esempi l'articolazione tibiofemorale del ginocchio e le articolazioni temporo-mandibolari.

Gradi di libertà

Il movimento articolare può essere descritto dalla rotazione e traslazione intorno a tre assi ortogonali. Sono possibili tre tipi di rotazione (as-

siale, abduzione-adduzione, flessione-estensione) e tre tipi di traslazione (prossimodistale, mediolaterale, anteroposteriore). Ciascuno di questi è un grado di libertà. Per la maggior parte delle articolazioni, i movimenti di traslazione sono limitati e non necessitano pertanto di essere presi in considerazione (Fig. 5.34). Alcune articolazioni presentano minimi movimenti di pura traslazione, ma la maggior parte del movimento articolare avviene per rotazione.

Quando il movimento è praticamente limitato alla rotazione su un asse, come nel gomito, l'articolazione è detta uniassiale e ha un grado di libertà. Se si possono compiere movimenti indipendenti intorno a due assi, come nel ginocchio (flesso-estensione e rotazione assiale), l'articolazione è biassiale e ha due gradi di libertà. Poiché vi sono tre assi per la rotazione indipendente, le articolazioni possono avere fino a tre gradi di libertà. Questa classificazione apparentemente semplice è resa complicata dalla complessità delle strutture articolari e ha, di conseguenza, effetti sul movimento. Anche se una vera articolazione sferoidale può ruotare intorno a molti assi, per ogni posizione vi sono al massimo tre piani ortogonali e ciò significa che l'articolazione può avere, al massimo, tre gradi di libertà.

Per un'articolazione uniassiale a cardine, con un singolo grado di movimento, sarebbe previsto un solo asse invariabile di rotazione. Tuttavia, poiché la forma delle superfici articolari è complessa, vi è un raggio di curvatura variabile (Fig. 5.35) e, conseguentemente, gli assi di rotazione varieranno in funzione della progressione del movimento articolare. Quando la variazione è minore, ad esempio nel gomito, spesso è opportuno indicare una posizione media per l'asse, mentre, nelle altre articolazioni, ad esempio il ginocchio, la situazione è più complessa.

Spesso il movimento in una direzione è legato a un movimento in un'altra direzione. I movimenti accoppiati (o congiunti) avvengono in associazione integrale e inevitabile del movimento principale. Movimenti aggiuntivi possono avvenire indipendentemente e possono accompagnare o meno il movimento principale.

Tipi di movimenti articolari

Le superfici articolari si muovono per traslazione (scivolamento) e angolazione (rotazione), di solito in maniera combinata, per produrre il movimento complessivo dell'articolazione. Laddove il movimento è lieve, le superfici reciproche sono di dimensioni simili, laddove è ampio, l'osso che abitualmente è più mobile presenta la superficie articolare più estesa.

Traslazione

La traslazione è il tipo di movimento più semplice e consiste nello scivolamento o slittamento senza apprezzabile angolazione. Nonostante sia in genere combinato ad altri movimenti, è spesso considerato l'unico movimento possibile in alcune articolazioni carpal e tarsali. La cinesioradiografia rivela tuttavia che durante il movimento delle piccole ossa del carpo e del tarso si verifica una considerevole angolazione.

Flessione

La flessione è un esempio di angolazione in cui vi è un cambiamento dell'angolo tra gli assi topografici delle ossa articolari. Flessione è

un termine ampiamente usato, ma difficile da definire. Spesso indica l'avvicinamento di due superfici ventrali, intorno a un asse trasverso. Tuttavia, il pollice è posto quasi ad angolo retto rispetto alle dita: la sua superficie "dorsale" guarda lateralmente per cui la flessione e l'estensione della sua articolazione avvengono secondo assi anteroposteriori. Nella spalla, la flessione si riferisce a un asse obliquo che passa per il centro della testa dell'omero nel piano del corpo della scapola; il braccio si muove quindi anteromedialmente e più vicino alla superficie ventrale del tronco. Nell'anca, che ha un asse trasversale, la flessione avvicina la superficie morfologicamente dorsale (ma ventrale topograficamente) della coscia alla superficie ventrale del tronco. La descrizione della flessione dell'articolazione della caviglia è complessa, in quanto il piede si trova ad angolo retto rispetto alla gamba. Il sollevamento del piede riduce questo angolo ed è in genere detto flessione, ma poiché consiste nell'avvicinamento di due superfici dorsali potrebbe anche essere chiamato estensione. La flessione è anche stata definita come la posizione fetale, il che implica che il sollevamento del piede è una flessione, un'interpretazione supportata dal riflesso di flessione in cui il sollevamento del piede si accompagna sempre alla flessione del ginocchio e dell'anca. Le definizioni basate su criteri morfologici e fisiologici risultano pertanto contraddittorie; per evitare confusione, si usano termini quali dorsiflessione e flessione plantare per descrivere i movimenti della caviglia.

Abduzione e adduzione

I movimenti di abduzione e adduzione si compiono intorno a un asse anteroposteriore, tranne che nella prima articolazione carpometacarpale e in quella della spalla. Questi termini implicano generalmente un'angolazione laterale o mediale, fuorché nelle dita, dove vengono scelti piani arbitrari (la linea di mezzo del dito medio della mano e del secondo dito del piede) in quanto sono meno mobili in tal senso. L'abduzione del pollice si compie intorno a un asse trasverso e allontana il pollice dal pugno della mano. Analogamente, l'abduzione dell'omero sulla scapola avviene nel piano della scapola intorno a un asse obliquo ortogonale a esso.

Rotazione assiale

Rotazione assiale è un termine ampiamente usato, ma spesso in modo impreciso. In senso stretto si riferisce al movimento intorno a un asse teorico "longitudinale" che si può anche trovare in un altro osso, come nel caso del dente della seconda vertebra cervicale, intorno al quale ruota l'atlante. L'asse può coincidere approssimativamente con il centro della diafisi di un osso lungo, come nel caso della rotazione interna ed esterna dell'omero (si veda Fig. 5.34). In alternativa, l'asse può essere disposto secondo un angolo rispetto all'asse topografico dell'osso, come nel movimento del radio sull'ulna nella pronazione e nella supinazione, in cui l'asse congiunge il centro della testa radiale con la base del processo stiloide ulnare. In questi esempi, le rotazioni possono effettuarsi come movimenti aggiunti indipendenti, rappresentando un grado di libertà, oppure come rotazioni congiunte (accoppiate), che accompagnano sempre qualche altro movimento principale, in conseguenza della geometria articolare. Il movimento obbligatorio congiunto è frequentemente

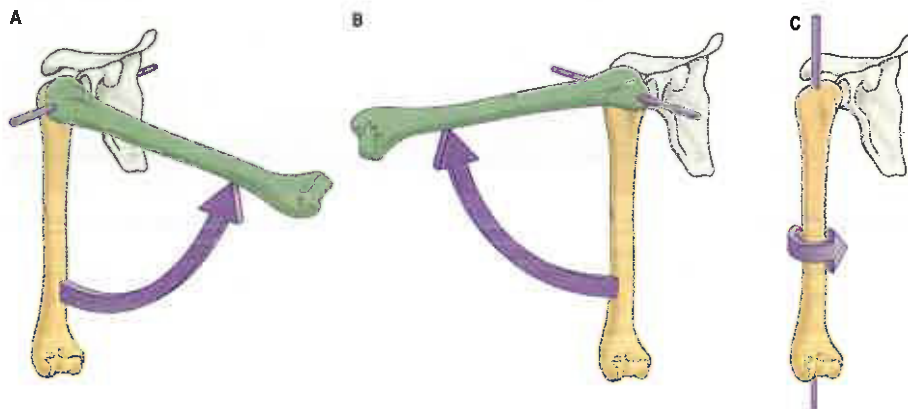


Fig. 5.34 L'articolazione della spalla è pluriassiale e possiede tre gradi di libertà. Sono rappresentati i tre assi reciprocamente perpendicolari intorno ai quali vengono eseguiti i principali movimenti di flessione-estensione (A), abduzione-adduzione (B) e rotazione interna-esterna (C). Si noti che questi assi si riferiscono al piano della scapola e non ai piani sagittali e coronali del corpo eretto. Benché in questa articolazione sia possibile un'infinita varietà di movimenti addizionali, ad esempio movimenti che coinvolgono piani intermedi o combinazioni, tutti possono essere ricondotti matematicamente a componenti dei tre assi illustrati.

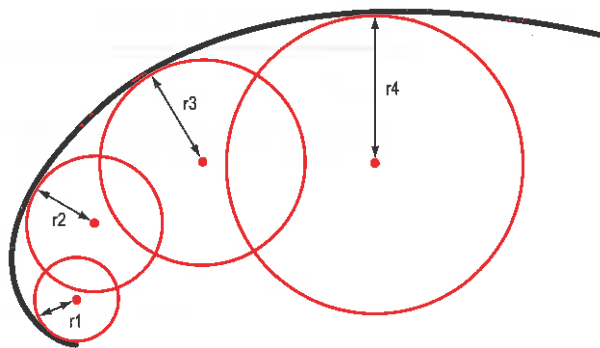


Fig. 5.35 Profilo di una sezione attraverso una superficie ovoidale in cui si mostra che questa può essere considerata come una serie di segmenti di cerchi di raggio differente. Il raggio di curvatura delle superfici articolari spesso cambia da un punto all'altro.

abbinato a un certo grado di movimento volontario aggiunto, che determina quale percentuale del movimento si verifica oltre la componente obbligatoria minima.

Circumduzione

Il movimento di circumduzione combina la successione di flessione, abduzione, estensione e adduzione, e si realizza quando l'estremità distale di un osso lungo circonda la base di un cono il cui apice corrisponde all'articolazione in questione. Ne sono esempi i movimenti della mano e del piede, rispetto alle articolazioni della spalla e dell'anca.

MUSCOLO

Molte cellule possiedono elementi citoscheletrici che sono in grado di allungarsi e accorciarsi, permettendo così alla cellula di cambiare la propria forma. Questa capacità è importante per numerose funzioni cellulari, come il movimento, la fagocitosi e la mitosi. Movimenti lenti possono essere ottenuti tramite meccanismi di polimerizzazione-depolimerizzazione che coinvolgono actina e tubulina, ma movimenti più rapidi e con maggiore forza possono essere determinati dalle cosiddette "proteine motrici", che utilizzano energia proveniente dall'idrolisi dell'adenosina 5'-trifosfato (ATP). Tra i processi ATP-dipendenti, uno dei più diffusi è basato sull'interazione della proteina motrice miosina con l'actina.

Nelle cellule muscolari, i filamenti di actina e miosina e altre proteine associate sono tanto abbondanti da riempire quasi completamente l'interno della cellula. Inoltre essi si allineano prevalentemente in una direzione, così che le loro interazioni a livello molecolare vengano trasformate in una contrazione lineare di tutta la cellula. La capacità di queste cellule specializzate di modificare la propria forma è così divenuta la loro proprietà più importante. Gli assemblamenti di cellule muscolari contrattili, i muscoli, sono strumenti che convertono l'energia chimica in lavoro meccanico. Le forze muscolari muovono gli arti e consentono molte funzioni del corpo umano; i tessuti muscolari costituiscono il 40-50% della massa corporea.

CLASSIFICAZIONE DEI MUSCOLI

Le cellule muscolari (fibre) sono conosciute anche come miociti (i prefissi *mio* e *sarco* sono utilizzati di frequente nei nomi di strutture associate al muscolo). Esse differenziano lungo una delle tre principali linee per formare il muscolo scheletrico, cardiaco o liscio. Il muscolo scheletrico e quello cardiaco (Cap. 6) possono essere chiamati muscoli striati, poiché i loro filamenti di actina e miosina sono organizzati in elementi regolari e ripetitivi (sarcomeri) che, al microscopio, danno alle cellule un aspetto finemente striato trasversalmente. Le fibre muscolari cardiache, sono relativamente corte, con estremità ramificate, e sono connesse con le fibre adiacenti mediante complessi giunzionali intercellulari detti dischi intercalari, assenti nel muscolo scheletrico. Le cellule muscolari lisce sono prive di striature in quanto i loro filamenti di actina e miosina non sono organizzati in sarcomeri.

Altre cellule contrattili, compresi i miofibroblasti e le cellule miopiteliali, hanno caratteristiche e origine diverse. Contengono proteine contrattili simili a quelle del muscolo liscio e si presentano singolarmente o in piccoli gruppi.

MUSCOLO SCHELETRICO

Il muscolo scheletrico (striato, volontario) è il tessuto muscolare più comune. È formato da lunghe cellule parallele, multinucleate, riunite in fasci da guaine di collagene. La sua organizzazione regolare consente al muscolo scheletrico di generare forti contrazioni, con una potenza emessa di circa 100 watt per chilogrammo di tessuto. Il prezzo da pagare per questa organizzazione sta, tuttavia, nella limitazione dell'entità della contrazione: il muscolo scheletrico si può accorciare solo del 30%. Se è necessaria una serie più ampia di movimenti, questa deve essere ottenuta tramite l'amplificazione fornita da sistemi di leve, come descritto nella Figura 5.63. Il muscolo scheletrico è innervato da nervi motori somatici e talora è indicato come muscolo volontario, in quanto le sue contrazioni sono spesso iniziate dal controllo cosciente. Tuttavia, si tratta di un termine erroneo in quanto il muscolo scheletrico è implicato in molti movimenti, come respirazione, battito delle palpebre e deglutizione, che spesso sono iniziati in modo non cosciente.

STRUTTURA MICROSCOPICA DEL MUSCOLO SCHELETRICO

Le fibre muscolari scheletriche sono grandi cellule multinucleate (Figg. 5.36 e 5.37), che si sviluppano in seguito alla fusione di singoli mioblasti (si veda oltre). Le singole fibre muscolari sono strutture allungate e cilindriche che tendono a essere di dimensioni stabili entro un dato muscolo, ma che in muscoli diversi possono variare per diametro (da 10 a 100 μm) e lunghezza (da qualche millimetro a molti centimetri). Il citoplasma di ogni fibra, il sarcoplasma, è circondato da una membrana plasmatica spesso denominata sarcolemma. Entro il volume del sarcoplasma è compreso il sistema contrattile, organizzato in miofibrille (si veda Fig. 5.37) con un diametro di 1-2 μm , che si estendono secondo la lunghezza della fibra. Numerosi nuclei ovali, moderatamente eucromatici, occupano di solito una sottile rima trasparente del sarcoplasma, tra le miofibrille e il sarcolemma, e sono particolarmente numerosi nella regione delle giunzioni neuromuscolari (si veda Fig. 5.33). Una sezione trasversale di una fibra muscolare può mostrare

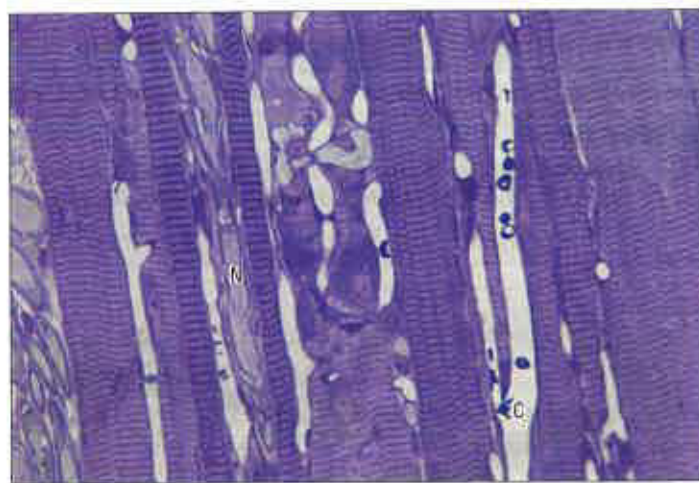


Fig. 5.36 Fibre di muscolo scheletrico nel retto laterale umano in sezione longitudinale, in cui vengono messe in evidenza le striature trasversali che rappresentano l'organizzazione in sarcomeri dei filamenti di actina e miosina. La variazione del diametro delle fibre è tipica dei muscoli extraoculari. Capillari (C) e nervi (N) sono presenti tra le fibre, orientati soprattutto in parallelo e sono quindi anche essi in sezione longitudinale. Sezione in resina colorata con blu di toluidina. (Per gentile concessione del Department of Optometry and Visual Science, City University, London.)

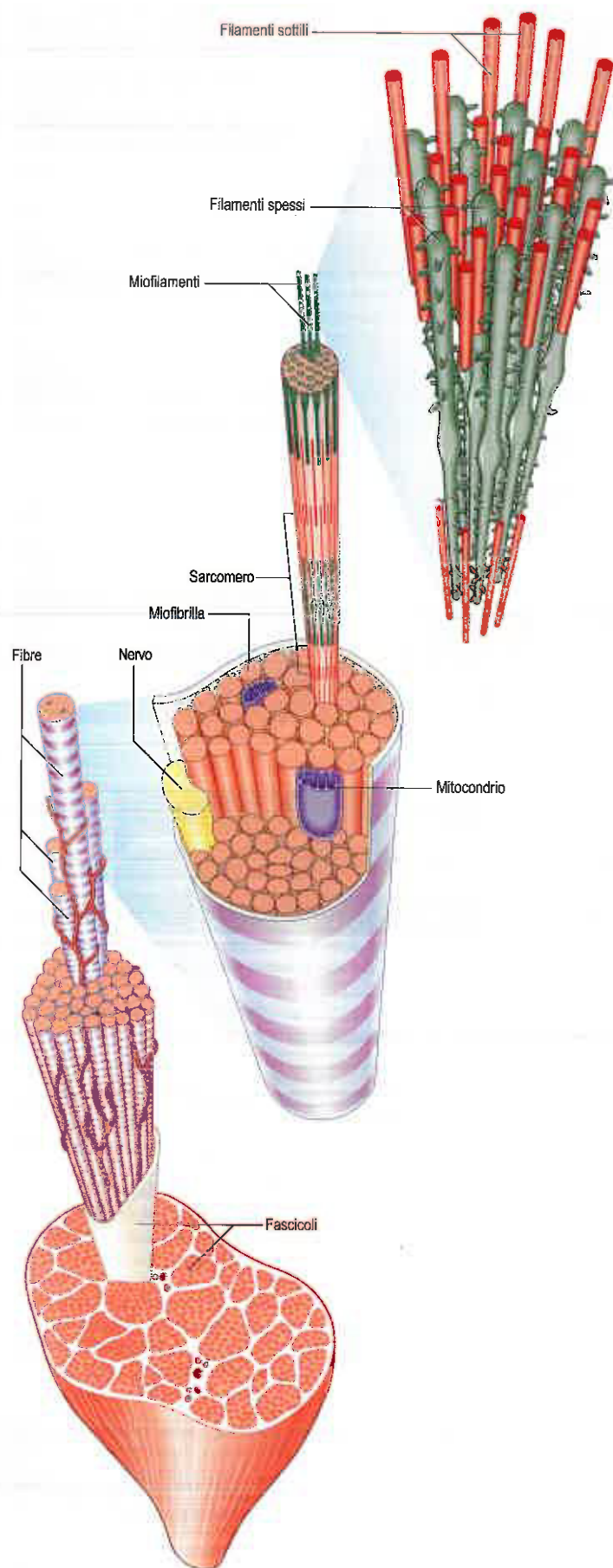


Fig. 5.37 Livelli di organizzazione all'interno di un muscolo scheletrico, da muscolo intero a fascicoli, singole fibre, miofibrille e miofilamenti.

solo uno o due nuclei, ma possono esservene diverse centinaia per tutta la lunghezza di un'intera fibra. Cellule satelliti miogeniche si trovano tra il sarcolemma e la lamina basale circostante (si veda oltre).

Sarcomeri

Sebbene le miofibrille siano troppo strettamente addensate per essere visibili in microscopia ottica di routine, la loro presenza può essere desunta dalle strie trasversali che attraversano il tessuto. Le strie trasversali si possono evidenziare più efficacemente mediante colorazioni particolari (si veda Fig. 5.36) o con il microscopio a luce polarizzata, che possono differenziare le bande A scure, anisotropiche (birifrangenti e fortemente ruotate rispetto al piano della luce polarizzata) dalle bande I più chiare, isotropiche (ruotate di un grado trascurabile rispetto al piano della luce polarizzata). In sezione trasversale, le fibre muscolari scheletriche sono in genere poligonali (Fig. 5.38) e il loro sarcoplasma ha spesso un aspetto punteggiato, in quanto le miofibrille in sezione trasversale appaiono come puntini. La densità di riempimento delle fibre muscolari varia, da bassa (nei muscoli estrinseci della laringe), ad alta (nel gruppo di muscoli che sollevano la mandibola).

Maggiori dettagli si rilevano con il microscopio elettronico a trasmissione (Fig. 5.39). Le miofibrille, con un diametro di circa $1\ \mu\text{m}$, rappresentano il carattere ultrastrutturale predominante. Nelle sezioni longitudinali esse appaiono come nastri interrotti a intervalli regolari da sottili linee scure trasversali che, nella struttura cilindrica di origine, corrispondono a dischi. Queste sono le linee Z o, più esattamente, i dischi Z (Zwischenscheiben = dischi di intervallo) che dividono le miofibrille in una serie lineare di unità contrattili ripetitive, i sarcomeri. Un sarcomero è lungo generalmente $2,2\ \mu\text{m}$ nel muscolo a riposo. A maggiore ingrandimento, i sarcomeri appaiono costituiti da due tipi di filamenti, spessi e sottili, organizzati in file regolari (si vedano Figg. 5.37 e 5.39). I filamenti spessi, che hanno un diametro approssimativo di $15\ \text{nm}$, sono costituiti soprattutto da miosina. I filamenti sottili, che hanno un diametro di $8\ \text{nm}$, sono composti soprattutto da actina. I filamenti sottili e spessi formano una struttura in cui in parte si sovrappongono, e in cui la densità al microscopio elettronico varia in base al numero di proteine presenti. La banda A è costituita da filamenti spessi, insieme a tratti dei filamenti sottili che si interdigitano, e quindi si sovrappongono ai filamenti spessi in entrambe le estremità (si veda Fig. 5.39; Fig. 5.40). La regione centrale e più chiara della banda A, che non è attraversata dai filamenti sottili, è chiamata zona H (Helle = chiara). Nelle loro porzioni centrali, i filamenti spessi sono legati insieme trasversalmente da materiale che costituisce la linea M (Mittelscheibe = centro [del] disco), che è visibile nella maggior parte dei muscoli. La banda I è costituita dalle porzioni adiacenti di due sarcomeri vicini, in cui i filamenti sottili non si sovrappongono a quelli spessi. I filamenti sottili di sarcomeri adiacenti sono ancorati nel disco Z che divide la banda I.



Fig. 5.38 Sezione trasversale al criostato di muscolo scheletrico di uomo adulto. Si notino l'addensamento delle fibre e la disposizione periferica dei nuclei intensamente colorati. (Fotografia del Prof. Stanley Salmons, da un campione fornito per gentile concessione da Tim Helliwell, Department of Pathology, University of Liverpool.)

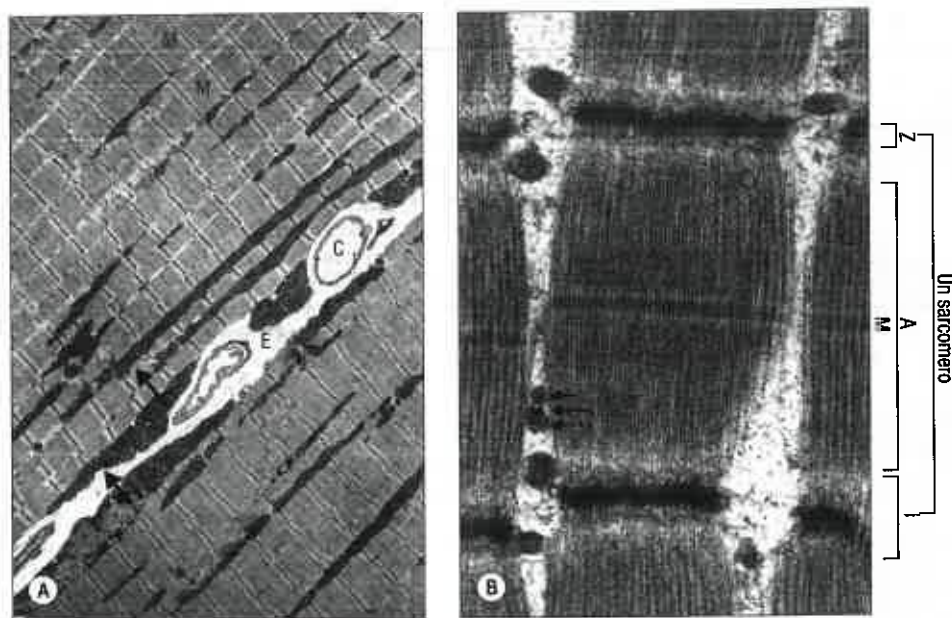


Fig. 5.39 Aspetto al microscopio elettronico del muscolo scheletrico in sezione longitudinale. **A.** Veduta a piccolo ingrandimento di parti di due fibre muscolari adiacenti, separate da endomisio (E) contenente capillari (C) e un nucleo (N) a localizzazione periferica nella fibra di destra. Mitochondri (freccie) sono situati perifericamente tra le miofibrille (M). Le miofibrille riempiono il citoplasma con i loro sarcomeri (unità contrattili) allineati, come si vede dalla disposizione dei dischi Z (linee scure trasversali) attraverso ciascuna fibra muscolare. **B.** Un sarcomero interno a una miofibrilla e parti di altri due. (Un sarcomero è la distanza tra due dischi Z adiacenti). Si vede anche la banda A, divisa dalla banda I, che qui è quasi soppressa nello stato di contrazione (si veda Fig. 5.40). Una triade è visibile tra le miofibrille, compreso un tubulo T (freccia lunga) e due cisterne terminali del reticolo sarcoplasmatico (freccia corta). (A. Per gentile concessione del Prof. Hans Hoppeler, Hans Hoppeler, Institute of Anatomy, University of Bern, Switzerland.)

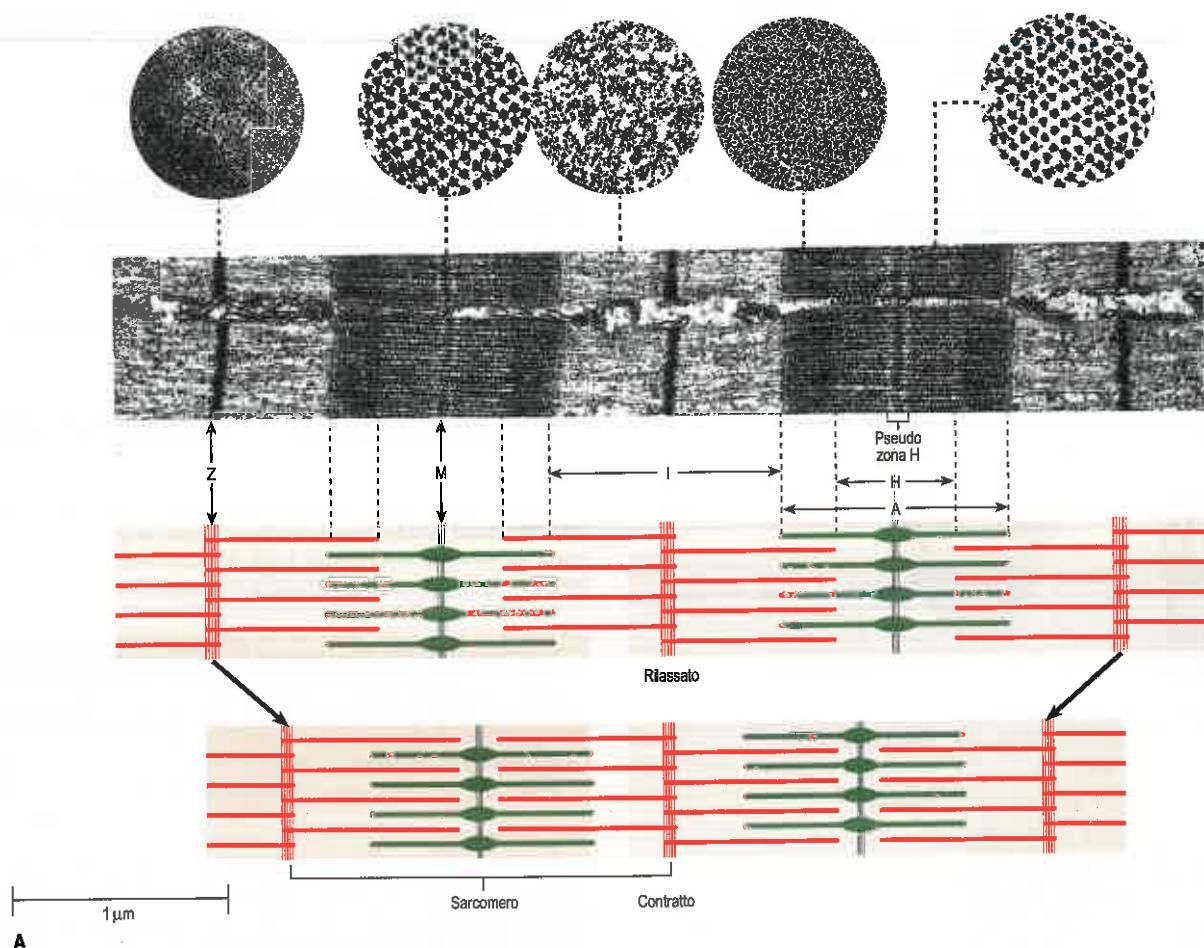


Fig. 5.40 Strutture del sarcomero. I disegni sotto la microfotografia elettronica (di due miofibrille in sezione longitudinale e con il loro asse maggiore orientato trasversalmente) indicano l'organizzazione corrispondente dei filamenti sottili e spessi. Questi filamenti sono mostrati in contrazione e rilassamento per illustrare le variazioni che si verificano durante l'accorciamento. Gli inserti in alto mostrano l'aspetto alla microfotografia elettronica di sezioni trasversali attraverso le miofibrille ai livelli illustrati. Si noti che la geometria organizzativa dei filamenti sottili cambia da quadrangolare nei dischi Z a esagonale lì dove essi si interdigitano con i filamenti spessi nella banda A. (Fotografie del Prof. Brenda Russell, Department of Physiology and Biophysics, University of Illinois at Chicago.)

L'alto grado di organizzazione dei filamenti spessi e sottili è altrettanto evidente nelle sezioni trasversali (si veda Fig. 5.40; Fig. 5.41). I filamenti spessi di miosina formano un reticolo esagonale. Nelle regioni in cui si sovrappongono ai filamenti sottili, ogni filamento di miosina

è circondato da sei filamenti di actina nei punti trigonali del reticolo. Nella banda I, l'architettura dei filamenti sottili cambia da esagonale a quadrilatera quando i filamenti si avvicinano al disco Z, dove vengono incorporati in una struttura a forma di reticolo quadrilatero.

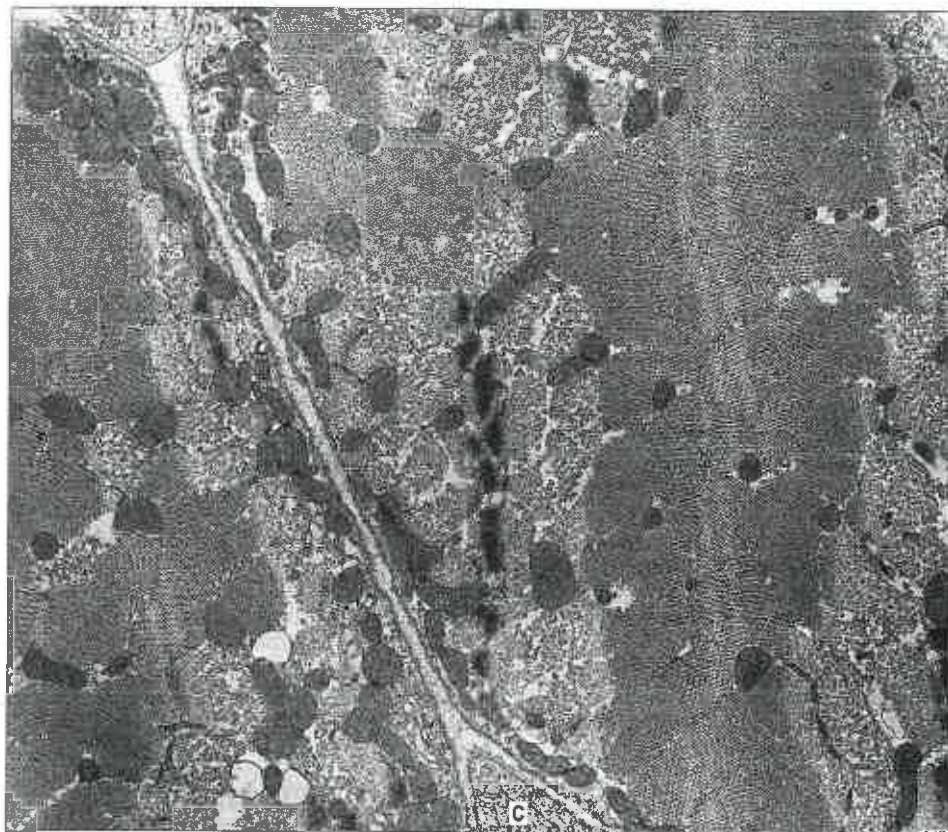


Fig. 5.41 Microfotografia elettronica del muscolo scheletrico in sezione trasversale, che mostra parti di due fibre muscolari. Una parte di un capillare (C) si vede in sezione trasversale nello spazio dell'endomysio. I cambiamenti dell'aspetto delle miofibrille nelle sezioni trasversali sono riportati nella Figura 5.40. (Fotografia del Prof. Brenda Russell, Department of Physiology and Biophysics, University of Illinois at Chicago.)

L'aspetto bandeggiato delle singole miofibrille è dovuto alla regolare alternanza dei fasci di filamenti spessi e sottili. Le dimensioni delle miofibrille pongono queste ultime al limite del potere di risoluzione del microscopio ottico; le striature trasversali sono visibili a questo livello soltanto grazie all'allineamento in registro delle bande A e I in miofibrille adiacenti, attraverso la larghezza della intera fibra muscolare. In tessuti a riposo, adeguatamente colorati, le bande A, I e H sono abbastanza distinte, mentre i dischi Z, così evidenti in fotografie al microscopio elettronico, sono sottili e molto meno evidenti al microscopio ottico, e le linee M non possono essere risolte.

Proteine muscolari

La miosina, la proteina dei filamenti spessi, costituisce il 60% delle proteine miofibrillari totali ed è la più abbondante proteina contrattile. I filamenti spessi del muscolo scheletrico e cardiaco sono lunghi 1,5 μm . La loro composizione in catene pesanti e leggere di miosina è descritta alle pagine 13-14. Gli altri componenti della miosina, le proteine regolatrici tropomiosina e troponina, hanno un ruolo importante nel controllo della contrazione.

L'actina è la seconda proteina contrattile più abbondante e costituisce il 20% delle proteine miofibrillari totali. Nella sua forma filamentosa, F-actina, è la proteina principale dei filamenti sottili. Un elevato numero di miopatie congenite deriva da mutazioni genetiche nell'assemblaggio dei componenti dei filamenti sottili (si veda Clarkson et al. 2004).

Il terzo tipo di filamenti lunghi del sarcomero (non riportato nella Fig. 5.40) collega i filamenti spessi al disco Z ed è costituito da una proteina gigante, la titina, che ha una massa molecolare intorno al milione. Singole molecole di titina si estendono su mezzo sarcomero tra la linea M e il disco Z, in cui si inseriscono. Esse presentano una parte legata nella banda A, dove aderiscono ai filamenti spessi fino alla linea M, e una porzione elastica nella banda I. Le proprietà elastiche della titina conferiscono alla fibra muscolare rilasciata la resistenza passiva allo stiramento e la proprietà del ritorno elastico.

Molte proteine, che non sono né contrattili né di regolazione, sono responsabili dell'integrità strutturale delle miofibrille, in particolare della loro regolare organizzazione interna. Un elemento del disco Z, l' α -actinina, è una molecola a forma di barra che ancora le estremità positive dei filamenti di actina provenienti da sarcomeri adiacenti al disco Z. La nebulina si inserisce nel disco Z, associata ai filamenti sottili,

li, e regola la lunghezza dei filamenti di actina. La desmina, una proteina dei filamenti intermedi caratteristica del muscolo, circonda le miofibrille in corrispondenza del disco Z e, con la plectrina, una molecola di legame, costituisce una rete che connette le miofibrille all'interno della fibra muscolare, tra loro e al sarcolemma. La miomesina mantiene i filamenti di miosina nella loro caratteristica disposizione reticolare nella regione della linea M. La distrofina è disposta alla periferia della fibra muscolare, in prossimità della superficie citoplasmatica del sarcolemma. Si lega all'actina dentro la cellula ed è anche associata a un grosso complesso oligomerico di glicoproteine, il complesso distroglicano/sarcoglicano, che si estende attraverso la membrana e si lega specificamente alla merosina, l'isoforma della α_2 -laminina della lamina basale del muscolo. Quest'ultima stabilizza le fibre muscolari e trasmette le forze generate internamente durante la contrazione alla matrice extracellulare.

La distrofina è il prodotto del gene colpito nella distrofia muscolare di Duchenne, una patologia letale che si sviluppa quando la mutazione del gene conduce all'assenza della proteina (Batchelor e Winder 2006). Una forma più lieve della malattia, la distrofia muscolare di Becker, è associata a ridotte dimensioni e/o quantità di distrofina. Le femmine portatrici (eterozigoti per il gene mutante) della distrofia muscolare di Duchenne possono anche avere una lieve sintomatologia con debolezza muscolare. Il gene è uno dei più grandi finora scoperti (circa 2.500 KB), e questa sua dimensione può essere la causa dell'elevato numero di mutazioni della distrofia muscolare di Duchenne (circa il 35% dei casi sono nuove mutazioni). Altre distrofie muscolari possono comportare deficit di proteine associate funzionalmente alla distrofina, come il complesso distroglicano/sarcoglicano o l' α_2 -laminina; esse possono dipendere anche da mutazioni di proteine della membrana nucleare interna (Azibani et al. 2014; Koch e Holaska 2014).

Altre strutture sarcoplasmatiche

Sebbene le miofibrille siano il carattere ultrastrutturale predominante, le fibre muscolari scheletriche contengono altri organelli fondamentali per le funzioni cellulari. Ribosomi, apparato di Golgi e mitocondri, si trovano intorno ai nuclei, tra le miofibrille e il sarcolemma e, in misura minore, tra le miofibrille. I mitocondri, le goccioline lipidiche e il glicogeno forniscono il supporto metabolico necessario al muscolo attivo. I mitocondri sono allungati e le loro creste sono fittamente stipate.

Il numero di mitocondri in una fibra muscolare di un adulto non è fisso, ma può aumentare o diminuire abbastanza rapidamente in risposta a ripetute variazioni di attività. Le goccioline lipidiche sferiche, aventi approssimativamente diametro di 0,25 μm , sono distribuite uniformemente in tutto il sarcoplasma tra le miofibrille. Esse rappresentano una ricca fonte di energia che può essere ottenuta solo tramite le vie metaboliche ossidative; pertanto sono più comuni nelle fibre a elevato contenuto di mitocondri e irrorate da una buona rete capillare. Piccoli gruppi di granuli di glicogeno sono dispersi tra le miofibrille e in mezzo ai filamenti sottili. Durante brevi episodi di intensa attività, essi rappresentano una fonte importante di energia ottenuta per via anaerobia, indipendente dal flusso ematico alle fibre muscolari.

Invaginazioni tubulari del sarcolemma penetrano trasversalmente tra le miofibrille, al limite di ogni banda A (si veda Fig. 5.39; Fig. 5.42). Il lume di questi tubuli trasversali (T) è perciò in continuità con lo spazio extracellulare. Nelle terminazioni delle fibre muscolari, dove la forza è trasmessa alle strutture del tessuto connettivo adiacente, il sarcolemma è ripiegato in numerose proiezioni digitiformi che rafforzano la regione giunzionale, aumentando la superficie di adesione.

Il reticolo sarcoplasmatico (SR) è un tipo specializzato di reticolo endoplasmatico liscio che forma un complesso di cisterne membranose anastomizzate che riempiono molto dello spazio tra le miofibrille (si veda Fig. 5.42). Le cisterne si espandono in sacche più larghe, il reticolo sarcoplasmatico giunzionale o cisterne terminali, che entrano in stretto contatto con i tubuli T, formando strutture chiamate triadi (si vedano Figg. 5.39 e 5.42). Le membrane del SR contengono pompe calcio-ATPasi che trasportano ioni calcio nelle cisterne terminali, dove gli ioni sono legati alla calsequestrina, una proteina con alta affinità per il calcio, in densi granuli di riserva. In questo modo, il calcio può essere

accumulato e conservato nelle cisterne terminali in concentrazioni molto più elevate rispetto a qualsiasi altro posto nel sarcoplasma. I canali per il rilascio del Ca^{2+} (recettori rianodinici) sono concentrati principalmente nelle cisterne terminali e costituiscono una metà dei "piedi" o "pilastri" giunzionali che collegano il SR e i tubuli T a livello delle triadi. L'altra metà dei piedi giunzionali è costituita dal recettore del tubulo T, che costituisce il sensore di voltaggio.

Tessuti connettivi del muscolo

L'endomysio è una delicata rete di tessuto connettivo che circonda le fibre muscolari e forma l'ambiente immediatamente esterno a esse. Rappresenta la sede degli scambi metabolici tra il muscolo e il sangue, e contiene capillari e fasci di piccole fibre nervose. I flussi ionici, associati all'eccitazione elettrica delle fibre del muscolo, avvengono attraverso la sua matrice di proteoglicani. Il perimysio è la struttura connettivale più importante, si continua con l'endomysio e riveste gruppi di fibre muscolari a formare fasci paralleli, o fascicoli. Ospita vasi ematici e nervi di maggiori dimensioni ed è sede di fusi neuromuscolari. I setti del perimysio sono essi stessi l'estensione interna di una guaina di collagene, l'epimysio, che forma parte della fascia che accoglie interi gruppi di muscoli.

L'epimysio è costituito soprattutto da collagene di tipo I, il perimysio contiene collagene di tipo I e III, l'endomysio collagene di tipo III e IV. Il collagene di tipo IV è associato in particolare alla lamina basale che ricopre ogni fibra muscolare. Le guaine di epimysio, perimysio ed endomysio si fondono dove i muscoli si collegano alle strutture adiacenti mediante tendini, aponeurosi e fasce (si veda oltre).

NEUROVASCULARIZZAZIONE DEL MUSCOLO

Vascularizzazione e drenaggio linfatico

Nella maggior parte dei muscoli l'arteria principale penetra dalla superficie profonda, spesso in stretta associazione con la vena principale e il nervo, che insieme formano un ilo neurovascolare. I vasi decorrono e si ramificano in seguito nella trama del tessuto connettivo del muscolo. Le arterie più piccole e le arteriole si ramificano nei setti del perimysio e danno origine a capillari che decorrono nell'endomysio. I vasi più piccoli decorrono principalmente paralleli alle fibre muscolari, ma si ramificano e si anastomizzano anche intorno alle fibre, formando una rete estesa.

L'anatomia vascolare macroscopica dei muscoli è stata classificata in cinque tipi secondo il numero e la predominanza dei peduncoli vascolari che entrano nel muscolo (Mathes e Nahai 1981) (Fig. 5.43). Questa classificazione ha una notevole rilevanza chirurgica nel determinare quali muscoli vivranno più a lungo e quindi saranno utili per procedure di trasferimento di tessuto libero o peduncolato in corso di interventi di chirurgia plastica o ricostruttiva. I muscoli di tipo I possiedono un singolo peduncolo vascolare che irrori il ventre del muscolo, ad esempio il tensore della fascia lata (irrorato dalla branca ascendente dell'arteria circonflessa laterale del femore) e il gastrocnemio (vascularizzato dall'arteria surale). I muscoli di tipo II sono vascularizzati da un singolo peduncolo vascolare dominante e diversi peduncoli minori, e possono essere alimentati da un peduncolo minore così come dal peduncolo dominante, come il gracile (irrorato nel peduncolo dominante dall'arteria circonflessa mediale del femore). I muscoli di tipo III sono irrorati da due peduncoli dominanti separati, ciascuno proveniente da una fonte arteriosa differente, ad esempio il retto dell'addome (irrorato dalle arterie epigastriche superiore e inferiore) e il grande gluteo (vascularizzato dalle arterie glutee superiore e inferiore). I muscoli di tipo IV hanno piccoli peduncoli multipli che, isolati, non sono in grado di rifornire l'intero muscolo, come il muscolo sartorio e il tibiale anteriore; circa il 30% sopravvive alla riduzione a un unico peduncolo vascolare. I muscoli di tipo V hanno un peduncolo vascolare dominante e molteplici peduncoli segmentari secondari, ad esempio il grande dorsale (rifornito dall'arteria toracodorsale come peduncolo primario, nonché dai rami perforanti toracolumbari dalla sesta arteria intercostale inferiore e dalle arterie lombari per l'apporto segmentario) e il grande pettorale (irrorato dal ramo pettorale dell'asse toracoacromiale come peduncolo dominante, e dai rami perforanti anteriori provenienti dai vasi toracici interni per l'apporto segmentario).

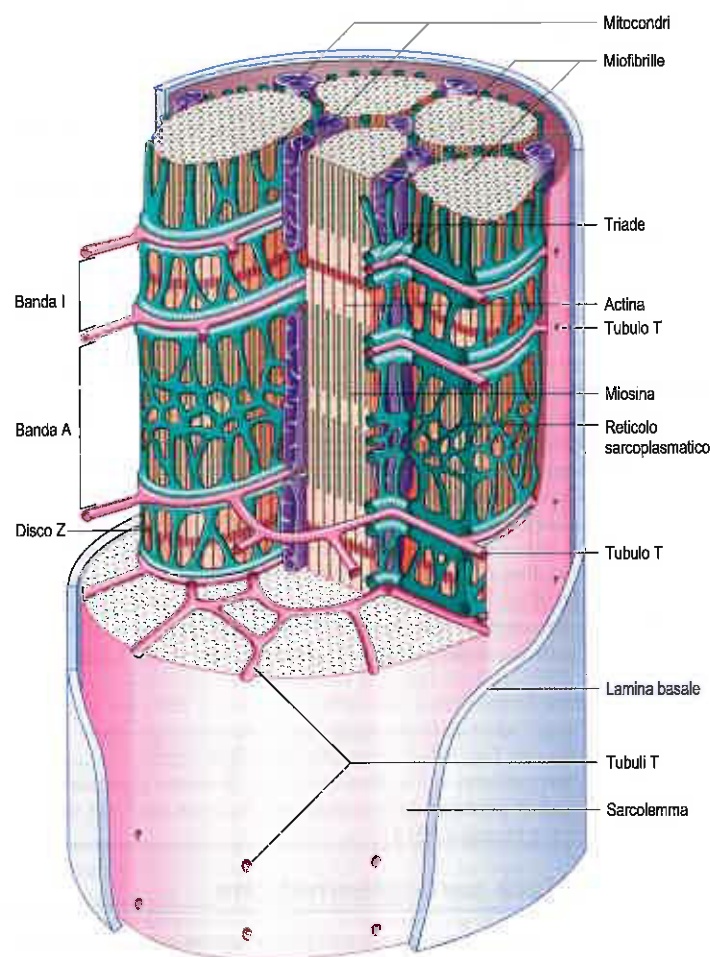


Fig. 5.42 Ricostruzione tridimensionale di una fibra muscolare scheletrica di mammifero, che mostra in particolare l'organizzazione dei tubuli trasversali (T) e del reticolo sarcoplasmatico. I mitocondri si trovano tra le miofibrille. Si noti che i tubuli trasversali si trovano al livello delle giunzioni A/I dove formano triadi con le cisterne terminali del reticolo sarcoplasmatico.

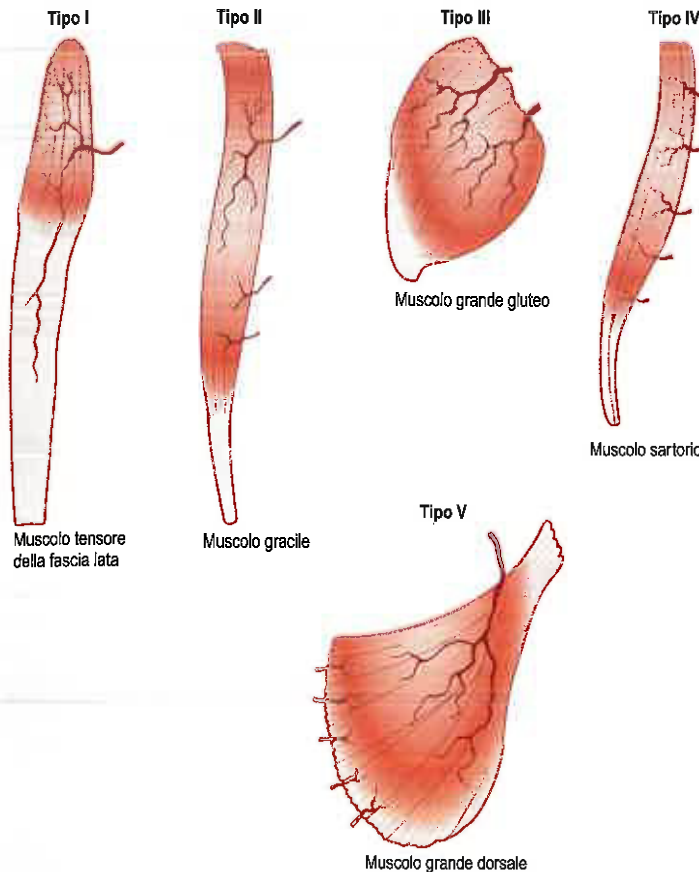


Fig. 5.43 Classificazione dei muscoli in base alla loro irrorazione. (Da Cormack GC, Lamberty BGH 1994 *The Arterial Anatomy of Skin Flaps*, 2nd edition. Edinburgh: Churchill Livingstone, con autorizzazione.)

Nelle sezioni trasversali del muscolo, il numero dei contorni capillari rilevati in prossimità delle fibre varia, di solito, da 0 a 3. Le fibre muscolari implicate in attività continue come la postura, sono irrorate da una rete capillare più fitta rispetto alle fibre reclutate solo raramente. È comune per i muscoli ricevere il loro apporto vascolare attraverso più di una via. Le arterie accessorie penetrano nel muscolo in sedi diverse dall'ilo e si ramificano nello stesso modo dell'arteria principale, formando territori vascolari. I confini fra territori adiacenti sono attraversati da vasi anastomotici, talvolta di calibro costante, ma più comunemente attraverso arterie di calibro ridotto o arteriole chiamate "vasi di arresto". Queste arcate arteriose collegano i territori in una rete continua.

I rami venosi ramificano in modo simile, formando territori venosi che corrispondono strettamente ai territori arteriosi. Nelle zone in cui i territori arteriosi sono collegati da vasi di arresto, i territori venosi sono collegati da vene anastomizzate, in questo caso senza variazione di calibro. In entrambi i lati di questi ponti venosi, le valvole nei territori adiacenti dirigono il flusso in direzioni opposte verso i loro rispettivi peduncoli, ma le stesse vene di connessione non hanno valvole e permettono quindi il flusso in entrambe le direzioni.

A causa del potenziale di movimento relativo tra gruppi muscolari, i vasi non tendono a passare da un muscolo all'altro, ma a irradiarsi verso di loro da sedi più stabili o ad attraversarli in corrispondenza di punti di fusione. Laddove un muscolo si trova sotto la cute, i vasi fanno ponte tra i due. Questi vasi possono essere primariamente cutanei, ovvero vasi che forniscono direttamente il derma ma che forniscono piccoli rami al muscolo mentre lo attraversano, oppure possono essere rami terminali di vasi intramuscolari che abbandonano il muscolo per integrare l'apporto ematico cutaneo. Questi ultimi sono meno frequenti laddove il muscolo è mobile sotto la fascia profonda. La corrispondenza fra i territori vascolari nel derma e i tessuti sottostanti ha dato origine al concetto di angiosomi, blocchi compositi di tessuto vascularizzati dalle cosiddette arterie di distribuzione e drenati dalle loro vene associate (per ulteriori approfondimenti sugli angiosomi muscolari, si vedano Taylor e Pan 1998).

La pressione esercitata durante la contrazione muscolare sulle vene intramuscolari provviste di valvole funge da "pompa muscolare" che

favorisce il ritorno venoso al cuore. In alcuni casi questa funzione sembra amplificata da vene che attraversano il muscolo dopo aver avuto origine altrove, in tessuti profondi o superficiali. Il grado di perfusione del letto capillare muscolare può variare in base alla richiesta funzionale. Le anastomosi artero-venose, mediante le quali il sangue può tornare direttamente al sistema venoso senza passare attraverso i capillari, forniscono una via alternativa regolata.

Il drenaggio linfatico dei muscoli inizia con i capillari linfatici nelle guaine dell'epimisio e del perimisio, ma non dell'endomisio. I capillari convergono a formare vasi linfatici più grandi che accompagnano le vene e drenano verso i linfonodi regionali.

Innervazione

Ogni muscolo scheletrico è innervato da uno o più nervi. I muscoli di arti, viso e collo, sono innervati generalmente da un solo nervo, anche se gli assoni possono derivare da neuroni situati in diversi segmenti del midollo spinale e dai loro gangli associati. Muscoli come quelli della parete addominale, che originano da vari segmenti embrionali, sono innervati da più di un nervo. Di solito il nervo decorre con i vasi ematici principali all'interno di un fascio neurovascolare (si veda Fig. 2.9), avvicina il muscolo nei punti di inserzione meno mobili, e penetra nella superficie profonda in una posizione che è quasi costante per ogni muscolo.

I nervi che innervano i muscoli sono frequentemente chiamati "nervi motori", ma contengono fibre sia motorie sia sensitive. La componente motrice è costituita principalmente da grandi assoni α -efferenti mielinici che forniscono l'innervazione alle fibre muscolari, coadiuvati da piccole fibre γ -efferenti o fusimotorie, sottilmente mieliniche, che innervano le fibre muscolari intrafusali dei fusi neuromuscolari (si veda pag. 69), e sottili fibre amieliniche efferenti del sistema nervoso autonomo che innervano la muscolatura liscia dei vasi. La componente sensitiva consiste di grandi fibre mieliniche IA e fibre afferenti più piccole del gruppo II provenienti dai fusi neuromuscolari, spessi assoni mielinici IB afferenti dagli organi tendinei di Golgi (si veda pag. 69), e fibre sottili mieliniche e amieliniche che conducono il dolore e altre sensazioni dalle terminazioni libere nelle guaine del tessuto connettivo del muscolo.

All'interno dei muscoli, i nervi decorrono attraverso i setti epimisiali e perimisiali prima di entrare nel sottile tessuto endomisiale intorno alle fibre muscolari. Gli assoni α -motori si ramificano ripetutamente prima di perdere la loro guaina mielinica e terminare in una ristretta zona verso il centro del ventre muscolare conosciuta come punto motorio. Clinicamente, questo è il luogo su un muscolo in cui è più facile provocare una contrazione con elettrodi di stimolazione. In genere, i muscoli lunghi possiedono due o più terminazioni o bande terminali, poiché molte fibre muscolari non si estendono per tutta l'estensione anatomica del muscolo. Il ramo terminale di un assone α -motore si mette in contatto con una fibra muscolare in una sinapsi specializzata, la giunzione neuromuscolare (si veda Fig. 3.33). Esso si ramifica in diversi, brevi tratti tortuosi, ciascuno dei quali termina in un'area ellittica, la placca motrice. La sottostante area discoidale di sarcolemma, la sua della placca o apparato sottoneurale, è suddivisa in profonde fessure sinaptiche. Questo tipo particolare di giunzione neuromuscolare (terminazione a placca) si trova su fibre muscolari in grado di propagare potenziali di azione. Un tipo differente di terminazione si trova nelle fibre muscolari toniche lente, che non hanno questa facoltà, come nei muscoli oculari estrinseci, dove queste fibre formano una componente minore del muscolo anatomico. In questo caso la propagazione dell'eccitazione è portata avanti dalle terminazioni nervose, che si diramano lungo un'estesa distanza a formare molte piccole giunzioni neuromuscolari (terminazioni a grappolo). Alcune fibre muscolari di questo tipo ricevono i rami terminali di più di un motoneurone. Anche le terminazioni di fibre γ -efferenti che innervano le fibre muscolari intrafusali del fuso neuromuscolare assumono forme diverse.

I rami terminali degli assoni α -motori, di norma, sono in rapporto uno a uno con le fibre muscolari: una fibra muscolare riceve solo un ramo e un ramo innerva solo una fibra muscolare. Quando un motoneurone è eccitato, un potenziale di azione si propaga attraverso l'assone e attraverso tutti i suoi rami a tutte le fibre da lui innervate. Il motoneurone e le fibre muscolari che innerva si possono quindi considerare come un'unità funzionale, l'unità motoria. Questa struttura spiega la contrazione più o meno simultanea di molte fibre all'interno del mu-

scolo. Le dimensioni di un'unità motoria variano notevolmente. Nei muscoli utilizzati per compiti di precisione, come i muscoli oculari estrinseci e i muscoli intrinseci della laringe, ciascun motoneurone innerva probabilmente dieci fibre muscolari. In un grande muscolo di un arto, un motoneurone può innervare molte centinaia di fibre muscolari. All'interno di un muscolo, le fibre che appartengono a un'unica unità motoria sono distribuite su un ampio territorio, a prescindere dai confini fascicolari, e si mescolano con fibre di altre unità motorie. Le unità motorie si ingrandiscono a seguito di danni nervosi, in quanto le fibre denervate stimolano la crescita collaterale o terminale degli assoni rimanenti. Ogni nuovo ramo può reinnervare una fibra, aumentando in tal modo il territorio del motoneurone da cui origina.

CONTRAZIONE MUSCOLARE

L'arrivo di un potenziale di azione alla placca motrice terminale di una giunzione neuromuscolare determina il rilascio, da vescicole di deposito, di acetilcolina (ACh) all'interno della fessura sinaptica di 30-50 nm, altamente ripiegata, che separa le terminazioni nervose dal sarcolemma (si veda Fig. 3.33). L'ACh è rapidamente legata da molecole recettoriali situate nelle pieghe giunzionali, innescando un aumento quasi istantaneo della permeabilità, e quindi della conduttanza, della membrana postsinaptica. Ciò genera una depolarizzazione locale (il potenziale di placca terminale), che produce a sua volta un potenziale di azione nel sarcolemma circostante. L'attività del neurotrasmettitore termina rapidamente per azione dell'enzima acetilcolinesterasi (AChE), che è legato alla lamina basale nelle pieghe giunzionali del sarcolemma. Il sarcolemma è una membrana eccitabile, e i potenziali di azione generati nella giunzione neuromuscolare si propagano rapidamente su tutta la superficie della fibra muscolare.

I potenziali di azione si propagano in direzione radiale verso l'interno della fibra attraverso i tubuli T, estensioni del sarcolemma, assicurando che tutte le parti della fibra muscolare siano attivate rapidamente e in maniera quasi sincrona. L'accoppiamento eccitazione-contrazione è il processo attraverso cui un potenziale di azione determina il rilascio di calcio dalle cisterne terminali del reticolo sarcoplasmatico nel citosol. Questo attiva uno slittamento calcio-dipendente dei filamenti sottili, iniziando così la contrazione. Al termine dell'eccitazione, le membrane dei tubuli T si ripolarizzano, il rilascio di calcio cessa, gli ioni calcio tornano a essere attivamente trasportati dalle pompe calcio ATPasi nelle riserve di calsequestrina all'interno del reticolo sarcoplasmatico, e il muscolo si rilassa.

La lunghezza dei filamenti sottili e spessi non varia durante la contrazione muscolare. I sarcomeri si accorciano per slittamento dei filamenti spessi e sottili gli uni sugli altri, spostando i dischi Z verso il centro del sarcomero (si veda Fig. 5.40). Con l'aumento della sovrapposizione, le bande I e H si restringono, fin quasi a scomparire, mentre la larghezza delle bande A rimane costante. Lo slittamento dei filamenti dipende da formazione e rottura di legami (formazione ciclica di ponti trasversali) tra le teste di miosina e i filamenti di actina. Le teste di miosina "camminano" o "remano" lungo i filamenti di actina mediante l'impiego di una serie di brevi scatti di forza, ciascuno risultante in un movimento relativo di 5-10 nm. I siti di legame dei filamenti di actina per la miosina sono liberati solo in presenza di calcio, che viene rilasciato nel sarcoplasma dal reticolo sarcoplasmatico, determinando un riposizionamento del complesso troponina-tropomiosina sull'actina (il rilascio calcio-dipendente). Il legame e il rilascio delle teste di miosina sono entrambi energia-dipendenti e richiedono ATP. In mancanza di ATP (come avviene dopo la morte) il legame è mantenuto ed è responsabile della rigidità muscolare conosciuta come *rigor mortis*.

La somma dei cicli della miosina che generano la contrazione determina un accorciamento medio del sarcomero fino a 1 µm; un muscolo anatomico si accorcia di un centimetro o più, a seconda del muscolo, poiché ogni muscolo ha centinaia di sarcomeri in serie per tutta la sua lunghezza.

Fibre a contrazione lenta e a contrazione rapida

Il passaggio di un singolo potenziale di azione attraverso un'unità motoria provoca una contrazione tetanica il cui picco di forza si raggiunge tra i 25 e i 100 ms, in base al tipo di unità motoria interessata. Il moto-

neurone, tuttavia, può evocare un secondo impulso nervoso in un tempo minore di quello necessario al rilassamento delle fibre muscolari. Quando ciò avviene, le fibre muscolari si contraggono di nuovo, innalzando la tensione a un livello superiore. Per questo meccanismo sommatore, una sequenza di impulsi provoca una forza più grande di un singolo impulso e, entro certi limiti, maggiore è la frequenza di impulsi, maggiore sarà la forza prodotta ("indice di reclutamento"). Una strategia alternativa consiste nel reclutare più unità motorie. In pratica, i due meccanismi appaiono operare parallelamente, ma la loro importanza relativa può dipendere dalle dimensioni e/o dalla funzione del muscolo; nei grandi muscoli con molte unità motorie, il reclutamento di queste ultime è probabilmente il meccanismo più importante.

Con l'eccezione di rare fibre toniche, i muscoli scheletrici sono interamente costituiti da un tipo di fibre che produce contrazioni tetaniche. Tutte queste fibre possono condurre potenziali di azione, ma si differenziano per altri aspetti. Alcune fibre producono energia in maniera molto efficiente mediante l'ossidazione aerobica dei substrati, soprattutto dei lipidi e degli acidi grassi. Hanno un elevato numero di mitocondri; contengono mioglobina, un pigmento trasportatore di ossigeno della famiglia dell'emoglobina; e sono supportate da una rete capillare ben sviluppata che mantiene un costante apporto nutritivo di ossigeno e substrati. Tali fibre sono adatte a svolgere funzioni come il mantenimento posturale, in cui forze moderate devono essere mantenute per periodi prolungati. All'estremo opposto della tipologia di fibre, alcune possiedono pochi mitocondri, poca mioglobina, una scarsa rete capillare e accumulano energia sotto forma di granuli citoplasmatici di glicogeno. Le loro immediate richieste di energia sono soddisfatte principalmente mediante glicolisi anaerobica, una via che fornisce prontamente energia, ma che è meno sostenibile del metabolismo ossidativo. Esse sono capaci di brevi scatti di intensa attività che devono essere separati da lunghi periodi di pausa durante i quali il pH intracellulare e le concentrazioni di fosforo, sono ripristinati ai valori normali e il glicogeno e altre riserve sono reintegrate.

In alcuni animali i diversi tipi di fibre tendono a essere segregati in muscoli diversi. Ciò fa sì che certi muscoli hanno un aspetto spiccatamente rosso, che riflette il loro ricco apporto vascolare e l'elevato contenuto di mioglobina associato a un metabolismo prevalentemente aerobico, mentre altri hanno un aspetto molto pallido, che rispecchia un tipo di metabolismo più anaerobico. Queste diverse colorazioni hanno portato alla prima classificazione dei muscoli nei tipi rosso e bianco. Attualmente questa classificazione è stata ampiamente sostituita dalla tipizzazione della mioglobina e dalla presenza di enzimi correlati a malattie specifiche.

Nell'uomo tutti i muscoli sono di tipo misto: le fibre specializzate per il lavoro aerobico sono mescolate a fibre a carattere metabolico anaerobico o intermedio. I diversi tipi di fibre non sono facilmente differenziabili nelle preparazioni istologiche di routine, ma sono chiaramente visibili nel momento in cui vengono utilizzate tecniche istochimiche con specifici enzimi. In base alle differenze metaboliche, le singole fibre possono essere classificate come fibre (rosse) a lenta contrazione tetanica, prevalentemente ossidative, oppure come fibre glicolitiche (bianche) a rapida contrazione tetanica. I muscoli costituiti prevalentemente da fibre ossidative a lenta contrazione tetanica corrispondono ai muscoli rossi delle descrizioni classiche. I muscoli che hanno in prevalenza metabolismo ossidativo si contraggono e si rilassano più lentamente di quelli che si basano su un metabolismo glicolitico. Questa differenza nella velocità di contrazione è dovuta in parte al meccanismo di attivazione (densità di volume del sistema sarcotubulare e proteine del meccanismo del rilascio del calcio) e, in parte, a differenze molecolari tra le catene pesanti di miosina di questi tipi di muscolo. Queste diversità influiscono sull'attività dell'ATPasi della testa della miosina, che a sua volta modifica la cinetica di interazione con l'actina, e quindi la velocità nella formazione ciclica di ponti trasversali. Differenze tra le isoforme di miosina possono essere evidenziate con metodi istochimici e l'istochimica per l'ATPasi continua ad avere un ruolo significativo nella tipizzazione a fini diagnostici (Tabella 5.1). Sono state descritte due categorie principali: fibre di tipo I, a lenta contrazione, e fibre di tipo II, a rapida contrazione. L'analisi molecolare ha rivelato che le fibre di tipo II si possono ulteriormente suddividere, in base al loro contenuto di isoforme di catene pesanti di miosina, nei tipi IIA, IIB e IIX. Le fibre muscolari possono contenere solo una di queste isoforme (fibre pure) o una loro combinazione (fibre ibride); i cinque tipi principali di fibre muscolari nell'uomo sono I, I/IIA, IIA, IIA/IIX, IIX.

Tabella 5.1 Caratteristiche fisiologiche, strutturali e biomeccaniche dei principali tipi istochimici di fibre

Caratteristica	Tipi di fibre		
	Tipo I	Tipo IIA	Tipo IIX
Fisiologica			
Funzione	Forze sostenute, come nella postura	Movimenti energici, rapidi	
Soglia di attivazione del motoneurone	Bassa	Intermedia	Alta
Dimensioni dell'unità motoria	Piccola	Grande	Grande
Modalità di attivazione	Tonica, a bassa frequenza	Fasica, ad alta frequenza	
Velocità massima di accorciamento	Lenta	Rapida	Rapida
Velocità di rilasciamento	Lenta	Rapida	Rapida
Resistenza alla fatica	Resistenza alla fatica	Resistenza alla fatica	Resistenza alla fatica
Emissione di potenza	Bassa	Intermedia	Alta
Strutturale			
Densità capillare	Alta		Bassa
Volume mitocondriale	Alto	Intermedio	Basso
Disco Z	Ampio	Sottile	Sottile
Sistemi tubulare T e sarcoplasmatico	Limitati		Estesi
Biochimica			
Attività ATPasica della miosina	Bassa		Alta
Metabolismo ossidativo	Alto	Intermedio	Basso
Glicolisi anaerobia	Bassa	Intermedia	Alta
ATPasi per il trasporto del calcio	Bassa		Alta

(Per ulteriori approfondimenti, si vedano Galpin et al. 2012, e Holland e Ohlndieck 2013.) Esiste una correlazione tra categorie e resistenza alla fatica, tale per cui le fibre di tipo I hanno solitamente un metabolismo ossidativo (fibre ossidative lente) e sono resistenti alla fatica; le fibre di tipo IIA sono moderatamente ossidative, glicolitiche (fibre glicolitiche ossidative rapide) e resistenti alla fatica; e le fibre IIX si basano essenzialmente sul metabolismo glicolitico (fibre glicolitiche rapide) e si stancano facilmente.

Trasformazione del tipo di fibre

Le proporzioni del tipo di fibre in un determinato muscolo possono cambiare tra individui di età o abilità atletiche differenti. I raggruppamenti di fibre, in cui si aggregano fibre con metabolismo e proprietà contrattili simili, aumentano in seguito a danni nervosi e con l'età. Tali raggruppamenti si verificano come risultato degli episodi di reinnervazione, in cui le fibre denervate sono "invase" da un motoneurone in rigenerazione e ne acquisiscono le proprietà. Se i nervi diretti ai muscoli bianchi veloci e rossi lenti sono tagliati e anastomizzati trasversalmente in animali da esperimento, in maniera tale che ogni muscolo sia reinnervato dal nervo dell'altro, il muscolo veloce diventa a contrazione più lenta e il muscolo lento a contrazione più rapida. Esistono prove in base alle quali la trasformazione del tipo di fibre può essere una risposta alle caratteristiche degli impulsi nervosi che giungono ai muscoli (Minetto et al. 2013). Se muscoli rapidi sono stimolati continuamente per diverse settimane a 10 Hz, uno schema simile a quelli riscontrati normalmente per i muscoli lenti, essi sviluppano caratteristiche di contrazione lenta e acquisiscono un aspetto rosso nonché una resistenza alla fatica ancora superiore di quella dei muscoli lenti.

La fase iniziale di rallentamento può essere spiegata dalla minore rapidità del ciclo del calcio, dipendente da una riduzione dell'estensione del reticolo sarcoplasmatico e da variazioni del numero e del tipo molecolare delle proteine coinvolte nel legame e nel trasporto del calcio. La stimolazione cronica induce anche la sintesi delle isoforme delle catene pesante e leggera della miosina del muscolo di tipo lento; le variazioni associate nella cinetica dei ponti trasversali esitano in una minore velocità intrinseca dell'accorciamento. Il muscolo diventa più resistente alla fatica attraverso cambiamenti nelle vie metaboliche responsabili

della produzione di ATP e in una ridotta dipendenza dalla glicolisi anaerobia. Vi è infatti un passaggio alla vie ossidative, in particolare a quelle coinvolte nella demolizione dei lipidi e degli acidi grassi, associato a un incremento nella densità dei capillari e nella frazione di volume intracellulare occupato dai mitocondri. Se la stimolazione è discontinua, la sequenza degli eventi viene invertita e il muscolo riacquista, nell'arco di settimane, le sue caratteristiche originarie. La reversibilità della trasformazione è una delle numerose prove del fatto che i cambiamenti avvengono nell'ambito di fibre esistenti e non per un processo di degenerazione e rigenerazione.

È ora noto che molti cambiamenti del profilo proteico di un muscolo indotti dalla stimolazione sono il risultato di una regolazione trascrizionale. Ad esempio, l'analisi delle specie di RNA messaggero che codificano per le isoforme di catene pesanti di miosina mostra che l'espressione di mRNA di catene pesanti di miosina rapida è ipoespressa entro pochi giorni dall'inizio della stimolazione cronica, mentre l'mRNA di catene pesanti di miosina lenta è iperespresso. Nonostante l'espressione di isoforme di miosina sia la risposta a un aumento di utilizzo indotto da una stimolazione cronica, tende a essere stabile in condizioni fisiologiche, a meno che queste non coinvolgano un prolungato cambiamento dal normale comportamento posturale o locomotorio.

SVILUPPO E ACCRESCIMENTO DEL MUSCOLO SCHELETRICO

La maggior parte delle informazioni sullo sviluppo iniziale del muscolo scheletrico nell'uomo è stata dedotta da altre specie di vertebrati. Tuttavia, laddove sono stati effettuati confronti diretti con lo sviluppo embrionale dell'uomo, si è dimostrato che gli schemi e i meccanismi di formazione del muscolo sono gli stessi.

La maggior parte dei muscoli scheletrici del corpo umano si sviluppa dal mesenchima parassiale e dai segmenti che ne derivano, i somiti. Una piccola percentuale, formante i muscoli oculari estrinseci, deriva dal mesenchima precordale, il quale si unisce al mesenchima parassiale più rostrale e risulta destinato alla miogenesi. I mioblasti precursori del muscolo scheletrico derivano dai dermomiotori, le porzioni laterali dei somiti (si veda Fig. 36.3).

Fattori di determinazione miogenica

I fattori che inducono la miogenesi, evidenziabili nei somiti prima dei cambiamenti morfogenetici, sono una famiglia di fosfoproteine nucleari che comprende Myf-5, miogenina, MyoD e Myf-6 (erulina). Essi hanno in comune un dominio basico di 70 aminoacidi elica-ansa-elica (bHLH) fondamentale per le interazioni proteina-proteina e per il legame al DNA. Al di fuori del dominio bHLH, i fattori differiscono tra loro in sequenze che sono probabilmente responsabili di alcune peculiarità funzionali. I fattori miogenici bHLH svolgono un ruolo cruciale nella miogenesi. L'espressione forzata di ciascuno di essi indirizza cellule non muscolari verso la linea miogenica. Essi attivano la trascrizione di un'ampia varietà di geni specifici del muscolo legando direttamente sequenze ripetitive del DNA (CANNTG) conosciute come *E-boxes* che si trovano nelle regioni di regolazione (promotori ed *enhancer*) di questi geni. Il loro effetto può essere ottenuto mediante cooperazione e può essere represso, ad esempio, dai prodotti di alcuni proto-oncogeni. Alcune delle proteine bHLH possono attivare la loro stessa espressione. Alcuni fattori complementari di regolazione, la cui espressione è indotta dai fattori bHLH, forniscono un ulteriore livello di controllo.

I fattori miogenici non compaiono tutti allo stesso stadio della miogenesi (Buckingham et al. 2003). Nei somiti, Myf-5 è espresso precocemente, prima della formazione del miotomo, ed è seguito dall'espressione di miogenina. MyoD è espresso relativamente tardi insieme ai geni delle proteine contrattili. Myf-6 è espresso temporaneamente nel miotomo e diviene il più trascritto dopo la nascita. Nonostante questa specifica successione di eventi sia importante per lo sviluppo muscolare, non è stata ancora completamente chiarita. La creazione di topi mutanti privi di proteine bHLH (ottenuti mediante "knock-out" genico) ha dimostrato che la miogenina è cruciale nello sviluppo del muscolo scheletrico funzionale e che mentre né Myf-5 né MyoD da soli sono essenziali per il processo di differenziazione miogenica, una carenza di entrambi determina il fallimento della formazione del muscolo schele-

trico. Nell'abbozzo di un arto, l'espressione dei geni bHLH avviene generalmente in modo ritardato rispetto ai somiti: *Myf-5* è espresso prima ma transitoriamente, seguito da *miogenina* e *MyoD*, ed eventualmente da *Myf-6*. Queste differenze rappresentano la prova a livello molecolare che esistono popolazioni distinte di cellule muscolari negli arti e nei somiti. Può essere che le cellule miogeniche che migrano negli abbozzi degli arti differiscano in origine da quelle che formano i miotomi, o che le loro proprietà possano divergere successivamente per effetto di fattori epigenetici locali.

Formazione delle fibre muscolari

Sia nei miotomi sia nelle gemme degli arti, la miogenesi procede nel modo seguente. I mioblasti diventano fusiformi e iniziano a esprimere le proteine specifiche del muscolo. I mioblasti mononucleati si aggregano e si fondono a formare sincizi cilindrici multinucleati, o miotubi, in cui i nuclei sono allineati in una fila centrale (Fig. 5.44). Questi miotubi primari fondono le loro estremità ai tendini e allo scheletro che si sta sviluppando. L'avviamento della fusione non dipende dalla presenza di fibre nervose, poiché queste non penetrano nel muscolo primitivo se non dopo la formazione dei miotubi primari.

Sebbene non dipenda dalla fusione dei mioblasti, la costituzione del macchinario contrattile procede molto più rapidamente dopo questa fusione. La formazione del sarcomero inizia in corrispondenza del disco Z, il quale lega i filamenti di actina costituendo la banda I a formare i complessi I-Z-I. I filamenti di miosina si assemblano sui complessi I-Z-I formando le bande A. La nebulina e la titina sono tra le prime proteine miofibrillari a essere incorporate nel sarcomero e possono condizionare favorevolmente la lunghezza e la posizione dei filamenti contrattili. I filamenti intermedi di desmina già in uno stadio precoce collegano i dischi Z al sarcolemma e tali collegamenti vengono poi mantenuti.

Le cellule miogeniche continuano a migrare e a dividersi e durante la 7^a-9^a settimana avviene un'estesa formazione *de novo* di miotubi. Mioblasti si aggregano vicino al punto centrale del miotubo primario e si fondono tra loro per formare miotubi secondari, un processo che potrebbe essere collegato a un primo contatto nervoso. Parecchi di questi miotubi di diametro più piccolo possono allinearsi in parallelo con ciascun miotubo primario. Ognuno sviluppa una propria membrana basale e forma contatti indipendenti con il tendine. All'inizio, il miotubo primario fornisce un'impalcatura per la crescita longitudinale dei miotubi secondari, ma successivamente si separano. Al momento della loro formazione, i miotubi secondari esprimono un'isoforma "embrionale" delle catene pesanti della miosina, mentre i miotubi primari esprimono un'isoforma muscolare "lenta" apparentemente identica a quella osservata nelle fibre muscolari lente dell'adulto. Sia nei miotubi primari sia in quelli secondari, l'assemblaggio del sarcomero inizia alla periferia del miotubo e progredisce internamente verso il centro. Le miofibrille sono aggiunte in continuazione e si allungano per aggiunta di sarcomeri alle loro estremità. All'inizio, i tubuli T si formano e si accrescono in senso longitudinale; siccome contengono proteine specifiche non presenti nella membrana plasmatica, probabilmente sono assemblati tramite una via diversa da quella che consente lo sviluppo del sarcolemma. Il reticolo sarcoplasmatico si avvolge intorno alle miofibrille a livello delle bande I.

A 9 settimane, gli abbozzi di molti gruppi muscolari sono ben definiti, le proteine contrattili sono state sintetizzate e si può osservare la prima comparsa delle giunzioni neuromuscolari, limitate inizialmente ai miotubi primari. Sebbene una certa formazione di fibre secondarie possa avvenire in assenza dei nervi, la maggior parte viene iniziata nei siti di innervazione dei miotubi primari. I primi assoni ramificano e prendono contatto con i miotubi secondari. A 10 settimane, queste connessioni nervo-muscolo diventano giunzioni neuromuscolari funzionali e le fibre muscolari si contraggono in risposta a impulsi attivi condotti dai nervi motori. Sotto questo nuovo controllo, le fibre secondarie esprimono isoforme fetali (dette talora neonatali) delle catene pesanti della miosina. In questo stadio, si verificano molti eventi cruciali che possono dipendere, o essere facilitati, dall'attività contrattile. Non appena le miofibrille invadono il centro del miotubo, i nuclei si spostano verso la periferia e si instaura la caratteristica morfologia della miofibrilla del muscolo scheletrico dell'adulto. Le miofibrille si allineano lateralmente e le bande A e I in registro trasversalmente al miotubo producono la striatura trasversale visibile al microscopio ottico. I tubuli

T passano da un orientamento longitudinale a un orientamento trasversale e assumono le loro posizioni dell'età adulta; essi possono essere guidati in questo processo dal reticolo sarcoplasmatico, il quale è legato più fortemente alle miofibrille.

I miotubi e le miofibre sono raggruppati in fascicoli da guaine di tessuto connettivo in accrescimento, e i fascicoli sono assemblati per la costruzione di interi muscoli. A mano a mano che lo sviluppo procede, l'aumento del volume intramuscolare è consentito dal rimodellamento della matrice di tessuto connettivo.

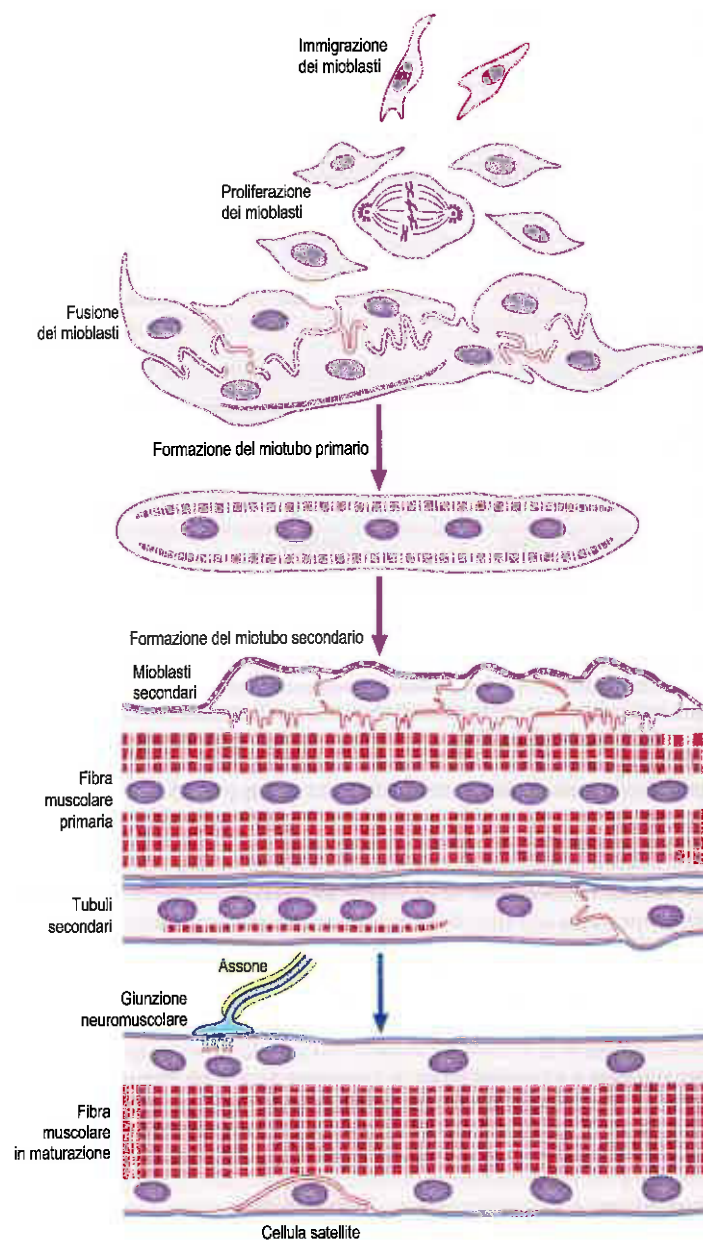


Fig. 5.44 Fasi della formazione del muscolo scheletrico. Mioblasti mononucleati si fondono a formare i miotubi primari multinucleati, caratterizzati inizialmente da nuclei centrali. In seguito, altri mioblasti si allineano lungo i miotubi primari e cominciano a fondersi tra loro, formando i miotubi secondari. Nei grandi animali, come l'uomo, generazioni successive di nuove fibre muscolari si formano in maniera simile. Appena l'apparato contrattile è assemblato, i nuclei si spostano verso la periferia, le striature trasversali diventano visibili e si evidenziano elementi primitivi della giunzione neuromuscolare. In seguito, è possibile osservare piccoli mioblasti di tipo adulto (cellule satelliti) situati tra la lamina basale e il sarcolemma della fibra muscolare matura. Anche questi risultano derivare dalle cellule originate nei somiti durante le fasi iniziali dello sviluppo. (Da una figura fornita da Terry Partridge, Department of Genetic Medicine, Children's National Medical Center, Washington DC.)

A 14-15 settimane, i miotubi primari sono ancora in maggioranza, ma a 20 settimane predominano i miotubi secondari. Durante le settimane 16-17 appaiono i miotubi terziari; essi sono piccoli e aderiscono ai miotubi secondari con i quali condividono una lamina basale. Diventano indipendenti tra la 18^a e la 23^a settimana, i loro nuclei centrali si spostano alla periferia, e contribuiscono a un'ulteriore generazione di miofibre. Le fibre muscolari secondarie e terziarie sono sempre più piccole e più numerose delle primarie. In alcuni grandi muscoli, si possono formare generazioni di miotubi di ordine più alto.

Nelle fasi avanzate della vita fetale, compare una popolazione finale di mioblasti, i quali diventeranno le cellule satelliti del muscolo adulto. Queste cellule, normalmente quiescenti, si trovano fuori dal sarcolemma, sotto la lamina basale (si veda Fig. 5.44; Fig. 5.45). La M-caderina, una proteina di adesione cellulare con un possibile ruolo di regolazione, si trova nel sito di contatto tra una cellula satellite e la relativa fibra muscolare. In un soggetto giovane, vi è una cellula satellite ogni 5-10 nuclei delle fibre muscolari. Poiché queste ultime non sono dotate di capacità di sintesi del DNA e di mitosi, le cellule satelliti sono importanti in quanto costituiscono l'unica fonte di nuclei per le fibre muscolari nell'accrescimento del muscolo dopo la nascita (per mantenere il rapporto tra volume citoplasmatico e nuclei quando le fibre aumentano la loro massa). Dopo la divisione delle cellule satelliti, una delle cellule figlie si fonde con la fibra in accrescimento, mentre l'altra rimane una cellula satellite in grado di ulteriori divisioni cicliche. Nel muscolo scheletrico dell'adulto, le cellule satelliti rappresentano un serbatoio cellulare che consente l'ipertrofia indotta dall'esercizio fisico e la rigenerazione muscolare in seguito a lesioni (si veda oltre).

Sviluppo dei diversi tipi di fibre

I miotubi in via di sviluppo esprimono un'isoforma embrionale di miosina che viene successivamente sostituita dalle isoforme fetale e dell'adulto della miosina. La principale isoforma di actina sarcomerica nel muscolo scheletrico fetale è l' α -actina cardiaca, sostituita da α -actina muscolare scheletrica solamente in seguito. Non si conosce ancora il significato di queste sequenze differenziali.

La modalità di espressione è fibra-specifica e varia nel tempo. Nei miotubi primari, la miosina embrionale è sostituita da miosina adulta lenta a partire dalla 9^a settimana. Nei miotubi secondari e degli ordini più alti, l'isoforma embrionale di miosina è rimpiazzata da miosina rapida, prima fetale, poi adulta, mentre una parte continua a esprimere miosina lenta adulta. Altri modelli di espressione della miosina, specifici per le fibre, i tessuti e le specie, sono stati descritti nei muscoli degli arti e della mandibola dei mammiferi.



Fig. 5.45 Fotografia al microscopio elettronico di una cellula satellite. Si notino le due membrane plasmatiche che separano il citoplasma della cellula satellite da quello della fibra muscolare, e la lamina basale (freccette) della fibra muscolare sezionata trasversalmente, che continua sulla cellula satellite (si veda anche Fig. 5.39a). Si confronti questo aspetto con il nucleo di una cellula muscolare normale che si osserva nella fibra adiacente, nella parte superiore della microfotografia. (Fotografia del Dr. Michael Cullen, School of Neurosciences, University of Newcastle upon Tyne.)

L'origine di queste differenze nei modelli temporali di espressione dei vari tipi di fibre, anche all'interno di uno stesso muscolo, è oscura. È stato suggerito che linee intrinsecamente diverse di mioblasti emergano nelle varie fasi della biogenesi o in risposta a diversi stimoli extracellulari. Se così fosse, i loro programmi interni potrebbero essere conservati o non ignorati quando si fondono con altri mioblasti o con fibre che si sono già formate. Le fibre che derivano da questo processo acquisiscono un fenotipo che dipenderà dalle ulteriori influenze ormonali e nervose.

Nell'uomo, a differenza di molti mammiferi più piccoli, i muscoli sono istologicamente maturi alla nascita, ma la differenziazione del tipo di fibre non è affatto completa. Nei muscoli posturali, l'espressione della miosina di tipo I ("lenta") aumenta in modo significativo nei primi anni di vita. Durante questo stesso periodo, la percentuale dei tipi di fibre in altri muscoli varia maggiormente. La presenza nei muscoli dell'adulto di una piccola frazione di fibre con una combinazione apparentemente transizionale di isoforme di proteine rafforza l'opinione secondo cui variazioni del tipo di fibre continuerebbero a verificarsi in un certo grado in tutti i muscoli e per tutta la vita. Variazioni del tipo di fibre avvengono anche in relazione ai danni e a malattie neuromuscolari: in queste condizioni, la sequenza differenziale della miosina potrebbe essere ricapitolata nelle fibre che si stanno rigenerando.

Crescita e regolazione della lunghezza delle fibre

Le fibre muscolari crescono in lunghezza per aggiunta di sarcomeri alle estremità delle miofibrille. Il numero dei sarcomeri deve essere regolato nell'arco di tutta la vita per mantenere la lunghezza media dei sarcomeri, e quindi la sovrapposizione dei filamenti, ottimale per ottenere il massimo della forza. Questo risultato è ottenuto mediante l'aggiunta o la rimozione di sarcomeri in risposta a un qualsiasi cambiamento prolungato della lunghezza. Ad esempio, se un arto è immobilizzato in uno stampo di gesso, le fibre dei muscoli che sono state fissate in una posizione accorciata perdono sarcomeri, mentre quelle che sono state fissate in una posizione allungata aggiungono sarcomeri; dopo la rimozione dello stampo si verifica il processo inverso.

Cellule satelliti e riparazione muscolare

Fino alla metà del XX secolo, i meccanismi responsabili del mantenimento e della riparazione del muscolo scheletrico non erano noti. Queste problematiche sono state ampiamente risolte dalla scoperta che le fibre muscolari multinucleate si formano dalla fusione dei precursori mononucleati, i mioblasti, e che tra la lamina basale delle fibre muscolari mature e il suo sarcolemma esiste una popolazione di cellule satelliti, così chiamate per la loro posizione marginale nelle fibre, che costituiscono il 2-5% dei nuclei racchiusi dalla lamina basale.

Studi su topi, in cui è possibile eseguire l'analisi genetica, hanno dimostrato che le proprietà funzionali delle cellule satelliti postnatali dipendono dall'espressione del gene *Pax7*, ma che lo stesso non vale per lo sviluppo prenatale del muscolo. Ciò implica che le cellule satelliti non sono i semplici resti della popolazione miogenica prenatale, sebbene sembrino derivare dalla stessa fonte embrionale nei somiti. Inoltre, le cellule satelliti non sono una popolazione omogenea: non coincidono completamente due indici di differenziazione. Questa situazione si presenta anche nel tessuto umano (Fig. 5.46). Deve ancora essere stabilito se questa variazione rifletta una differenza di posizione nella linea differenziale, nello stato funzionale o nell'ambiente circostante.

Le cellule satelliti sono state rigorosamente riconosciute, nei topi, come necessarie e sufficienti per l'effettiva rigenerazione del muscolo scheletrico danneggiato (Relaix e Zammit 2012). Le cellule locali proliferano per rimpiazzare la loro regione di residenza nel muscolo in 3-4 giorni e per rifornirlo della popolazione cellulare satellite quiescente. Nell'uomo esistono evidenze istologiche del rapido accumulo di mioblasti, presumibilmente derivati dalle cellule satelliti locali, nelle sedi di danno muscolare. Tuttavia, il presunto ruolo centrale delle cellule satelliti nella crescita e nell'adattamento dei muscoli, è stato messo in discussione da alcune ricerche recenti. Le cellule satelliti sono senza dubbio importanti durante lo sviluppo e la crescita delle fasi postnatali precoci, e nella rigenerazione muscolare in seguito a lesioni o a danni inconsueti. Tuttavia, in altre situazioni, la regolazione della sintesi e della degradazione delle proteine può essere tra i più importanti fattori che determinano la massa muscolare (Schiaffino et al. 2013).

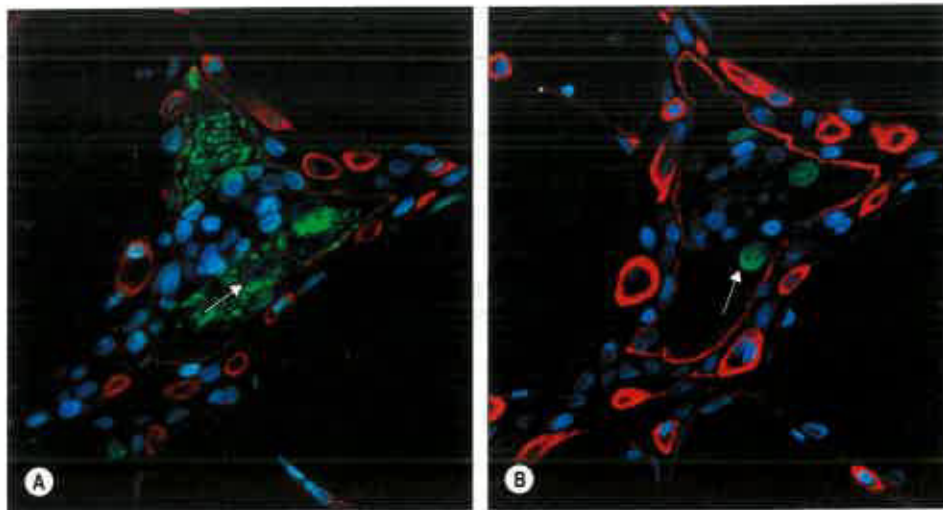


Fig. 5.46 Due sezioni adiacenti, immunomarcate a fluorescenza, di una fibra muscolare in rigenerazione di un muscolo trapezio di un sollevatore di pesi. **A.** Gli anticorpi anti-laminina (rosso) mostrano la lamina basale. Gli anticorpi anti-CD56 (verde) sono marcatori delle cellule miogeniche e dei miotubi neoformati. **B.** Lamina basale (rosso) e nuclei positivi alla miogenina (verde). Le lamine basali contornano fibre muscolari in sezione trasversale, includendo il contorno originale della fibra in rigenerazione (campo centrale). Numerosi piccoli vasi sanguigni, contornati anche dalle membrane basali, sono presenti probabilmente in risposta a infiammazione locale. All'interno della zona CD56-positiva, diversi nuclei (uno indicato con la freccia) sono positivi alla miogenina, indice del loro stato terminale di differenziamento. Numerosi altri nuclei (blu, colorante Hoechst), presenti all'interno della lamina basale che circonda l'area di rigenerazione, rappresentano probabilmente cellule miogeniche proliferanti e cellule infiammatorie. (Per gentile concessione di Mona Lindström e del Prof. LarsEric Thornell, Department of Anatomy, Umeå University, Sweden.)

Un punto di notevole interesse patologico è la dimostrazione che, durante l'invecchiamento, il decadimento della potenza rigenerativa delle cellule satelliti nel muscolo è in larga parte attribuibile alle variazioni nell'ambiente sistemico correlate all'età piuttosto che a un declino delle capacità intrinseche delle cellule satelliti stesse (Conboy et al. 2005).

Regolazione della massa muscolare

I muscoli rispondono all'esercizio di resistenza nell'allenamento e nella riabilitazione in seguito a malattia o a una lesione, aumentando la propria massa. Questo processo è detto ipertrofia, soprattutto quando riguarda l'aumento della massa muscolare in risposta all'attività fisica intensa. Le singole fibre muscolari aumentano di dimensioni tramite la sintesi di nuove proteine miofibrillari, l'aumento della velocità del ricambio proteico e il reclutamento di cellule satelliti per fornire nuovi nuclei per le fibre esistenti e per formare nuovi miotubi. Nel caso dell'inattività, come quella che si osserva nei soggetti allettati o su sedia a rotelle, quando gli arti sono immobilizzati e nei pazienti con disturbi dei movimenti volontari, la massa muscolare si riduce. Questo processo viene detto atrofia, o atrofia da disuso, in contrasto con il depauperamento del muscolo scheletrico associato ad alcune condizioni patologiche come cachessia da cancro, scompenso cardiaco, diabete e obesità. Si ritiene anche che la perdita della massa e della funzione del muscolo scheletrico possa essere una conseguenza della normale senescenza, parlando in questo caso di sarcopenia. Esistono evidenze sperimentali secondo cui questo processo può essere associato all'apoptosi delle cellule satelliti e delle cellule endoteliali dei capillari (Wang et al. 2014).

FORMA E FUNZIONE DEI MUSCOLI SCHELETRICI

I nomi dati ai singoli muscoli sono di solito descrittivi, basati sulla loro forma, dimensioni, numero di capi o ventri, posizione, profondità, inserzioni o azioni. Il significato di alcuni dei termini usati è indicato nella Tabella 5.2. I ruoli funzionali implicati dai termini andrebbero interpretati con cautela in quanto questi termini sono spesso semplicistici e quelli che denotano un movimento possono enfatizzare solo una delle varie azioni consuete. Inoltre, un dato muscolo può svolgere diverse funzioni nei vari movimenti, e queste funzioni possono cambiare se i movimenti si svolgono a favore o contro la forza di gravità.

Architettura delle fibre

I muscoli si possono classificare in base alla loro forma complessiva e all'orientamento predominante delle loro fibre, che è relativo alla direzione della trazione (Fig. 5.47). I muscoli con fibre (cellule) prevalentemente parallele alla linea di trazione hanno una forma che può variare da appiattita, corta e quadrilatera (ad es. il muscolo tiroioideo) ad allungata e nastriforme (come lo sternoioideo, il sartorio). In questi muscoli, singole fibre percorrono il muscolo per quasi tutta la sua lun-

Tabella 5.2 Termini utilizzati nella nomenclatura dei muscoli

Forma	Profondità	Posizione
Deltoido (triangolare)	Superficiale	Anteriore, posteriore, mediale,
Quadrato (quadrangolare)	(situato superficialmente)	laterale, superiore, inferiore,
Romboide	Profondo (situato in profondità)	sopra-, infra-
(a forma di diamante)	Esterno/esterni (situati esternamente)	Interosseo (tra le ossa)
Rotondo (arrotondato)		Dorsale (del dorso)
Gracile (esile)	Interno/interni (situati internamente)	Addominale (dell'addome)
Retto (dritto)		Pettorale (del torace)
Lombicale		Brachiale (del braccio)
(simile a un lombico)		Femorale (della coscia)
		Orale (della bocca)
		Oculare (dell'occhio)
Dimensioni	Inserzioni	Azioni
Maggiore, minore, lungo	Sternocleidomastoideo	Estensore, flessore
Breve (corto)	(da sterno e clavicola	Abduttore, adduttore
Grandissimo (il più ampio)	al processo mastoideo)	Elevatore, depressore
Lunghissimo (il più lungo)	Coracobrachiale (dal processo coracoideo al braccio)	Supinatore, pronatore
		Constrictore, dilatatore
Numero di capi o ventri		
Bicipite (due capi)		
Tricipite (tre capi)		
Quadricipite (quattro capi)		
Digastrico (due ventri)		

ghezza, o per segmenti più brevi quando, a intervalli, sono presenti intersezioni tendinee trasversali (ad es. il retto dell'addome). In un muscolo fusiforme, le fibre possono essere disposte parallelamente nel "ventre", ma convergere verso un tendine di una o entrambe le estremità. Laddove le fibre sono oblique rispetto all'asse di trazione, i muscoli possono essere triangolari (ad es. il temporale, l'adduttore lungo) o pennati (a forma di penna). Questi ultimi possono presentare un'organizzazione di diversa complessità che varia dall'unipennato (il flessore lungo del pollice) al bipennato (il retto del femore e gli interossei dorsali), fino ad arrivare al multipennato (il deltoide). Le fibre possono passare obliquamente tra le aponeurosi profonda e superficiale, in un tipo di forma "unipennata" (come il soleo), oppure possono originare dalle pareti di una struttura osteofasciale e convergere obliquamente verso un tendine posto centralmente in un modo detto circumpennato (come il tibiale anteriore). I muscoli possono presentare una disposizione a spirale o ritorta (ad es. le fibre sternocostali del grande pettorale o del grande dorsale che presentano una torsione di 180° tra le loro inserzioni mediale e laterale). Alcuni muscoli possono girare a spirale intorno a un osso (come il supinatore, che si avvolge intorno alla diafisi prossimale del radio) oppure possono contenere due o più piani di fibre con diverse direzioni, un tipo di spirale talvolta denominata incrociata (i muscoli sternocleidomastoideo, massetere e grande adduttore sono tutti parzialmente spiraliformi e incrociati). Molti muscoli mostrano più di uno di questi tipi principali di architettura e mostrano variazioni regionali che corrispondono ad azioni contrastanti e, in alcuni casi, indipendenti.

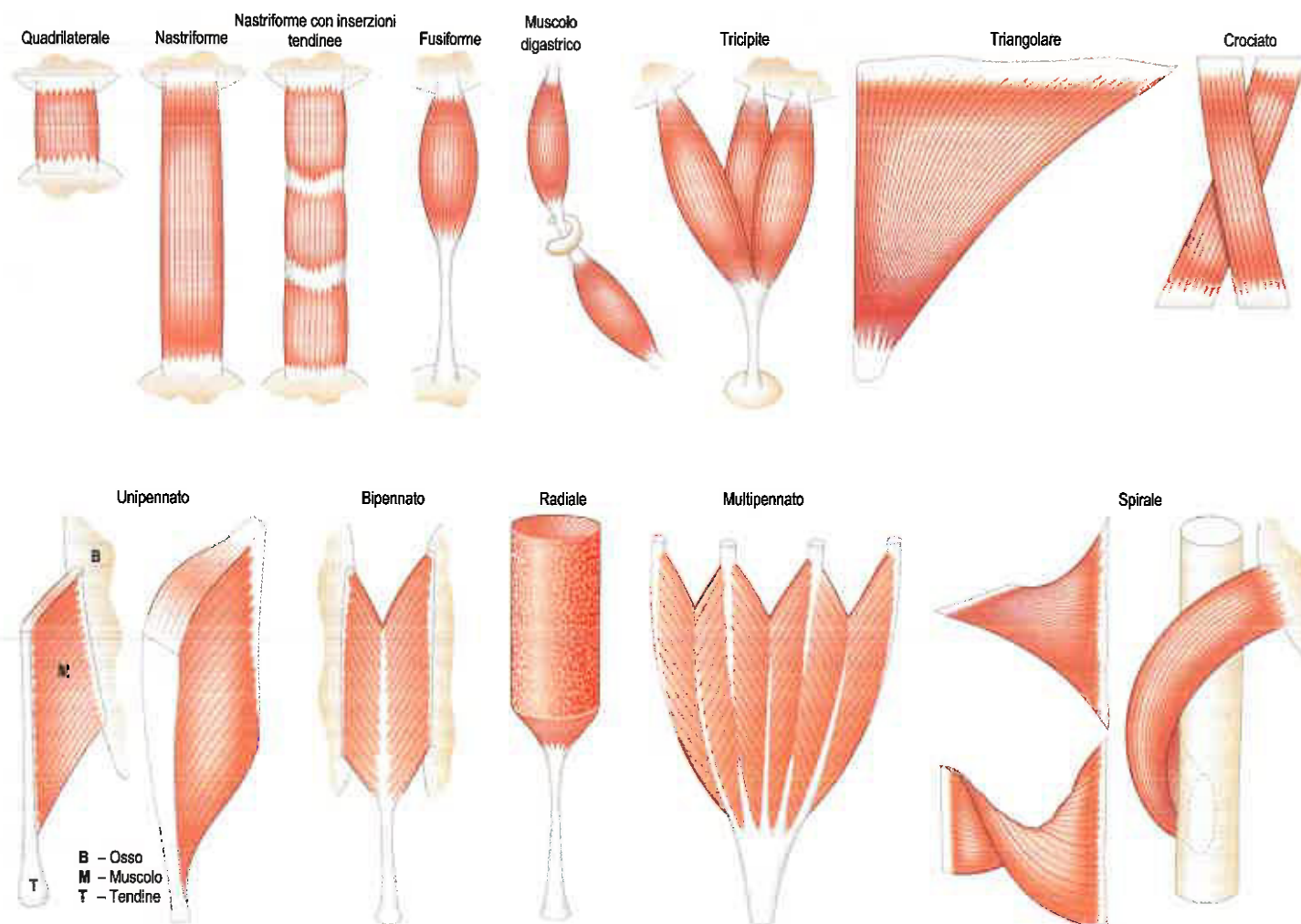


Fig. 5.47 "Tipi" morfologici di muscolo in base alla loro forma generale e alla loro architettura fascicolare.

Direzione della forza

Sebbene i muscoli differiscano nella loro architettura interna, la forza risultante deve essere diretta lungo la linea del tendine in modo che forze trasversali rispetto a questa direzione siano in equilibrio (si veda Fig. 5.47; Fig. 5.48). Nei muscoli nastriformi la componente trasversale è trascurabile. Nei muscoli fusiformi, bipennati e multipennati, la simmetria nella disposizione delle fibre determina un'opposizione bilanciata tra le componenti trasversali, mentre nei muscoli asimmetrici, come i muscoli unipennati, le fibre generano una componente laterale di forza non contrastata, che è bilanciata dalla pressione intramuscolare.

I muscoli che presentano una spirale nella loro geometria, la svolgono quando si contraggono, cosicché non solo tendono ad avvicinare le loro inserzioni, ma anche a portarle sullo stesso piano. I muscoli che formano una spirale intorno a un osso tendono a ridurre la spirale in contrazione, impartendo una forza di rotazione.

Forza ed entità della contrazione

L'architettura delle fibre muscolari varia in quanto alcuni muscoli devono esercitare un grande forza sulle proprie inserzioni tendinee, mentre altri muscoli devono sposare le loro inserzioni di una distanza considerevole. Queste necessità sono del tutto incompatibili e richiedono una diversa architettura muscolare.

La forza sviluppata da un muscolo in azione dipende dalla tensione sviluppata da ciascuna fibra muscolare. Se tutte le fibre muscolari sono parallele (come nei muscoli nastriformi della Fig. 5.47), la forza muscolare è uguale alla somma della tensione di ciascuna fibra, e quindi risulta proporzionale all'area complessiva della sezione trasversale di queste fibre. L'entità della contrazione generata da un muscolo in azione dipende dal movimento relativo che può avvenire tra le proteine che

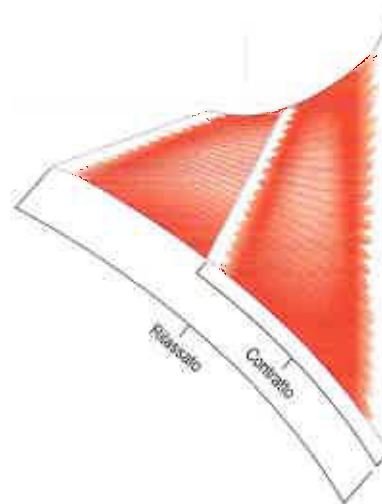


Fig. 5.48 La "detorsione", o srotolamento, determinata dalla contrazione di un muscolo con struttura a spirale.

si sovrappongono nel sarcomero, e ciò comporta una naturale limitazione (circa 30%) dell'entità dell'accorciamento delle fibre che si può avere. Quindi, il movimento delle inserzioni tendinee è proporzionale alla lunghezza delle fibre muscolari.

Se questi principi sono applicati a un muscolo lungo, nastriforme, nel quale le fibre sono prevalentemente parallele alla linea di trazione (si veda Fig. 5.47), è evidente che l'intero muscolo è in grado di contrarsi del 30% della propria lunghezza (cioè quanto ciascuna fibra muscolare). Tuttavia, un muscolo nastriforme contiene un numero relativamente limitato di fibre, per cui la massima tensione che può sviluppare non è elevata. Si consideri quanto avviene per il mu-

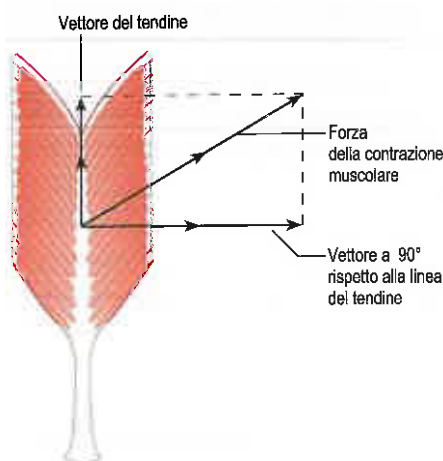


Fig. 5.49 Vettori di forza in un muscolo pennato ideale. L'aumento dell'area effettiva di sezione trasversale resa possibile da questa architettura ha un'importanza maggiore rispetto alla piccola riduzione della componente della forza che agisce nella direzione del tendine.

scolo bipennato della Figura 5.49, che contiene probabilmente un numero tre volte maggiore di fibre, tutte disposte ad angolo (generalmente di 30°) rispetto all'asse del tendine. Ciascuna fibra, essendo corta, non è in grado di generare una contrazione a lunga distanza, e lo spostamento del tendine sarà anche inferiore in quanto le fibre muscolari stanno esercitando una trazione su di esso in senso obliquo. Pertanto, il muscolo bipennato esercita una contrazione su una distanza limitata. Tuttavia, la forza complessiva che può essere generata dalle sue fibre è circa tre volte maggiore rispetto alla tensione sviluppata da un muscolo nastriforme. Anche se la forza è ridotta in considerazione della disposizione obliqua del muscolo (in questo caso con un angolo di 30° , che equivale a un fattore di 0,87), la tensione complessiva sviluppata nella direzione del tendine è maggiore di quella generata da un muscolo nastriforme di un fattore di 2,6 ($3 \times 0,87$). Pertanto, il muscolo bipennato privilegia una maggiore forza massima a svantaggio dell'estensione della contrazione. Questo effetto sarebbe molto maggiore nel muscolo multipennato rappresentato nella Figura 5.47.

Forza, robustezza e potenza

Nelle descrizioni delle prestazioni muscolari, "forza", "robustezza" e "potenza" sono termini spesso utilizzati indistintamente, ma non si tratta di sinonimi. Nell'uomo è possibile che la robustezza muscolare aumenti senza un aumento concomitante della capacità di generare forza da parte dei muscoli coinvolti. La robustezza, in genere, è valutata in condizioni che richiedono l'intervento di molti muscoli e pertanto dipende dalla capacità di coordinazione di questi muscoli e dalle forze che essi generano. Questa disparità può essere evidenziata durante le fasi iniziali dell'allenamento fisico.

La potenza è l'indice con cui un muscolo può eseguire un lavoro esterno ed è uguale alla forza moltiplicata per la velocità di contrazione. Poiché la forza dipende dalla totalità dell'area della sezione trasversale delle fibre e la velocità (l'indice di accorciamento del muscolo) dipende dalla loro lunghezza, la potenza è correlata alla massa totale di un muscolo. Un tipico esempio è il quadricipite, che è il muscolo motore primario quando ci si alza dalla posizione seduta. La mancanza di potenza in questo e in altri muscoli è un fattore critico che limita la capacità di molte persone anziane di vivere in modo indipendente (Reid e Fielding 2012).

Azioni dei muscoli

Storicamente, le azioni di muscoli specifici sono state definite in base alla semplice osservazione. Mediante dissezione, furono identificate le inserzioni e la probabile azione dei muscoli fu dedotta dalle linee di trazione. Mediante l'uso della stimolazione elettrica localizzata è stato possibile studiare le azioni di muscoli specifici, in modo sistematico nel soggetto vivente. Questo approccio è stato utilizzato per la prima volta da Duchenne de Boulogne verso la metà del XIX secolo. Tuttavia, lo studio dei singoli muscoli non può chiarire le modalità con cui essi intervengono durante i movimenti volontari. Duchenne intuì il problema e integrò la stimolazione elettrica con l'osservazione clinica di pazienti con paralisi parziale al fine di rendere ancora più accurate le de-

duzioni sul modo in cui i muscoli cooperano. La palpazione manuale può essere utilizzata per avvertire la contrazione, ma solo per i muscoli superficiali in condizioni quasi statiche. Le conoscenze moderne dell'azione sui muscoli sono state raggiunte quasi interamente grazie alla registrazione dell'attività elettrica che accompagna la contrazione meccanica, una tecnica conosciuta come elettromiografia (EMG). Questa tecnica si può utilizzare per studiare l'attivazione volontaria di muscoli profondi e superficiali, in condizioni statiche o dinamiche. I diversi canali della EMG possono essere usati per esaminare la coordinazione tra muscoli diversi che partecipano a un movimento. Questi dati possono essere ulteriormente integrati dal monitoraggio dell'angolo di articolazione e della forza di reazione di base, dalla registrazione dei movimenti mediante videocamera o con un sistema di analisi tridimensionale del movimento.

Convenzionalmente, si definisce azione di un muscolo il movimento che si verifica quando esso si contrae. Tuttavia, si tratta di una definizione di tipo operativo: equiparare "contrazione" ad accorciamento, e "rilassamento" ad allungamento è un approccio semplicistico nel contesto dell'intera muscolatura e dei movimenti reali. Il fatto che un muscolo avvicini o meno le sue inserzioni durante la contrazione dipende dal grado di attivazione e dalle forze cui deve opporsi.

I movimenti in cui si ha l'accorciamento di un muscolo attivo sono detti concentrici, ad esempio la contrazione del bicipite brachiale nel sollevare un peso flettendo il gomito. I movimenti in cui il muscolo attivo va incontro ad allungamento sono chiamati eccentrici, ad esempio nell'abbassare il peso summenzionato, il bicipite brachiale si allunga mentre il gomito si estende. Le contrazioni eccentriche stirano le guaine di tessuto collagene all'interno del muscolo (si veda oltre) e ciò aumenta il rischio di lacerazioni in tendini e muscoli nonché di dolori muscolari generalizzati a insorgenza tardiva (Proske e Morgan 2001). Una contrazione muscolare che non determina variazioni della lunghezza è detta isometrica.

I movimenti naturali sono eseguiti da gruppi di muscoli. Ogni muscolo può essere classificato, in base al suo ruolo nel movimento, come motore primario, antagonista, fissatore o sinergico. In genere è possibile identificare uno o più muscoli considerevolmente attivi nell'avviare e mantenere un certo movimento: questi sono i muscoli motori primari. I muscoli che si oppongono completamente al movimento, o che iniziano e mantengono il movimento opposto, sono gli antagonisti. Ad esempio, il muscolo brachiale è il motore primario per la flessione del gomito e il tricipite è l'antagonista. Per cominciare un movimento, un motore primario deve vincere la resistenza attiva e passiva, e impartire un'accelerazione angolare al segmento dell'arto fino a raggiungere la velocità angolare necessaria; deve quindi mantenere un livello di attività sufficiente a portare a termine il movimento.

Quando i muscoli motori primari e i loro antagonisti si contraggono insieme, si comportano come stabilizzatori, ovvero stabilizzano l'articolazione corrispondente aumentando la compressione transarticolare e creando una base immobile sulla quale possono agire altri muscoli motori primari. Ad esempio, flessori ed estensori del polso si contraggono contemporaneamente per stabilizzare il polso quando un oggetto è afferrato saldamente tra le dita.

Quando agisce attraverso un'articolazione monoassiale, un motore primario produce un movimento semplice. Quando invece agisce su un'articolazione multiassiale, o attraverso più di un'articolazione, un motore primario può produrre movimenti più complessi che contengono elementi che devono essere eliminati mediante la contrazione di altri muscoli. Questi ultimi prendono parte all'esecuzione del movimento e sono considerati sinergici, benché possano agire da fissatori o persino da antagonisti parziali del motore primario. Ad esempio, la flessione delle dita nelle articolazioni interfalangee e metacarpofalangee è eseguita primariamente dai flessori lunghi, superficiali e profondi. Questi, tuttavia, attraversano anche le articolazioni intercarpali e radiocarpali e, se il movimento in queste giunzioni non fosse controllato, la flessione delle dita sarebbe meno efficace. Una contrazione sinergica degli estensori del carpo elimina questo movimento e produce anche una certa estensione carpale, che aumenta l'efficienza del movimento desiderato nelle dita.

Nel contesto di diversi movimenti, un dato muscolo può agire diversamente, in qualità di motore primario, antagonista, fissatore o sinergico. Anche lo stesso movimento può coinvolgere un muscolo in modi diversi a seconda che sia favorito o contrastato dalla forza di gravità. Ad esempio, nello stendere la mano, il tricipite è il motore

primario responsabile dell'estensione dell'avambraccio sul gomito e gli antagonisti del flessore sono ampiamente inattivi. Tuttavia, quando la mano abbassa un oggetto pesante, l'azione dell'estensore del tri-cipite è sostituita dalla forza di gravità e il movimento è controllato da un allungamento attivo ("contrazione" eccentrica) dei flessori. È importante ricordare che tutti i movimenti si svolgono contro un background costituito dalla forza di gravità, la cui influenza non deve essere trascurata.

TENDINI E LEGAMENTI

Le forze sviluppate dai muscoli scheletrici sono trasferite all'osso da tendini, aponeurosi e fasce, mentre i legamenti prevengono la separazione eccessiva delle ossa adiacenti. Tutte queste strutture sono costituite da tessuti connettivi fibrosi densi che contengono un'alta percentuale di collagene di tipo I.

TENDINI

Struttura macroscopica e funzione

I tendini hanno forma di cordoni o fasce di aspetto biancastro, con una sezione trasversale rotonda od ovale. Sono composti da tessuto connettivo regolare denso; il 60% del peso secco è costituito da grandi fibre ondulate di collagene di tipo I (Fig. 5.50). Altre componenti della loro matrice comprendono collagene di tipo II e V, elastina, glicoproteine e proteoglicani (Wang 2006). I fascicoli (o fasci) di fibre collagene appaiono orientati soprattutto parallelamente all'asse longitudinale del tendine ma sono in qualche misura intrecciati; essi possono essere abbastanza evidenti da conferire ai tendini un aspetto striato longitudinalmente, visibile a occhio nudo. Sebbene i tendini abbiano in genere una superficie liscia, quelli di maggiori dimensioni possono presentare spesso delle creste longitudinali, per la presenza di fasci più grossolani (ad es. la faccia ossea del tendine riflesso dell'otturatore interno). Il tessuto connettivo lasso tra i fasci fornisce una via di passaggio per piccoli vasi e nervi, e si addensa in superficie a formare una guaina, o epitendine, che può contenere elastina e fibre collagene disposte irregolarmente. Le deboli aderenze tra questa guaina e il tessuto circostante oppongono scarsa resistenza ai movimenti del tendine. Nelle situazioni in cui è necessaria la massima libertà di movimento, il tendine è separato dalle strutture circostanti mediante una guaina sinoviale.

I tendini sono leggermente elastici e possono essere stirati del 6-15% della loro lunghezza senza subire danni (Wang 2006). Parte di questa estensibilità può essere attribuita al riorientamento delle fibre collagene di tipo I, parte alla distensione della struttura ondulata di queste fibre, e parte allo scivolamento tra le fibrille e le fibre collagene

adiacenti (Screen et al. 2004). Lo scivolamento è possibile in quanto fibre collagene distinte appaiono rinforzare il tessuto connettivo come un materiale "composito di fibre spezzettate" simile a una fibra di vetro (Hukins e Aspden 1985), anziché formare un'impalcatura fissa (che renderebbe difficile l'accrescimento). È necessaria molta energia per distendere un tendine lungo e forte, e la maggior parte di questa "energia tensiva" elastica può essere recuperata quando la tensione viene allentata. Durante la locomozione, l'immagazzinamento e il rilascio ritmici di energia tensiva nei tendini stirati consente di addolcire il movimento, di modo che sono i tendini (piuttosto che la cartilagine) ad agire come ammortizzatori naturali. Questi immagazzinamenti e rilasci di energia riducono anche i costi metabolici della locomozione. I tendini sono sufficientemente flessibili da essere deviati intorno alle superfici ossee o piegati sotto i retinacoli per dare una nuova direzione all'angolo di trazione.

La vascolarizzazione dei tendini è limitata ma non trascurabile. Piccole arteriole provenienti dal tessuto muscolare adiacente decorrono in senso longitudinale tra i fasci, ramificandosi e anastomizzandosi liberamente, e sono accompagnate dalle *venae comitantes* e dai vasi linfatici. Questo plesso longitudinale è accresciuto da piccoli vasi provenienti dal tessuto connettivo lasso adiacente o dalle guaine sinoviali. I vasi raramente decorrono tra l'osso e il tendine nell'inserzione ossea, e le superfici articolari sono in genere prive di fori. Una notevole eccezione è il tendine calcaneare (tendine di Achille), che riceve apporto vascolare attraverso la giunzione osteotendinea. Durante lo sviluppo postnatale, i tendini crescono per accrescimento interstiziale, in particolare nelle giunzioni miotendinee dove vi sono alte concentrazioni di fibroblasti. L'accrescimento diminuisce lungo il tendine dal muscolo all'inserzione ossea. Lo spessore che un tendine raggiunge alla fine dell'accrescimento dipende dalle dimensioni e dalla forza del muscolo associato, ma sembra essere influenzato da fattori aggiuntivi come il grado di pennazione del muscolo. La cellularità, e quindi l'indice metabolico, di tendini di grandi dimensioni di soggetti adulti, è molto bassa, ma aumenta in corso di infezione o trauma. Il processo di riparazione coinvolge un'iniziale proliferazione di fibroblasti seguita da deposizione interstiziale di nuove fibre collagene (Wang 2006). Il rimodellamento completo (sostituzione) del tessuto, come accade nell'osso, non si verifica nei tendini dei soggetti adulti, per cui i tendini in via di guarigione non recuperano a pieno la loro robustezza originaria. I tendini possono adattarsi la loro rigidità e la loro robustezza per compensare le esigenze meccaniche prevalenti, ma il processo è lento e può essere incompleto (Rumian et al. 2009).

L'apporto nervoso ai tendini è in larga misura sensitivo e non vi è alcuna evidenza di controllo vasomotorio. Gli organi tendinei di Golgi, terminazioni specializzate sensibili alla trazione, si trovano nei pressi delle giunzioni miotendinee; i loro grandi assoni mielinici afferenti decorrono all'interno di rami di nervi dei muscoli o in piccoli rami di nervi periferici adiacenti. Essi hanno un ruolo importante nei "riflessi tendinei", che sono volti a proteggere il sistema muscoloscheletrico dai traumi.

Inserzioni tendinee

I muscoli si connettono alle ossa tramite tendini, aponeurosi e fasce. Le guaine epimisiali, perimisiali ed endomisiali dei muscoli si fondono con queste inserzioni e si embricano con le strutture collagenose adiacenti a formare forti connessioni nelle quali la forza viene trasmessa per trasferimento tangenziale della tensione.

In corrispondenza della giunzione miotendinea, le fibre muscolari si separano in processi digitiformi divisi dalle inserzioni delle fibre collagene tendinee. Benché non vi siano giunzioni desmosomali in queste giunzioni miotendinee, vi sono altre strutture specializzate nella trasmissione della forza dall'interno delle fibre alla matrice extracellulare. Filamenti di actina provenienti dai sarcomeri adiacenti, anziché inserirsi normalmente in un disco Z, attraversano invece una densa matrice filamentosa sotto il sarcolemma, che fornisce attacco per la membrana plasmatica. Questa matrice ha caratteristiche simili alla faccia citoplasmatica di una giunzione serrata. La struttura è nel complesso omologa ai dischi intercalari del muscolo cardiaco. Sulla superficie extracellulare del sarcolemma di giunzione, le integrine forniscono un contatto con la lamina basale che a sua volta aderisce strettamente al collagene e alle fibre reticolari (collagene di tipo III) del tendine adiacente o di altre strutture connettivali.



Fig. 5.50 Inserzione di un tendine (rosa) sul muscolo scheletrico (arancio). Il tessuto connettivo compatto regolare del tendine è costituito da fasci paralleli di fibre collagene di tipo I orientati lungo l'asse maggiore del tendine e del muscolo in cui questo si inserisce. Nel tendine sono visibili pochi nuclei di fibroblasti allungati (colorazione tricromica).

Le inserzioni tendinee sull'osso (entesi o giunzioni osteotendinee) sono state, a grandi linee, classificate in fibrocartilaginee o fibrose (Benjamin et al. 2006). Nelle entesi fibrocartilaginee si possono distinguere quattro zone tissutali: puro tessuto connettivo fibroso denso (in continuità con il tendine, da cui è indistinguibile), fibrocartilagine non calcificata, fibrocartilagine calcificata e osso (in continuità con il resto dell'osso, da cui è indistinguibile). Non vi sono confini ben definiti tra le zone, e le proporzioni di ogni componente variano tra le entesi. Un'entesi fibrocartilaginea si trova in genere quando un tendine si approssima a un osso con un'angolazione molto accentuata, ad esempio il tricipite brachiale (Fig. 5.51A,B,D). Nelle entesi fibrose, che sono caratteristiche delle diafisi delle ossa lunghe, il tendine si approssima all'osso con un angolo acuto e si fonde con il periostio prima di inserirsi sull'osso tramite denso tessuto connettivo fibroso, ad esempio pronatore rotondo (Fig. 5.51C). In genere le entesi fibrose si inseriscono su un'area più ampia dell'osso rispetto alle entesi fibrocartilaginee e ciò consente loro di ridurre lo stress.

LEGAMENTI

Microstruttura e biologia dei legamenti sono largamente sovrapponibili a quelle dei tendini (Rumian et al. 2007). I legamenti sono formati prevalentemente da grandi fibre ondulate di collagene di tipo I e le loro cellule sono soprattutto fibroblasti allungati. Tuttavia, vi sono due differenze sostanziali tra tendini e legamenti: una riguardante la struttura macroscopica, l'altra relativa alla composizione. Dal punto di vista strutturale, i legamenti tendono ad avere fibre orientate secondo un certo intervallo di direzioni in quanto devono resistere alla separazione delle ossa in più di una direzione, mentre le fibre collagene di un tendine devono essere allineate con la tensione nel muscolo adiacente. Le funzioni meccaniche più disparate dei legamenti si riflettono anche nella loro composizione. Ad esempio, il legamento giallo, che unisce le vertebre adiacenti nella colonna vertebrale, ha un contenuto molto alto di elastina che gli consente lo stiramento di più dell'80% quando il rachide viene flesso e di rimanere anche sotto tensione in tutte le posizioni. Il mantenimento della tensione è importante in quanto questo lega-

mento decorre lungo il midollo spinale e potrebbe urtare su di esso allentandosi (e deformandosi) quando il midollo viene portato in estensione.

BIOMECCANICA

L'intento di questa sezione è di spiegare, in termini non matematici, il modo in cui i principi della meccanica condizionano il sistema muscoloscheletrico. Le considerazioni di natura meccanica spiegano perché le ossa sono dure e i tendini resistenti, perché le superfici di alcune articolazioni sinoviali sono accoppiate in maniera imperfetta e perché alcuni tendini si inseriscono sulle articolazioni più vicino di altri. L'emergente disciplina della "biomeccanica" prende in considerazione come le cellule adattino la propria matrice alle esigenze meccaniche prevalenti e spiega perché alcuni tessuti svolgono questo compito meglio di altri.

CONCETTI DI MECCANICA

Forze, momenti e momenti torcenti

Una forza è un'azione che deforma un oggetto o che lo fa muovere, e può essere denominata compressiva, traente o di taglio, in base al modo in cui deforma quell'oggetto (Fig. 5.52). Una forza F che agisce all'estremità di una leva di lunghezza L , genera un momento di flessione ($F \times L$) che agisce sul fulcro della leva. Un momento torcente (Fig. 5.52F) può essere definito in termini simili. L'influenza combinata di diverse forze può essere calcolata come mostrato nella Figura 5.53. Se le forze agiscono tutte nella stessa direzione, possono essere sommate. Tuttavia, se esse agiscono in direzioni diverse, ciascuna forza deve essere scomposta in due componenti immaginarie che agiscono in due direzioni, rilevanti da un punto di vista anatomico, orientate a 90° l'una rispetto all'altra, usando semplici nozioni di trigonometria. Tutte le componenti che agiscono nella stessa direzione sono sommate a formare due forze (S e C nella Figura 5.53) che possono essere usate per calcolare la grandezza e la direzione della singola forza risultante (che ha un effetto simile a

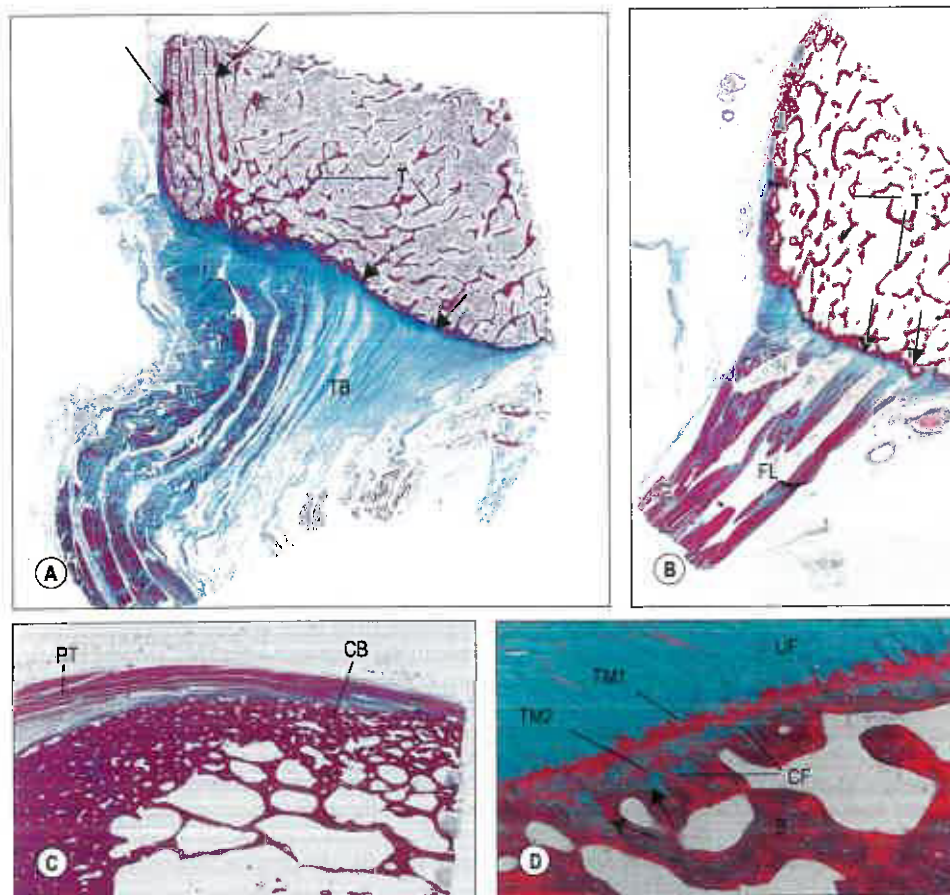


Fig. 5.51 Struttura microscopica dell'osso nelle entesi. **A,B.** La corteccia ossea esterna (frecche corte) è molto sottile nei siti di inserzione cartilaginea. In questi esempi, che mostrano l'inserzione dei tendini del tricipite brachiale (TB) e del peroniero lungo (FL), la corteccia ossea ha approssimativamente lo stesso spessore delle trabecole sottostanti (T). Si noti che in (A), le trabecole superficiali (frecche lunghe) sono allineate secondo la direzione di trazione del tendine del tricipite. **C.** In netto contrasto, lo strato dell'osso corticale (CB) nel sito dell'inserzione fibrosa del pronatore rotondo (PT) a metà della diafisi del radio, è molto più spesso. **D.** Veduta a maggiore ingrandimento della capsula di tessuto corticale calcificato in un sito di inserzione fibrocartilaginea (il tendine calcaneare o di Achille) costituito da osso (B) e fibrocartilagine calcificata (CF). In questo campione, vi sono due linee di demarcazione, TM1 e TM2, associate alla capsula corticale del tessuto calcificato. TM1 è adiacente alla zona di fibrocartilagine non calcificata (UF), e segna il limite tra tessuti molli e duri. TM2 si trova più vicino all'osso e indica una fase precoce di calcificazione. Si noti la relativa linearità della linea di demarcazione e l'interfaccia notevolmente irregolare tra fibrocartilagine calcificata e osso (frecche), che è importante nell'ancorare il tendine all'osso. Sezioni di osso di cadavere umano trattato con colorazione tricromica di Masson. (Per gentile concessione del Prof. Michael Benjamin da sezioni preparate e colorate da S. Redman.)

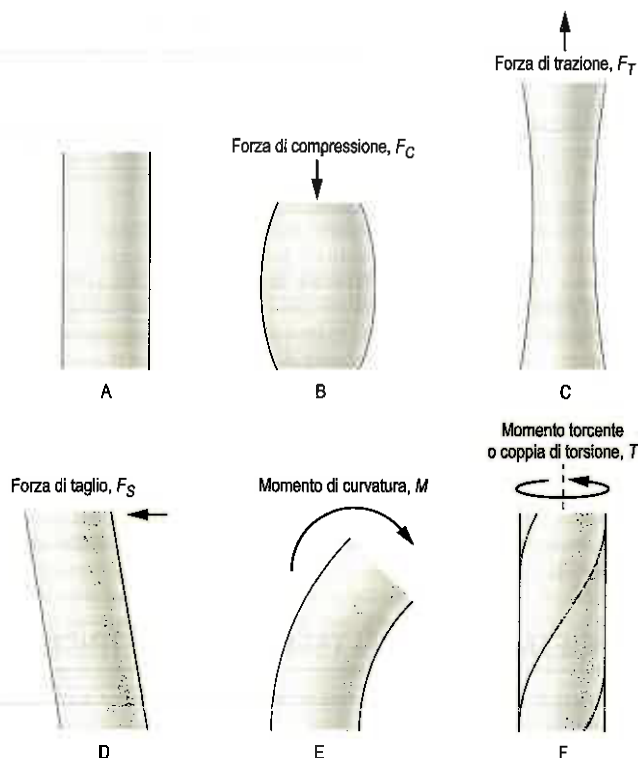


Fig. 5.52 Gli effetti di carichi di diverso tipo su un oggetto solido (mostrato in A) sono illustrati in (B-F).

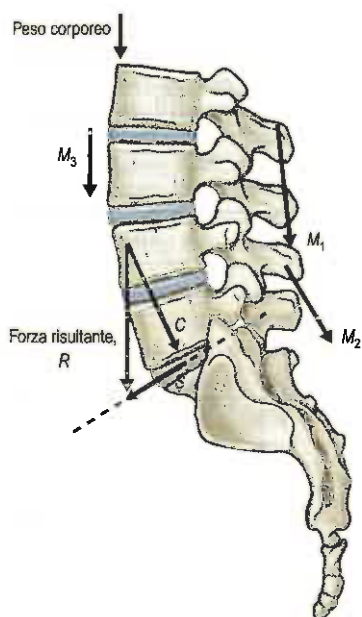


Fig. 5.53 L'effetto combinato di diverse forze muscolari (M_1 , M_2 , M_3) e del peso corporeo può essere calcolato dividendo ogni forza in due componenti che agiscono in due direzioni rilevanti dal punto di vista anatomico (in questo caso parallela e perpendicolare al piano medio del disco intervertebrale lombosacrale). Le componenti che agiscono in queste due direzioni sono quindi sommate per ottenere la forza di compressione (C) e la forza di taglio (S) totali che agiscono sul disco. La grandezza e la direzione della forza risultante (R), che rappresenta l'effetto combinato di tutte e quattro le forze, possono essere calcolate usando la trigonometria.

quello di tutte le singole forze combinate). Le forze che agiscono su un oggetto stabile sono analizzate in base al principio secondo cui tutte le forze che agiscono in una qualsiasi direzione data devono equilibrarsi reciprocamente (ovvero, a sommatoria zero) come anche tutti i momenti o momenti torcenti che agiscono intorno a un dato fulcro.

Proprietà meccaniche delle strutture

Sebbene molte strutture anatomiche, se sottoposte a una forza sufficiente, si deformino facilmente, la loro resistenza alla deformazione cresce in modo costante all'aumentare dell'entità della forza: il grafico risultante, che rappresenta la deformazione in funzione della forza, rassomiglia a quello mostrato nella Figura 5.54. La rigidità è data dal rapporto tra la forza e la deformazione (unità tipiche N/mm) ed è quindi rappresentato dal gradiente del grafico. La regione iniziale di bassa rigi-

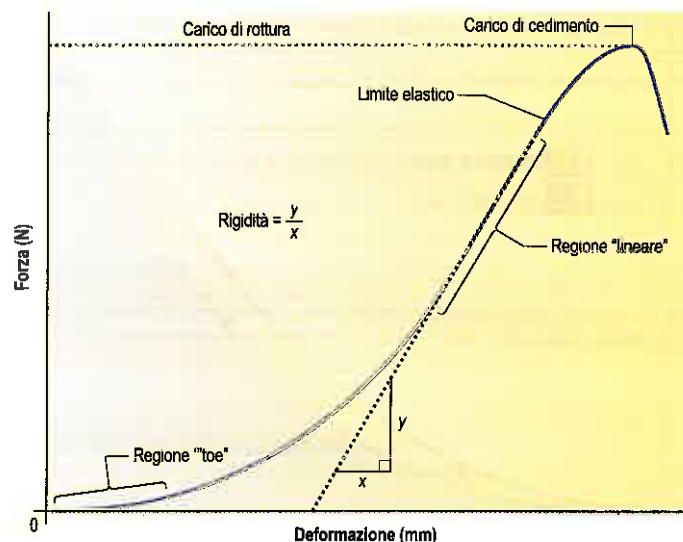


Fig. 5.54 Un tipico grafico forza-deformazione per una struttura scheletrica sottoposta a un carico meccanico. Nella "regione di punta" iniziale, la deformazione aumenta rapidamente in funzione della forza, ma di seguito vi è una regione lineare in cui la deformazione aumenta più lentamente e proporzionalmente alla forza applicata. Il gradiente del grafico indica la rigidità della struttura a ogni carico dato. La robustezza è la forza necessaria a danneggiare un oggetto ed è di solito interpretata come la forza alla quale il gradiente inizia a ridursi (limite elastico) oppure come la forza che si ha quando il gradiente si riduce a zero (carico di rottura).

dità, o "regione di punta", è seguita da una regione di maggiore rigidità in cui il grafico è quasi lineare. In molte strutture biologiche, la "regione di punta" può essere spiegata in base al rafforzamento della struttura a zig-zag, "ondulata", delle fibre collagene di tipo I, mentre la regione lineare rappresenta lo stiramento diretto delle fibre collagene raddrizzate e un certo scivolamento tra esse. Se, quando la forza deformante è rimossa, la struttura deformata ritorna immediatamente alle sue dimensioni originarie, la deformazione è detta "elastica"; una deformazione che non mostra alcun segno di recupero è detta plastica, mentre una che recupera, ma in modo graduale, è detta viscoelastica (si veda oltre). La "robustezza" è la forza necessaria a danneggiare un oggetto ed è di solito interpretata come la forza alla quale il gradiente del grafico si riduce (limite elastico) oppure come la forza che si ha quando il gradiente si riduce a zero (carico di rottura).

Proprietà dei materiali

Le proprietà dei materiali si possono estrinsecare in modo indipendente da dimensioni e forma della struttura che essi compongono. La forza divisa per l'area su cui è applicata equivale al valore della tensione (forza per unità di area); la deformazione risultante divisa per l'estensione originaria dell'oggetto equivale al valore dello sforzo (la deformazione espressa come frazione o in percentuale). La tensione divisa per lo sforzo è l'equivalente materiale, indipendente dalle dimensioni, della rigidità di un oggetto ed è un'importante proprietà fisica denominata "modulo" (talora "modulo" di Young). Esistono vari tipi di modulo, ma essenzialmente essi sono misure della rigidità o della resistenza alla deformazione.

Energia e assorbimento delle sollecitazioni

La deformazione di un oggetto può comportare un elevato dispendio di energia. Tecnicamente, il lavoro svolto (cioè l'energia spesa) è proporzionale alla forza media esercitata, moltiplicata per la distanza coperta con il movimento. Questo è l'equivalente matematico dell'area sottesa al grafico della Figura 5.55, ed è definito come energia di sforzo, ovvero l'energia necessaria per deformare l'oggetto. Se l'oggetto ha proprietà elastiche, ritorna alla sua forma originaria quando la forza deformante è rimossa, e tutta l'energia di sforzo viene rilasciata. (Il rilascio dell'energia tensiva spiega come sia possibile che una corda tesa si ritiri violentemente se si spezza.) Strutture come le molle a spirale, che possono resistere a forze elevate e anche deformarsi notevolmente, possono immagazzinare grandi quantità di energia potendo, pertanto, agire da

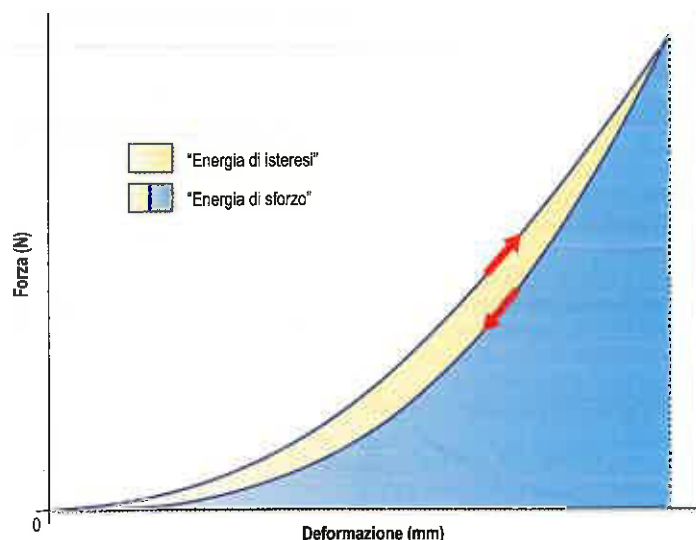


Fig. 5.55 Questo grafico forza-deformazione mostra come un oggetto si deformi quando viene applicata una forza su di esso (freccia in su) e come recuperi la propria forma quando la forza viene gradualmente rilasciata (freccia in giù). L'area sottesa alla curva di carico rappresenta l'energia tensiva che è stata utilizzata per deformare l'oggetto. L'area sottesa alla curva di scarico rappresenta l'energia rilasciata quando l'oggetto può tornare alla sua forma originaria. La piccola area tra le due summenzionate rappresenta l'energia che non può essere recuperata, ma che viene dissipata come calore. Questa è l'energia di isteresi.

ammortizzatori quando compresse ed estese continuamente. I tendini agiscono in modo analogo durante la locomozione: essi conservano energia di sforzo quando sono tesi dai muscoli contratti, e ne liberano gran parte quando i muscoli più tardi si rilasciano durante il ciclo della deambulazione. Una piccola percentuale dell'energia di sforzo immagazzinata, l'energia di isteresi, viene perduta sotto forma di calore (si veda Fig. 5.55). Questo calore può determinare un aumento di diversi gradi della temperatura nei grandi tendini implicati in movimenti vigorosi e ripetitivi. Qualunque materiale o struttura in grado di assorbire grandi quantità di energia di sforzo prima di deformarsi è detto resistente; altrimenti viene detto fragile. Dalla Figura 5.55 risulta evidente che i materiali resistenti devono essere forti ed estensibili. Al contrario, i materiali fragili come il vetro e lo smalto dentale sopportano solo minime deformazioni assorbendo pertanto solo poca energia tensiva pur essendo forti. La capacità di assorbimento delle sollecitazioni da parte dei tendini è importante durante la locomozione, in quanto rende i movimenti più fluidi e riduce il dispendio metabolico (Alexander 1988).

Liquidi

Un liquido possiede una rigidità trascurabile e assume la forma del suo contenitore. Quando compresso, mantiene praticamente invariato il volume, ma scorre equilibrando l'intensità del carico in esso. Di conseguenza, un liquido statico sotto carico mostra una singola pressione interna (forza per unità di superficie) che non varia con la localizzazione o con la direzione. Persino gli oggetti delicati, se sono essi stessi riempiti di liquido, non si deformano quando vengono immersi in un liquido ad alta pressione, perché le pressioni interna ed esterna sono esattamente uguali. Ciò spiega perché le cellule, in liquidi a pressioni elevate, possono sopravvivere senza che sia danneggiata la loro membrana plasmatica. Tra i tessuti muscoloscheletrici, solo il nucleo polposo dei dischi intervertebrali presenta un comportamento di un vero liquido (Adams 2013). Alcuni altri tessuti, tra cui osso e cartilagine, contengono una componente liquida in grado di passare attraverso pori della matrice solida.

Viscoelasticità

Sono detti viscoelastici quei materiali che si comportano in parte come un fluido denso (viscoso) e in parte come un solido elastico. Le deformazioni viscoelastiche cambiano con il tempo, anche quando lo stress deformante è costante, e anche il recupero completo da queste defor-

mazioni impiega del tempo dopo che lo stress è stato rimosso (Fig. 5.56). In molti materiali biologici, il comportamento viscoso si verifica perché il carico applicato fa sì che il fluido passi dalle regioni sottoposte a un carico maggiore a quelle sottoposte a un carico minore, per filtrazione attraverso dei pori molto piccoli (dell'ordine di nanometri) nella matrice, un processo che può impiegare ore; per questo motivo, il termine proelastico si preferisce spesso al termine viscoelastico quando ci si riferisce a tessuti come la cartilagine.

Plasticità e rilassamento da stress sono due importanti manifestazioni della viscoelasticità. La plasticità può essere descritta come la deformazione progressiva per effetto di un carico costante (Fig. 5.56), mentre il rilassamento da sollecitazione è rappresentato dalla graduale riduzione della resistenza di un materiale viscoelastico quando viene inizialmente portato a un certo grado di deformazione mantenuta poi costante. La plasticità, in genere, può ridurre lo spessore della cartilagine articolare e dei dischi intervertebrali del 20% nell'arco di 5 minuti e di 3 ore, rispettivamente. La deformazione plastica viene meno in tempi analoghi quando il carico compressivo è ridotto e l'acqua è riassorbita. L'osso subisce una deformazione plastica a una velocità molto minore ma, nelle vecchie vertebre con osteoporosi, la deformazione plastica probabilmente contribuisce alla deformazione vertebrale (Luo et al. 2012).

PROPRIETÀ FISICHE DEI TESSUTI SCHELETRICI

Le proprietà fisiche di diversi tessuti scheletrici sono messe a confronto nella Tabella 5.3.

Osso

L'osso è formato principalmente da collagene di tipo I e da microcristalli del minerale idrossiapatite. Il collagene conferisce all'osso una notevole resistenza alla trazione e lo rende molto resistente alle fratture, mentre la componente minerale gli conferisce un modulo compressivo elevato e un'alta resistenza alla compressione. La rigidità è la caratteristica peculiare dell'osso; essa consente all'osso di avere superfici perfettamente conformate per le articolazioni sinoviali, che si deformano molto poco sotto carico, e consente anche la rapida locomozione quando i muscoli esercitano la loro trazione sulle ossa. Se le ossa fossero forti e resistenti, ma non rigide, le contrazioni muscolari rapide le curvarebbero eccessivamente e rallenterebbero i movimenti angolari degli arti.

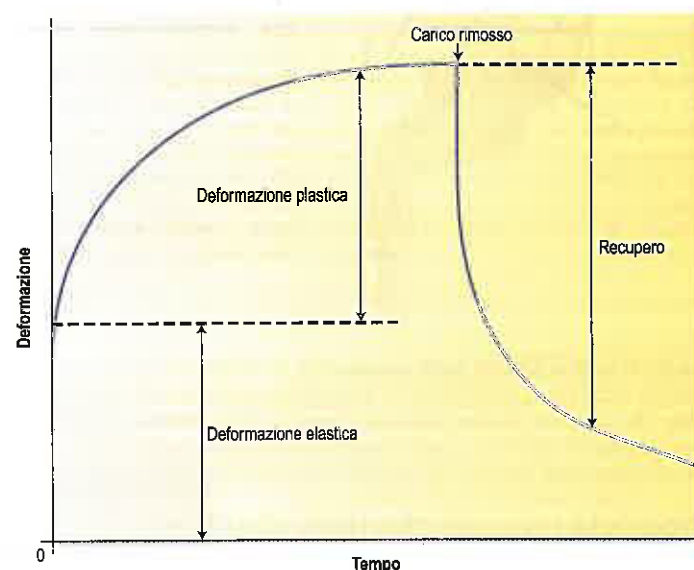


Fig. 5.56 La deformazione di materiali viscoelastici varia in funzione del tempo. In questo esempio, al tempo zero è applicato un carico che causa un'immediata deformazione elastica, seguita da un lento incremento tempo-dipendente della deformazione (plasticità). Quando il carico è rimosso, una parte della deformazione è recuperata immediatamente, ma il recupero completo si ottiene solo lentamente.

Tabella 5.3 Proprietà fisiche dei tessuti scheletrici relative alla resistenza alla trazione*

	Osso corticale	Tendine (legamento)	Cartilagine articolare
Resistenza (MPa)	130	50-110	5-20?
Modulo (MPa)	17 000	500-1 800 (150-800)	4-10
Cedimento allo sforzo (%)	1-2,5	10-20	30-100

*A confronto, la lega di acciaio ha una resistenza di 600 MPa e un modulo di 20.000 MPa.

Tendini, legamenti e fasce

Tendini, legamenti e fasce sono formati essenzialmente da fibre collagene di tipo I fortemente addensate, che conferiscono a questi tessuti una notevole resistenza alla trazione. La caratteristica ondulatione delle fibre collagene consente loro di essere stirate del 15% prima di spezzarsi, e questa combinazione di resistenza ed estensibilità rende tendini, legamenti e fasce in grado di assorbire più energia di sforzo per unità di peso di qualsiasi altro materiale biologico. Una differenza importante tra tendini e legamenti è che i legamenti spesso contengono fasci di fibre collagene orientate secondo varie direzioni, probabilmente in quanto le ossa possono essere mosse in varie direzioni, mentre le fibre dei tendini sono allineate secondo la direzione della trazione muscolare. La fascia in genere contiene fibre collagene in due foglietti adiacenti in modo da resistere a forze applicate in almeno due diverse direzioni.

Cartilagine ialina

La cartilagine ialina è costituita principalmente da fibre collagene di tipo II molto sottili e da grandi molecole di proteoglicani che hanno la capacità di attrarre acqua e rigonfiarsi. Il collagene rende la cartilagine forte e resistente, mentre i proteoglicani danno al tessuto un elevato contenuto di acqua che conferisce "turgore" alla compressione. Durante l'accrescimento e la guarigione, i proteoglicani permettono alla cartilagine che si accresce di gonfiarsi e occupare quello spazio che sarà in seguito rinforzato da altre componenti della matrice. La cartilagine articolare è un tipo specifico di cartilagine ialina che ricopre le estremità delle ossa articolari; il suo contenuto elevato di acqua le consente di distribuire uniformemente il carico sull'osso sottostante. Siccome la cartilagine è più molle dell'osso, essa si deforma maggiormente sotto carico, aumentando l'area di contatto tra le superfici articolari e riducendo la sollecitazione da contatto (Fig. 5.57). La plasticità della cartilagine (si veda sopra) determina l'aumento dell'area di contatto e riduce la sollecitazione da contatto. La plasticità della cartilagine articolare determina anche la migrazione dell'acqua nella cavità articolare, contribuendo alla lubrificazione del film fluido (si veda oltre). L'usura della cartilagine articolare (perdita di materiale) in risposta a carichi notevoli e ripetitivi, è minimizzata

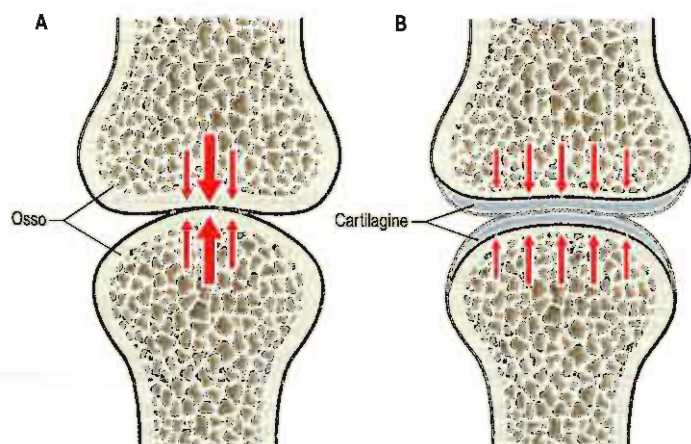


Fig. 5.57 La cartilagine articolare in un'articolazione sinoviale non è rigida come l'osso sottostante, quindi la presenza di cartilagine in un'articolazione sotto carico accresce l'area di contatto (B) rispetto a un'articolazione priva di cartilagine (A).

grazie all'allineamento delle fibre collagene di tipo II superficiali parallelamente alla superficie, un'organizzazione che fornisce la massima resistenza a strappi che agiscono sulla superficie con conseguente perdita di tessuto.

Fibrocartilagine e cartilagine elastica

La fibrocartilagine e la cartilagine elastica combinano l'elevato contenuto di proteoglicani e di acqua che caratterizza la cartilagine con un'alta percentuale di spesse fibre collagene di tipo I (fibrocartilagine) o di fibre di elastina (cartilagine elastica). Il collagene di tipo I conferisce resistenza alla trazione e robustezza supplementari, mentre le fibre di elastina determinano un buon ritorno elastico, cioè la capacità di recuperare la propria forma dopo deformazioni notevoli.

PROPRIETÀ MECCANICHE DELLE STRUTTURE SCHELETRICHE

Ossa lunghe

Le ossa lunghe sono caratterizzate da estremità allargate ricoperte di cartilagine, una lunga diafisi vuota e diverse protuberanze ossee. Le estremità allargate servono a ridurre lo stress di contatto dove le ossa lunghe incontrano le articolazioni sinoviali e ad aumentare la stabilità di tali articolazioni (Fig. 5.58). Nei vari piani anatomici può esistere una relazione diversa tra stabilità e mobilità, persino nella stessa articolazione; ad esempio l'articolazione del ginocchio favorisce la stabilità sul piano frontale e la mobilità sul piano sagittale. La cavità diafisaria di un osso lungo lo rende molto resistente alla curvatura per una determinata massa di materiale, ma minimizza anche la massa ossea aumentando così la velocità di movimento. La forza di curvatura è aumentata dal fatto di avere quanto più massa ossea possibile lontano dall'asse di curvatura (Fig. 5.59). L'esatta forma in sezione trasversale di un osso lungo offre quindi una chiara indicazione dei piani in cui la diafisi è molto più soggetta a forti curvature. Le prominenze o processi ossei delle ossa lunghe servono per aumentare il braccio di leva dei muscoli che si inseriscono su di esse: se una grande prominenza è prossima al centro di rotazione di un'articolazione, può aumentare il braccio di leva di più del 100%, e la torsione massima sviluppata dal muscolo intorno al fulcro di rotazione può aumentare in modo analogo.

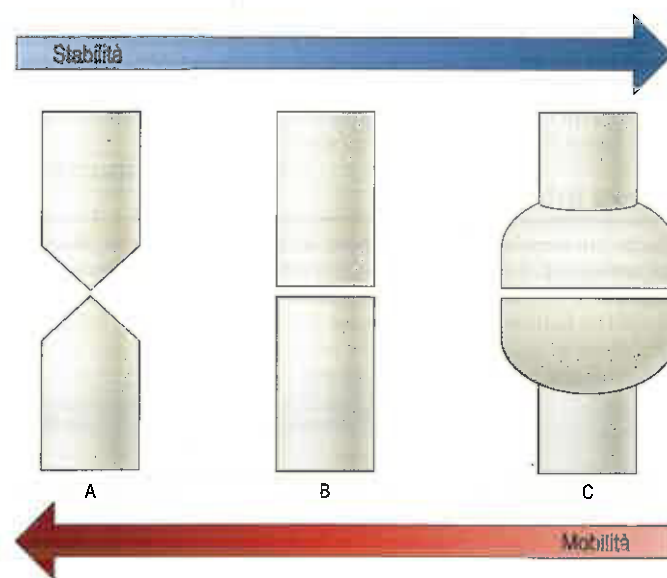


Fig. 5.58 Nelle articolazioni sinoviali, la forma delle opposte estremità ossee è ampiamente responsabile della libertà di movimento e della stabilità dell'articolazione. Estremità ossee assottigliate (A) determinano un'alta mobilità, ma una scarsa stabilità (sul piano della pagina). Al contrario, estremità ossee molto ampie (C) determinano una scarsa mobilità e un'alta stabilità. Alcune articolazioni ricordano (A) un piano, ma (B) o (C) altri.

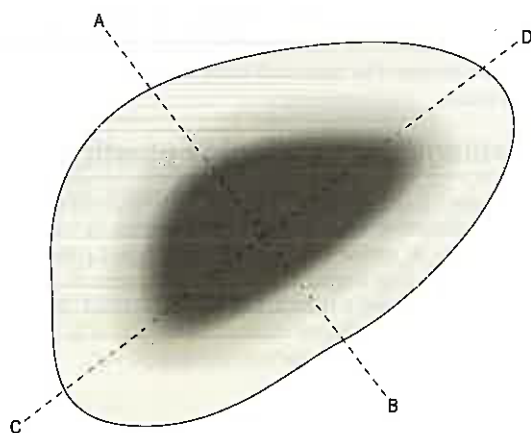


Fig. 5.59 Sezione trasversale attraverso la diafisi di un osso lungo, che mostra come la forma irregolare dia informazioni sulla resistenza alla curvatura su diversi assi. La forza lungo l'asse A-B sarà massima poiché un'elevata frazione di massa ossea si trova molto lontano da tale asse e quindi resisterà notevolmente alla curvatura. Per una ragione simile, la forza sull'asse C-D sarà minima.

Articolazioni sinoviali

In genere, le articolazioni sinoviali sono conformate per l'esecuzione di movimenti liberi e completi, ma devono anche garantire una certa stabilità su piani specifici (si veda Fig. 5.58). In un'articolazione con una gamma ristretta di movimenti, la stabilità intrinseca garantita dalle superfici articolari e dai legamenti dell'articolazione può essere più importante della stabilità estrinseca conferita dai muscoli circostanti. Il movimento a bassa frizione è facilitato dalle superfici lisce delle cartilagini articolari rese in grado di scivolare grazie alla presenza del lubrificante di confine lubrificante, che è legato alle superfici cartilaginee. Questa lubrificazione di confine, riduce la frizione durante i movimenti lenti, specie quando le forze sono elevate. Durante i movimenti rapidi, le ondulazioni microscopiche della superficie cartilaginea trattengono piccole quantità di liquido sinoviale tra le superfici articolari, per cui si può formare anche una pellicola liquida lubrificante (simile a un piano di slittamento bagnato) (Fig. 5.60), e la frizione e l'usura risultano fortemente ridotte. La natura collosa e viscosa del liquido sinoviale gli consente di persistere tra le superfici cartilaginee più a lungo rispetto all'acqua, che sarebbe espulsa molto più rapidamente. La pellicola liquida fluidificante si integra con l'incongruenza articolare, cioè con le lievi differenze di curvatura esistenti tra le superfici articolari giustapposte (Fig. 5.61), crea uno spazio che può riempirsi di liquido e modificarsi in seguito ai movimenti articolari, e rimuove il liquido sinoviale dalle superfici articolari. L'incongruenza può anche favorire la riduzione del carico massimo sull'area apicale dell'articolazione.

Dischi intervertebrali

I dischi intervertebrali sono composti da tre tessuti: l'anulus fibroso (fibrocartilagine), il nucleo polposo (un gel idratato di collagene-proteoglicani) e le placche terminali (cartilagine ialina). Il contenuto di acqua del nucleo polposo può raggiungere il 90% nel ragazzo e nel giovane



Fig. 5.60 Le superfici della cartilagine articolare delle articolazioni sinoviali contengono microscopiche ondulazioni che bloccano piccole quantità di liquido sinoviale tra le superfici, il che permette la lubrificazione da parte della pellicola liquida. La lubrificazione di confine, nei punti di contatto tra le asperità cartilaginee (ruvidità), è facilitata dall'adesione delle sostanze lubrificanti sulla superficie della cartilagine.

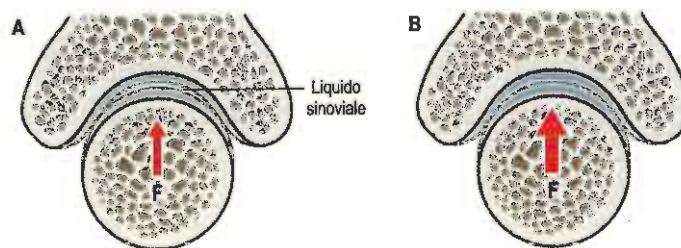


Fig. 5.61 Alcune articolazioni sinoviali sono incongruenti nel senso che le superfici articolari opposte hanno curvature leggermente differenti. Questo fa sì che vi sia tra loro una cavità piena di liquido quando l'articolazione è soggetta a basso carico (A). Sotto carico elevato (B) questa cavità scompare, ma il picco di carico all'apice dell'articolazione resta più basso di quanto avverrebbe se le superfici avessero la stessa curvatura: è questo il vantaggio maggiore di un'articolazione incongruente. La forma della superficie articolare concava è talvolta detta arco gotico. Abbreviazione: F, forza di carico.

adulto, permettendo all'intero tessuto di comportarsi come un liquido. Quando un carico compressivo è applicato alla colonna vertebrale, la pressione del liquido nel nucleo comprime uniformemente i corpi vertebrali adiacenti, anche quando l'uno rispetto all'altro formano piccoli angoli. L'anulus resiste all'espansione radiale del nucleo e può deformarsi verticalmente per facilitare la curvatura della colonna in vari piani. La cartilagine ialina relativamente densa delle placche terminali aiuta a mantenere la pressione della componente liquida nel nucleo rallentando la perdita di acqua nel corpo vertebrale attraverso perforazioni nelle placche terminali vertebrali. A ogni modo, i dischi perdono gradualmente circa il 20% della loro acqua, durante il giorno. Questa perdita netta di acqua è recuperata durante la notte quando, in posizione distesa, il carico sulla colonna vertebrale viene rilasciato. Le variazioni diurne del contenuto di acqua dei dischi sono responsabili del fatto che gli adulti sono più alti di circa 2 cm il mattino presto e più flessibili la sera.

MUSCOLI E SISTEMI DI LEVE

Architettura del collagene dei muscoli

I muscoli sono sostenuti da una stratificazione di guaine di collagene (endomysio, perimysio ed epimysio) che circondano rispettivamente singole fibre muscolari, fasci e interi muscoli. I muscoli sono legati insieme in gruppi funzionali da una fascia di collagene. Insieme, queste guaine creano una robusta struttura ad alveare che contribuisce alla resistenza di un muscolo alla tensione. Quando un muscolo è stirato durante le contrazioni eccentriche (allungamento), le forze di tensione elevate all'interno delle strutture collagene si associano alla tensione determinata dalla contrazione delle fibre muscolari causando sollecitazioni intense e potenzialmente dannose sulla giunzione muscolotendinea.

Forza muscolare intrinseca

In generale, le forze generate dai muscoli esercitano un carico meccanico sullo scheletro maggiore di quello determinato dal peso corporeo. Ad esempio, stando in piedi in posizione di riposo, il 50% della forza di compressione che agisce sul rachide lombare origina dall'attività antagonista dei muscoli della schiena e dell'addome e il 50% è determinato dal peso corporeo sovrastante (Adams 2013). Tuttavia, quando si piega il tronco per sollevare dei pesi da terra, più del 90% della forza di compressione che agisce sul rachide può essere attribuito alla tensione muscolare (Fig. 5.62). Analogamente, le forze muscolari che agiscono sulle ginocchia possono superare il peso corporeo di un fattore di 200-400% quando si salgono le scale o si eseguono profondi piegamenti sulle ginocchia. Le forze muscolari possono superare la resistenza delle ossa adiacenti se la contrazione avviene in condizioni estreme per cui i normali riflessi inibitori vengono meno; non è raro che le vertebre si schiaccino per effetto della tensione muscolare durante una crisi di epilessia maggiore. In base alla seconda legge di Newton sul moto (forza = massa × accelerazione), le forze muscolari raggiungono livelli elevati anche quando si cerca di imprimere un'accelerazione a parti del corpo, come nel saltare e nell'eseguire un lancio. Ne consegue che qualunque tentativo di ottenere la massima accelerazione richiede naturalmente la

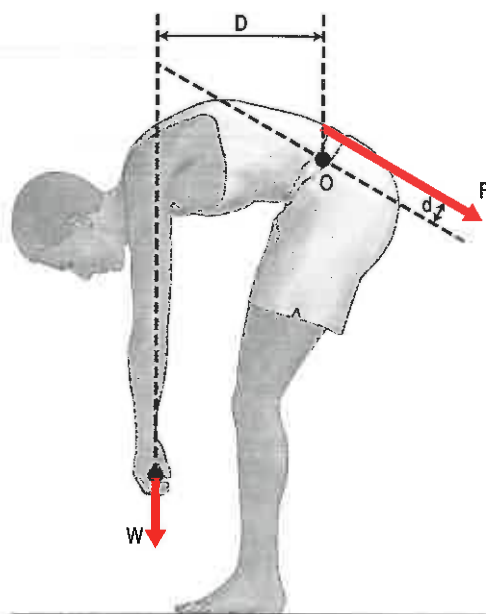


Fig. 5.62 Durante il lavoro manuale, spesso la tensione muscolare raggiunge livelli elevati in modo da generare un momento di curvatura sufficiente a spostare oggetti esterni. In questo esempio, i muscoli del dorso agiscono soltanto a una breve distanza (d) dal punto cardine nei dischi intervertebrali (O), mentre il peso che si sta sollevando agisce sul braccio di una leva molto più grande (D). Per bilanciare i momenti di torsione, la tensione muscolare del dorso (F) deve superare il peso che si sta sollevando (W) in base al rapporto D/d . In pratica, ciò può determinare una compressione sul rachide lombare di circa 500 kg durante un lavoro manuale moderato (per semplicità, l'analisi di cui sopra prescinde dal peso della parte superiore del corpo).

massima tensione muscolare. L'entità della forza muscolare intrinseca e i possibili danni conseguenti sono spesso trascurati, e ciò ha spinto alcuni autori a distinguere erroneamente tra articolazioni sotto carico e non, e a suggerire, ancora erroneamente, che solo le prime sono soggette a carichi elevati. È probabile che le articolazioni delle dita di un orologio siano soggette a sollecitazioni assai elevate, spesso tanto quanto le sue caviglie.

Sistemi di leve muscolari

La tensione muscolare genera momenti di curvature e torsione nei pressi delle articolazioni. Momenti e torsioni dipendono dai bracci delle leve e dalle forze muscolari. Convenzionalmente (anche se non in modo particolarmente esplicativo) si distinguono tre tipi di sistemi di leve muscolari (Fig. 5.63). In generale, la lunghezza del braccio di leva (la distanza perpendicolare tra la linea di azione del muscolo e il centro di rotazione dell'articolazione) è più importante del tipo di leva (Fig. 5.64). Se il braccio di una leva è corto, la contrazione di un dato muscolo muoverà l'articolazione attraverso un ampio angolo, e il sistema della leva sarà pertanto adatto agli ampi e/o rapidi movimenti di quell'articolazione. Al contrario, se il braccio di una leva è lungo, determinerà movimenti piccoli e/o lenti, ma un momento maggiore. I migliori sollevatori di pesi possono avere inserzioni muscolari con bracci di leve particolarmente grandi nei pressi di precise articolazioni.

MOVIMENTI

Movimenti delle ossa

Il movimento di un osso è definito come traslazione se non coinvolge nessuna variazione dell'orientamento rispetto a una struttura fissa di riferimento (o a un altro osso). Una rotazione pura non coinvolge alcuna traslazione ed è semplicemente la rotazione di un osso intorno a un dato punto fisso o centro di rotazione. Lo spin è la rotazione di un osso intorno al suo asse meccanico, che per un osso lungo coinciderebbe con il suo asse maggiore. Può verificarsi in associazione ad altre rotazioni di

un'articolazione (Fig. 5.65). La maggior parte dei movimenti del corpo prevede una combinazione di movimenti di rotazione, traslazione e spin, nonostante la componente traslazionale sia spesso piccola.

Movimenti a livello delle superfici articolari

Le superfici articolari contrapposte non sono mai perfettamente congruenti, ma le regioni principali di queste superfici si possono adattare ottimamente in una certa posizione detta di stretta aderenza, nella quale l'articolazione è più stabile. Ad esempio, lo stato di stretta aderenza del ginocchio corrisponde all'estensione completa. In altre posizioni (a scarsa aderenza), le superfici di articolazioni non congruenti non combaciano perfettamente e sono in grado di muoversi reciprocamente per effetto di una combinazione di spin, rollio e scivolamento (Fig. 5.66). Nella stretta aderenza terminale, le superfici sono completamente congruenti, strettamente ravvicinate, e legamenti e capsula fibrosa sono spiralizzati e tesi al massimo e non è possibile alcun altro movimento. Le superfici in stretta aderenza non possono essere separate da forze esterne normali (come può avvenire in altre posizioni), ed è possibile considerare le ossa come temporaneamente bloccate, come se non vi fosse articolazione. La stretta aderenza è una posizione finale, limitante, e qualsiasi forza tenda verso un'ulteriore variazione può essere contrastata solamente dalla contrazione dei muscoli appropriati. L'incapacità di impedire un movimento ulteriore determina una lesione delle strutture articolari. Quindi proprio i movimenti che non includono posizioni di stretta aderenza sono fisiologicamente i più importanti.

Legamenti e cartilagine articolare possono subire deformazioni elastiche di grado lieve: nelle fasi finali della posizione articolare di stretta aderenza vi è uno stato di equilibrio tra i momenti esterni, le torsioni applicate (spesso per gravità) e la resistenza alla deformazione dei tessuti da parte della capsula tesa e ruotata e delle superfici cartilaginee compresse. Stando in piedi sull'attenti, le ginocchia e le anche raggiungono la posizione di stretta aderenza sufficiente a mantenere la postura eretta con minimo dispendio di energia. In tutte le altre posizioni le superfici articolari non sono congruenti e alcune parti delle capsule sono lasse; l'articolazione è detta a scarsa aderenza. Le posizioni di stretta e scarsa aderenza delle principali articolazioni sono riportate nella Tabella 5.4 (si veda MacConaill e Basmajian 1977). Le capsule sono sufficientemente lasse a metà circa di molti movimenti, tanto da consentire la separazione delle superfici articolari a opera di forze esterne. Le opinioni possono variare in rapporto ad alcune posizioni riportate nella Tabella 5.4; ad esempio, si può avere una posizione di stretta aderenza per alcune articolazioni agli estremi della gamma di movimenti possibili. È difficile valutare la situazione delle piccole articolazioni tarsali e carpali e delle prime articolazioni carpometacarpali. I movimenti intervertebrali sono il risultato di variazioni simultanee e coordinate di tutte le componenti coinvolte nella complessa articolazione intervertebrale, e probabilmente non andrebbero inclusi nella Tabella 5.4. Tuttavia, la maggior parte delle posizioni riportate corrisponde alle posture adottate sotto massima sollecitazione.

Centro di rotazione

Il centro di rotazione è un concetto astratto e può non corrispondere propriamente a un punto di riferimento anatomico o a perno naturale. Per un movimento limitato di un osso rispetto a un riferimento fisso (eventualmente un piano anatomico), il centro di rotazione può essere individuato tracciando linee teoriche tra la posizione iniziale e quella finale di due punti di riferimento anatomici dell'osso, e verificando dove si incontrano le bisettrici perpendicolari di queste due linee (Fig. 5.67). I movimenti reali di vere articolazioni spesso implicano combinazioni variabili di rotazioni e traslazioni con il progredire dei movimenti stessi. Può essere utile suddividere l'intero movimento in una serie di piccoli movimenti, stimare il centro di rotazione di ciascuno di essi, e unire i centri per trovare la posizione del centro istantaneo di rotazione dell'intero movimento. Le malattie articolari determinano, talora, lo spostamento notevole e tortuoso della posizione del centro di rotazione, in quanto le alterazioni degenerative possono ridurre il controllo dei movimenti da parte di uno o più tessuti.

Movimenti accoppiati

Un tentativo di muovere un'articolazione secondo un piano, talora fa sì che le superfici articolari si incontrino in un angolo obliquo, che può causare piccole rotazioni su altri piani. Queste rotazioni secondarie, in

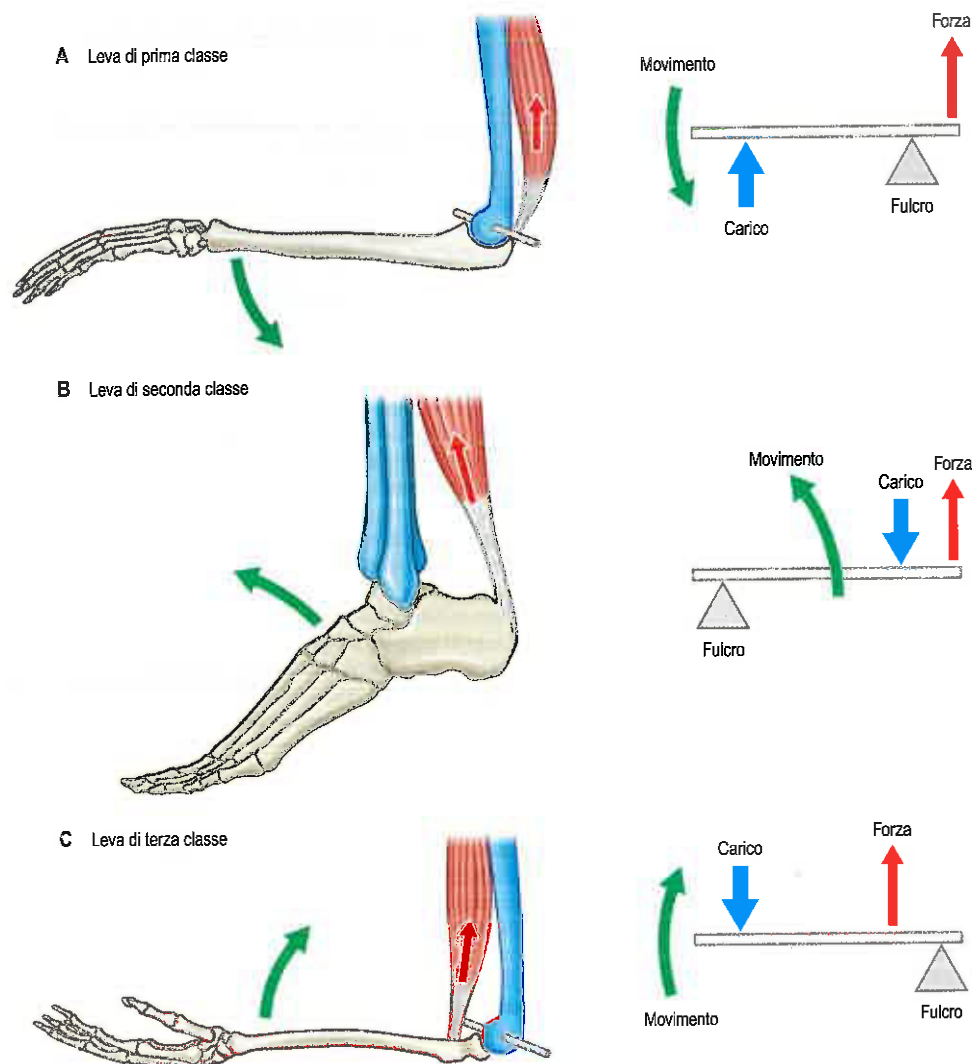


Fig. 5.63 I sistemi di leve muscolari possono essere classificati come di primo grado (A), secondo grado (B) o terzo grado (C) in base alle posizioni relative del fulcro (o cardine), all'inserzione muscolare e alla forza applicata esternamente.

genere minori rispetto a quelle primarie, sono dette movimenti accoppiati; ad esempio la curvatura laterale del rachide lombare, che si verifica secondo un pianto coronale, determina di norma anche una rotazione assiale accoppiata. Le artropatie possono determinare alterazioni dei movimenti accoppiati.

MECCANOBIOLOGIA

Rimodellamento adattativo

I tessuti scheletrici sono generalmente capaci di adattare le loro proprietà meccaniche alle forze applicate su di essi. Questo processo è meglio compreso per l'osso e rappresenta un principio generale cui biologi dell'osso fanno riferimento come legge di Wolff. Come mostrato nella **Figura 5.68**, il grado di deformazione di un tessuto (cioè lo sforzo) è proporzionale alla quantità di carico meccanico cui esso è sottoposto. Le cellule rilevano questo aumento dello sforzo e rispondono producendo una maggiore quantità di matrice extracellulare che aumenta il modulo (la rigidità) del tessuto e riporta i livelli di tensione a livelli normali. Analogamente, un carico ridotto richiede uno sforzo tissutale inferiore, minore sintesi di matrice e un modulo ridotto di modo che lo sforzo tissutale aumenti a valori normali. Questo sistema a feedback negativo garantisce che l'osso si modifichi (si rimodelli) per adattarsi al suo ambiente meccanico (Currey 2002). Esperimenti su animali suggeriscono che sono sufficienti meno di 36 cicli di carico relativamente severi al giorno per produrre una risposta ipertrofica massima nell'osso, mentre meno di quattro cicli di carico al giorno determinano riassorbimento dei tessuti (Rubin e Lanyon 1984). Evidentemente, le cellule ossee rispondono al carico massimo piuttosto che al tempo medio di carico. Vi sono an-

che alcune evidenze sperimentali secondo cui la cartilagine si adatta allo stesso modo al suo ambiente meccanico (Hall et al. 1991). Sarebbe improbabile che essi non lo facessero, poiché le proprietà meccaniche dei tessuti adiacenti diventerebbero rapidamente discordanti, aumentando il rischio che uno di essi venga danneggiato. È tuttavia altrettanto evidente che tessuti diversi non possono adattarsi alla stessa velocità: i tessuti altamente vascolarizzati come il muscolo e l'osso sono in grado di adattarsi rapidamente, mentre ciò non vale per i tessuti scarsamente vascolarizzati come i grandi tendini. I tessuti avascolari come la cartilagine articolare e i dischi intervertebrali sono in grado di adattarsi solo molto lentamente, tanto che il tempo di turnover di alcune molecole della matrice può richiedere oltre cento anni. Le notevoli differenze nel potenziale adattativo dei tessuti muscoloscheletrici adiacenti potrebbero causare problemi nei tessuti meno ben vascolarizzati quando i livelli di carico meccanico aumentano bruscamente (Adams et al. 2013).

Trasduzione meccanica

Sono stati proposti diversi meccanismi per spiegare come le cellule nei tessuti muscoloscheletrici rilevino il carico meccanico. Le cellule dell'osso sembrano rispondere allo sforzo tissutale probabilmente rilevando il flusso liquido all'interno dei microscopici canalicoli della matrice. Anche le cellule della cartilagine e dei legamenti sembrano in grado di rilevare lo sforzo tissutale, forse perché esso deforma le cellule di taglio (si veda Fig. 5.52). Le cellule della cartilagine articolare e del nucleo polposo dei dischi intervertebrali possono rilevare la pressione idrostatica nel tessuto circostante, sebbene solo le cellule del nucleo polposo debbano sopportare una tale pressione durante la vita. (La pressione attraverso i pori in un solido "bifasico", come la cartilagine articolare, può variare in base alla sede e non è equivalente a

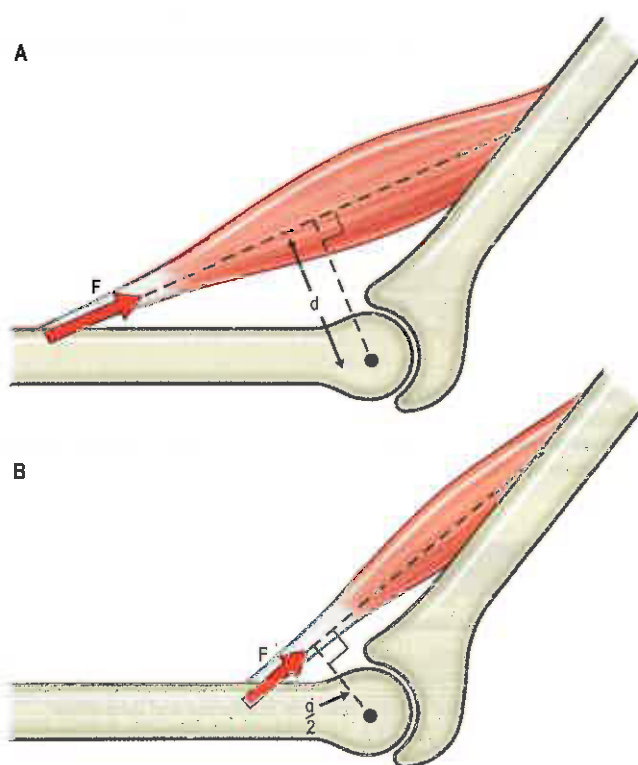


Fig. 5.64 La localizzazione precisa di un'inserzione muscolare rispetto a un'articolazione, influenza fortemente la funzione muscolare. **A.** Se la distanza perpendicolare (d) tra la linea di azione del muscolo e il centro di rotazione dell'articolazione (*) è ampia, l'articolazione si presta a movimenti lenti ma energici. **B.** Se la distanza d è piccola, l'articolazione può compiere movimenti rapidi ma meno energici. Abbreviazione: F, forza, che evidenzia la linea di azione del muscolo.

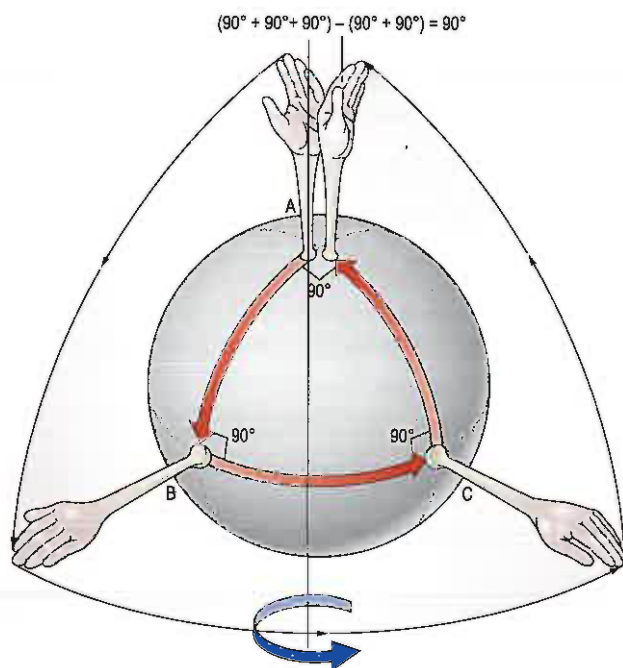


Fig. 5.65 Movimenti complessi delle articolazioni del corpo sono talvolta richiesti per produrre movimenti apparentemente semplici degli arti. In questo esempio, lo spostamento della mano da A a B a C richiede un movimento nascosto di "spin" del braccio di 90° intorno al suo asse meccanico (lungo).

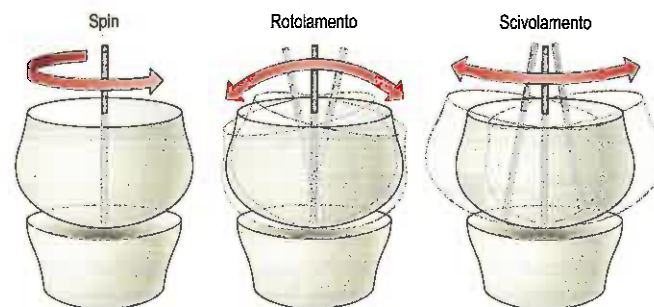


Fig. 5.66 Le superfici di articolazioni incongruenti si spostano reciprocamente secondo varie combinazioni di spin, rotolamenti e scivolamenti.

Tabella 5.4 Posizioni articolari di stretta e scarsa aderenza

Articolazione	Posizione di stretta aderenza	Posizione di scarsa aderenza
Spalla	Abduzione + rotazione laterale	Semiabduzione
Ulna-omeroale	Estensione	Semiflessione
Radio-omeroale	Semiflessione + semipronazione	Estensione + supinazione
Polso	Dorsiflessione	Semiflessione
2 ^a -5 ^a metacarpofalangee	Flessione completa	Semiflessione + deviazione ulnare
Interfalangee (dita delle mani)	Estensione	Semiflessione
1 ^a carpometacarpale	Opposizione completa	Posizione neutrale del pollice
Anca	Estensione + rotazione mediale	Semiflessione
Ginocchio	Estensione completa	Semiflessione
Caviglia	Dorsiflessione	Posizione neutrale
Articolazioni tarsali	Supinazione completa	Semipronazione
Metatarsofalangee	Dorsiflessione	Posizione neutrale
Interfalangee (dita dei piedi)	Dorsiflessione	Semiflessione
Intervertebrali	Estensione	Posizione neutrale

Da MacConelli MA, Basmajian JV 1977 *Muscles and Movements*, 2a edn. New York: Kriger.

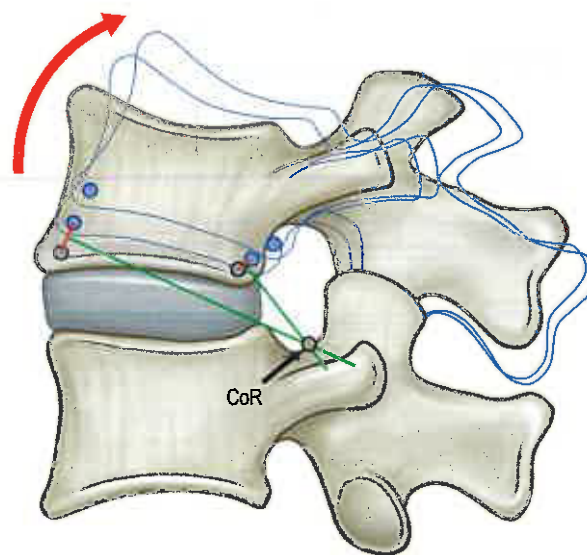


Fig. 5.67 Quando un osso è ruotato, il centro di rotazione (CoR) può essere localizzato tracciando delle linee tra la posizione iniziale e quella finale dei punti di riferimento anatomici sull'osso e determinando il punto in cui le bisettrici perpendicolari di queste linee si incontrano. Il CoR può non corrispondere a un preciso punto di riferimento anatomico.

una singola pressione idrostatica). Le cellule muscolari rispondono allo sforzo e alle microlesioni probabilmente modificando proteine intracellulari come la titina. La meccano-trasduzione risulta mediata da molecole della matrice, come la fibronectina, che spingono su proteine transmembrana quali l'integrina, che, a loro volta, alterano il citoscheletro cellulare.

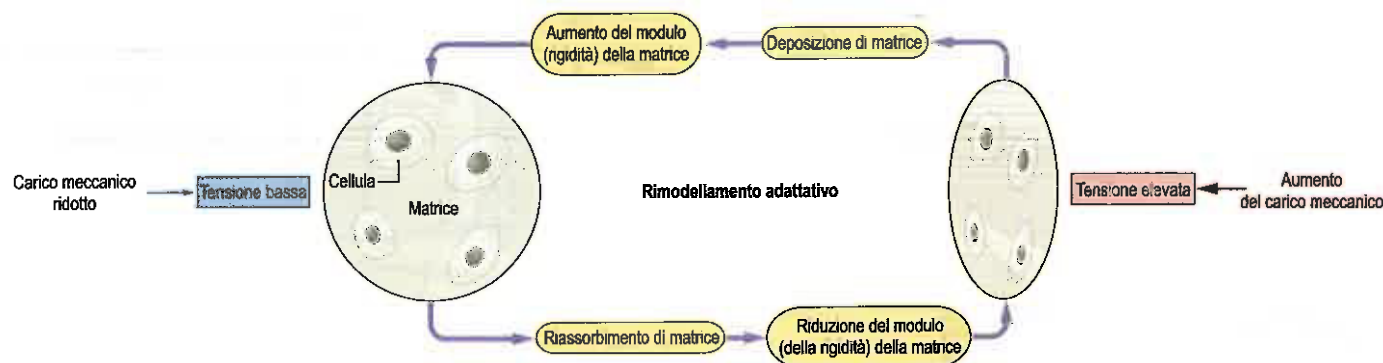


Fig. 5.68 Il rimodellamento adattativo è il processo attraverso il quale i tessuti muscoloscheletrici si adattano alle richieste meccaniche predominanti. Se un tessuto è soggetto a un carico meccanico aumentato (a destra) si deforma di più. Le cellule rispondono a questa tensione aumentata depositando una maggiore quantità di matrice e incrementandone il modulo (rigidità) fino a che i livelli di tensione non si normalizzano. Allo stesso modo, un carico diminuito determina una tensione tissutale ridotta (a sinistra), un modulo ridotto e una ridotta deposizione di matrice fino a che i livelli di tensione non ritornano alla normalità.

Degenerazione, traumi e riparazioni fallite

Numerose teorie sono state proposte per spiegare le variazioni degenerative nel tessuto scheletrico. La maggior parte degli studiosi presuppone che le cellule abbiano un comportamento anormale forse a causa di un'eredità genetica sfavorevole tale da provocare un indebolimento e un'alterazione fisica della matrice. In alternativa, i cambiamenti degenerativi possono rappresentare un tentativo delle cellule di riparare una matrice in cui la causa primaria di danno è stata un carico meccanico eccessivo (Adams et al. 2013). Il carico eccessivo non implica necessariamente il trauma; il carico normale è eccessivo se la matrice si è indebolita in modo anormale per effetto di fattori ereditari sfavorevoli o dell'invecchiamento. Nei tessuti scarsamente vascolarizzati, come la cartilagine e i tendini, la bassa densità cellulare e l'apporto inadeguato di metaboliti potrebbero instaurare un circolo vizioso di traumi minori, riparazioni fallite, indebolimento del tessuto e ulteriori traumi.

Bibliografia

Adams MA, Bogduk N, Burton K et al 2013 *The Biomechanics of Back Pain*, 3rd ed. Edinburgh: Elsevier, Churchill Livingstone.
A recent account of the mechanics, biology and pathology of spinal tissues, including the origins of back pain.

Alexander RM 1988 *Elastic Mechanisms in Animal Movement*. Cambridge: Cambridge University Press.

A classic account of the biomechanics of animal movement by one of the founding fathers of biomechanics.

Currey JD 2002 *Bones: Structure and Mechanics*. Woodstock, Oxfordshire: Princeton University Press.

An authoritative account of bone structure, mechanics and adaptation.

Gahunia HK, Pritzker KP 2012 Effect of exercise on articular cartilage. *Orthop Clin North Am* 43:187-99.

A recent, comprehensive review of the subject.

MacConaill MA, Basmajian JV 1977 *Muscles and Movements: A Basis for Human Kinesiology*, 2nd ed. New York: Krieger.

A classic and detailed account of its subject by two leading researchers.

Proske U, Morgan DL 2001 Muscle damage from eccentric exercise: mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications. *J Physiol* 537:333-45.

An influential review that explains delayed-onset muscle soreness following exercise.

Relaix F, Zammit PS 2012 Satellite cells are essential for skeletal muscle regeneration: the cell on the edge returns centre stage. *Development* 139:2845-56.

A recent technical review of satellite cell biology.

Wang JH 2006 Mechanobiology of tendon. *J Biomech* 39:1563-82.

A comprehensive review of tendon structure, mechanics, biology and healing.

Il sistema cardiovascolare trasporta il sangue dal cuore a tutte le parti del corpo attraverso una serie di condotti tubulari che hanno tutti una componente muscolare, eccetto quelli più piccoli. La muscolatura di questi condotti è di due tipi: la muscolatura liscia è caratteristica delle pareti dei vasi ematici, mentre il muscolo cardiaco forma le pareti delle camere cardiache, con la loro potente funzione di pompa contrattile. Le caratteristiche generali dei tessuti muscolari sono riportate a pagina 116. La muscolatura liscia è anche un'importante componente in grado di contrarsi presente nella parete di molti organi e sistemi corporei, ad esempio il tratto digerente e le vie respiratorie.

MUSCOLATURA LISCIA

Nel tessuto muscolare liscio, le proteine contrattili actina e miosina non sono organizzate in sarcomeri regolari, visibili come striature trasversali, per cui il citoplasma ha un aspetto liscio (non striato). Il muscolo liscio viene anche definito muscolo involontario, poiché la sua attività non è iniziata né monitorata a livello cosciente. Presenta una maggiore variabilità morfologica e funzionale rispetto al muscolo striato e al muscolo cardiaco, coerentemente con i diversi ruoli che ricopre nei differenti sistemi del corpo.

Il muscolo liscio si trova tipicamente nelle pareti delle strutture tubulari e degli organi cavi. Regola il diametro (ad es. nei vasi sanguigni e nei rami dell'albero bronchiale); spinge liquidi o solidi (ad es. nell'uretere, nel dotto epatico e nell'intestino); o espelle i contenuti (ad es. nella vescica urinaria e nell'utero). La precisa organizzazione delle cellule varia secondo il tessuto. La descrizione che segue analizzerà pertanto solo le proprietà generali del muscolo liscio. Gli aspetti morfologici più specifici saranno descritti negli appositi capitoli della parte sistematica.

STRUTTURA MICROSCOPICA DEL MUSCOLO LISCIO

Le cellule (fibre) muscolari lisce sono più piccole di quelle del muscolo striato. La loro lunghezza varia da 15 μm nei piccoli vasi a 200 μm , e anche fino a 500 μm o più nell'utero in gravidanza. Le cellule sono fu-

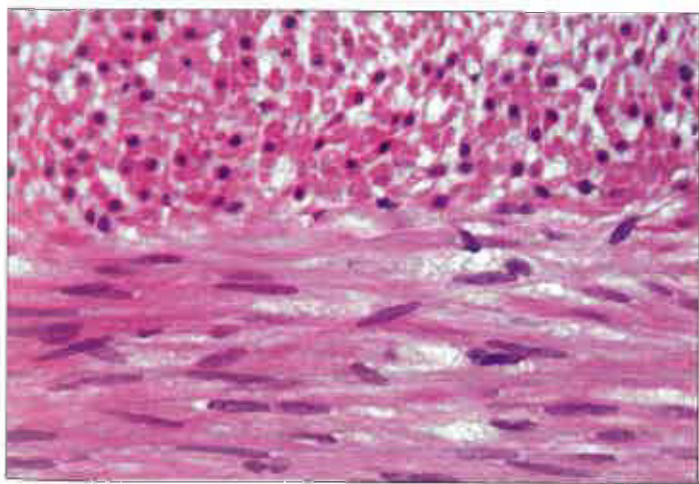


Fig. 6.1 Cellule (fibre) muscolari lisce in sezione longitudinale (in basso) e trasversale (in alto) al confine degli strati muscolari circolare e longitudinale della parete intestinale nell'uomo. Singole cellule di forma fusata con un solo nucleo centrale si allineano in parallelo con le cellule vicine in un fascicolo. (Per gentile concessione di Peter Helliwell e del Dr. Joseph Mathew, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK.)

siformi, assottigliandosi progressivamente verso le estremità a partire da un diametro centrale di 3-8 μm (Fig. 6.1). Presentano un solo nucleo, posto al centro della cellula, spesso ripiegato a forma di cavatappi per effetto della contrazione cellulare. Le cellule muscolari lisce si aggregano con i loro assi maggiori paralleli e sfalsati longitudinalmente, cosicché l'ampia porzione centrale di una cellula si trova contigua all'estremità assottigliata di un'altra cellula. Questa disposizione consente un notevole addensamento e il trasferimento più efficiente tra cellula e cellula. In sezione trasversale, il muscolo liscio appare come una serie di profili circolari o leggermente poligonali di varie dimensioni, con i nuclei visibili esclusivamente al centro dei profili più grandi (Fig. 6.2). Questo aspetto è in netto contrasto con quello delle cellule muscolari scheletriche che, in sezione trasversale, mostrano un diametro costante e nuclei situati perifericamente per tutta la loro lunghezza.

Il muscolo liscio non possiede strutture di connessione come le fasce, i tendini o le aponeurosi associati al muscolo scheletrico. Per trasmettere la forza contrattile da una cellula all'altra e, ove necessario, ad altri tessuti molli, il muscolo liscio si avvale di una speciale organizzazione. Le cellule sono separate da uno spazio di 40-80 nm. Ciascuna cellula è ricoperta quasi interamente da un'evidente lamina basale associata a uno strato reticolare costituito da una rete di sottili filamenti di elastina, fibre reticolari (collagene di tipo III) e fibre collagene di tipo I (Fig. 6.3). Questi elementi riempiono gli spazi tra cellule adiacenti garantendo la continuità meccanica lungo l'intero fascicolo. La cellula aderisce alle componenti di questa matrice extracellulare a livello delle placche dense (Figg. 6.3A e 6.4), in corrispondenza delle quali la lamina basale risulta ispessita;

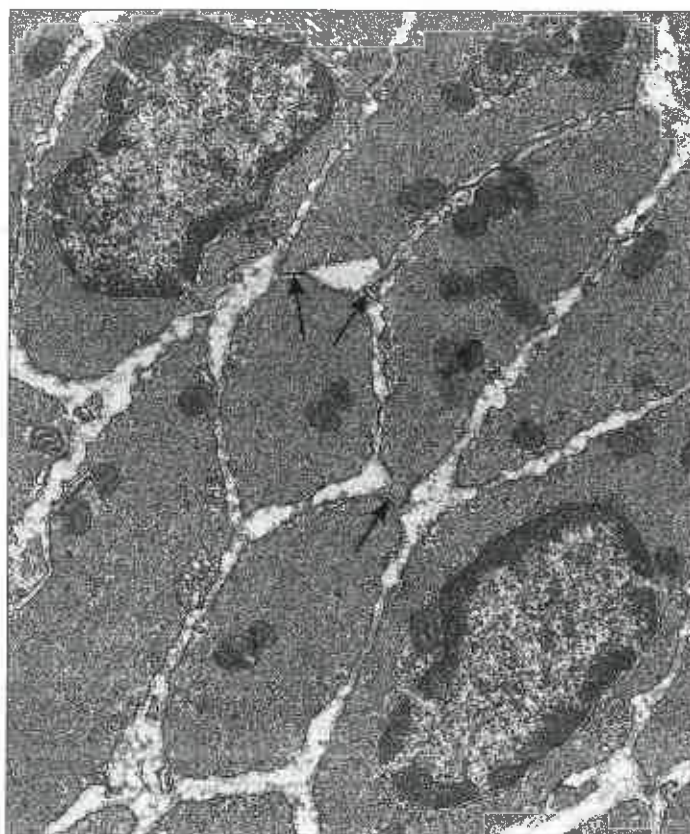


Fig. 6.2 Microfotografia elettronica che mostra fibre muscolari lisce in sezione trasversale. In due di esse la sezione passa al livello dell'unico nucleo centrale. In diversi punti, le membrane plasmatiche di cellule adiacenti sono strettamente ravvicinate dando luogo a gap junction (frecce).

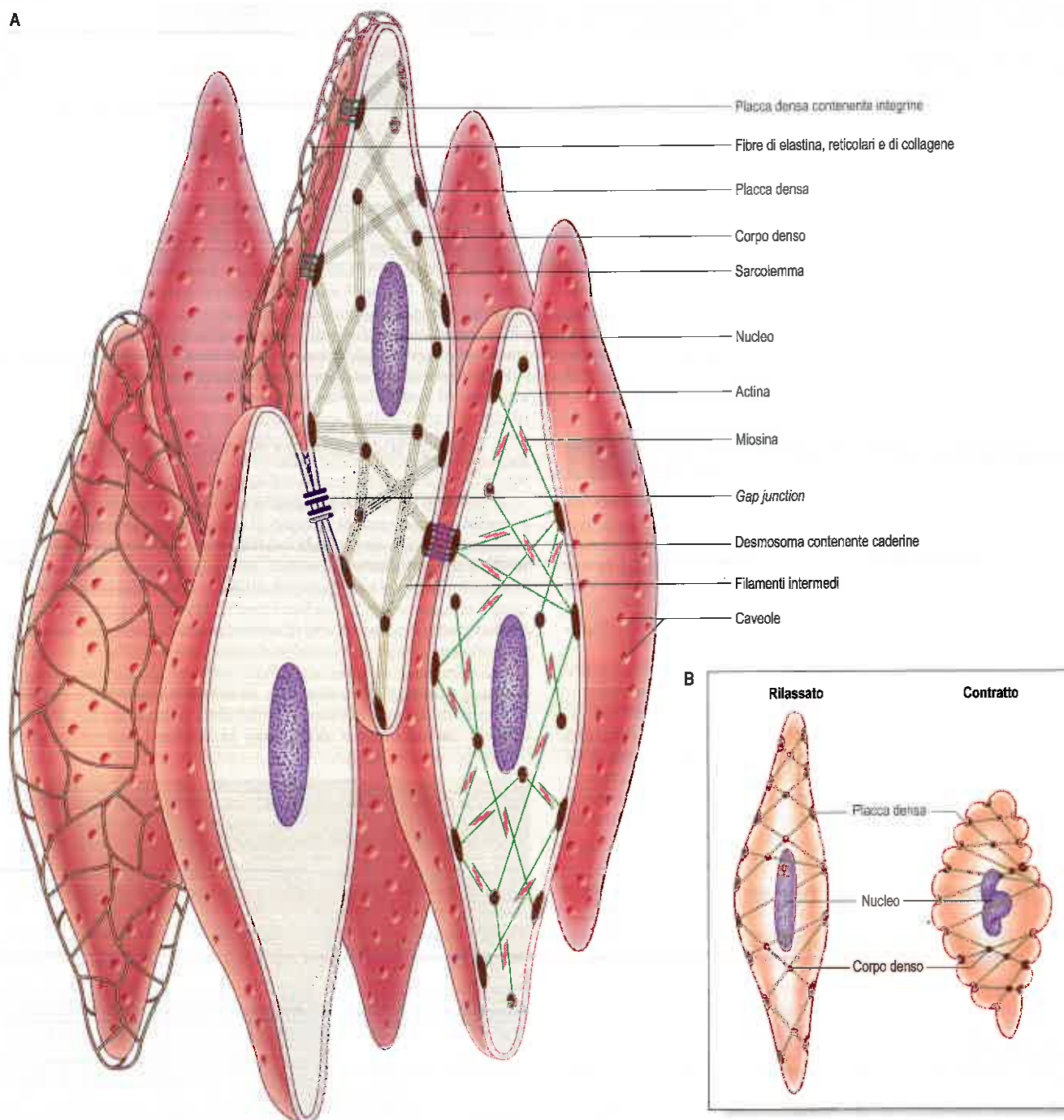


Fig. 6.3 A. Rappresentazione tridimensionale di cellule muscolari lisce. Per chiarezza, alcune delle caratteristiche strutturali sono illustrate in cellule differenti. Le cellule, fusiformi, si interdigitano disponendosi con i loro assi maggiori paralleli; la continuità meccanica tra le cellule è assicurata da uno strato reticolare di elastina e fibre collagene. L'impalcatura citoscheletrica consiste di una serie di filamenti intermedi (prevalentemente longitudinali) e di fasci di filamenti di actina e miosina (mostrati in cellule distinte) che si inseriscono nei corpi densi citoplasmatici e nelle placche dense sottomembranose per formare una rete tridimensionale. Il sarcolemma contiene desmosomi di ancoraggio (giunzioni aderenti), *gap junction* e caveole. **B.** Cambiamento di forma "a fisarmonica" delle cellule muscolari lisce quando esse si contraggono.

l'adesione intercellulare avviene per mezzo di giunzioni intermedie o di desmosomi, formati da due placche dense adiacenti. Ai margini del fascicolo, le fibre connettivali si intrecciano con quelle dei setti interfascicolari e, in questo modo, la contrazione di differenti fascicoli si trasmette a tutto il tessuto e alle strutture vicine. Le componenti del sistema reticolare, la sostanza di base e le fibre collagene ed elastiche, sono sintetizzate dalle stesse cellule muscolari lisce, non da fibroblasti né da altre cellule del tessuto connettivo, che si trovano raramente all'interno dei fascicoli.

La membrana delle cellule muscolari lisce presenta sulla propria superficie esterna molecole come proteoglicani, glicoproteine e glicolipidi che formano il glicocalice, uno strato reticolare sottile, carico negativamente. Sebbene meno studiato rispetto a quello delle cellule endote-

liali, il glicocalice delle cellule muscolari lisce è risultato importante per la trasduzione meccanica nei piccoli vasi ematici. Vi è anche un certo numero di proteine, quali caderine e integrine, che attraversano la membrana cellulare estendendosi fino al glicocalice e interagendo con la matrice extracellulare. Ciò consente connessioni strutturali e la trasmissione di segnali alla matrice extracellulare e alle altre cellule, ad esempio a livello dei desmosomi. Le estremità intracitoplasmatiche di queste proteine interagiscono con componenti del citoscheletro tramite un complesso di altre proteine e chinasi, e rappresentano un'importante via di trasmissione dei segnali che collegano le funzioni cellulari all'ambiente esterno, modulando, ad esempio, trascrizione genica e fenotipo (Stegemann 2005).



Fig. 6.4 Microfotografie elettroniche che mostrano le caratteristiche tipiche delle cellule muscolari lisce. Muscolo liscio vascolare in tessuto di rene umano, che mostra un citoplasma densamente stipato di microfilamenti (actina e miosina), corpi densi citoplasmatici (frecche) e placche dense sottomembranose (punte di freccia). Una lamina basale circonda la cellula. Il riquadro mostra quattro caveole (C) (invaginazioni vescicolari della superficie cellulare ad alto ingrandimento). Queste si associano a recettori, enzimi e canali ionici importanti nella funzione del muscolo liscio. (Per gentile concessione del Dr. Bart Wagner, Histopathology Department, Sheffield Teaching Hospitals, UK. Riquadro per gentile concessione del Prof. Chun Y Seow, University of British Columbia.)

Esistono discontinuità nella lamina basale interposta tra cellule contigue, dove le membrane si avvicinano a 2-4 nm di distanza per formare una *gap junction* (si veda Fig. 6.2). Queste giunzioni sono strutturalmente simili alle loro controparti presenti nel muscolo cardiaco e sono formate dal legame di complessi di connessione presenti sulla superficie di due cellule. Esse rappresentano canali a bassa resistenza attraverso i quali possono passare correnti elettriche e molecole di piccole dimensioni, consentendo, ad esempio, un'onda di contrazione coordinata. Il numero delle *gap junction* varia in base alla sede anatomica tissutale: esse risultano più numerose nella muscolatura liscia ad attività ritmica (fasica) e collegano funzionalmente l'endotelio al muscolo liscio sottostante (*gap junction* mioendoteliali) nelle arterie a bassa resistenza e nelle arteriole.

Le caveole, invaginazioni caliciformi della membrana plasmatica simili a vescicole endocitotiche, sono una caratteristica tipica delle cellule muscolari lisce, e possono interessare più del 30% della membrana (si veda Fig. 6.4). Sono associate a numerosi recettori, canali ionici e chinasi, nonché al reticolo sarcoplasmatico periferico, e possono quindi comportarsi come siti per la gestione di segnali cellulari altamente localizzati. Possono agire anche come strutture pinocitotiche specializzate nel trasporto intracellulare di liquidi ed elettroliti. Altri organelli (mitocondri, ribosomi ecc.) sono in gran parte confinati nel citoplasma perinucleare privo di filamenti, sebbene in alcuni tipi di muscolatura liscia, come quella vascolare, i mitocondri periferici, il reticolo sarcoplasmatico e il sarcolemma sembrano formare microdomini per la segnalazione cellulare.

NEUROVASCULARIZZAZIONE DELLA MUSCOLATURA LISCIA

Vascularizzazione

Il muscolo liscio è meno vascularizzato del muscolo striato. Nei siti anatomici dotati di un'organizzazione tissutale non troppo densa, vasi afferenti ed efferenti si fanno strada attraverso i setti di tessuto connettivo e i capillari decorrono nel tessuto connettivo tra i fascicoli. Tuttavia, a differenza del muscolo striato, i capillari non si trovano in rapporto a singole cellule.

Innervazione

Il muscolo liscio può contrarsi in risposta alla stimolazione nervosa od ormonale, o alla depolarizzazione elettrica trasferita dalle cellule vicine. Alcuni muscoli lisci ricevono una densa innervazione che interessa tutte le cellule; essi vengono generalmente definiti muscoli lisci multiunità, e la maggior parte di quelli dei vasi sanguigni è di questo tipo. Tale innervazione può regolare in maniera precisa l'attività contrattile; ad esempio nell'iride, dove un controllo nervoso specifico è responsabile della costrizione e della dilatazione pupillare. Altri muscoli lisci sono meno innervati. Essi tendono ad avere un'attività miogena, avviata spontaneamente o in risposta allo stiramento, che può essere fortemente influenzata da ormoni. In questi muscoli, che com-

prendono la muscolatura liscia delle pareti di tratto gastrointestinale, vescica urinaria, ureteri, utero e tube uterine, l'innervazione tende a influenzare maggiormente frequenza e forza delle contrazioni di origine intrinseca. Questi muscoli sono stati definiti muscoli lisci unitari. I termini muscolo liscio multi-unità e unitario sono ampiamente utilizzati, ma nella pratica è meglio considerarli come gli estremi di uno spettro continuo.

I muscoli lisci sono innervati da assoni amielinici i cui corpi cellulari sono localizzati nei gangli autonomi della catena simpatica o, nel caso delle fibre parasimpatiche, più vicino al sito di innervazione (Fig. 6.5). Gli assoni si ramificano ampiamente, distribuendosi su un'estesa area del muscolo e inviando rami all'interno del fascicolo muscolare. Il segmento terminale di ciascuna ramificazione dell'assone presenta una serie di rigonfiamenti moniliformi ed è costituito da porzioni espanse, varicosità, piene di vescicole e mitocondri, separate da sottili segmenti intervaricosi. Si ritiene che ciascuna varicosità funzioni come sito di trasmissione per il rilascio di segnali e può essere considerata, dal punto di vista funzionale, come una terminazione nervosa. In questo modo, l'arborizzazione assonale di un singolo neurone autonomo forma un numero eccezionalmente elevato di terminazioni nervose (fino a decine di migliaia), contro un massimo di alcune centinaia nei motoneuroni somatici. Le terminazioni neuromuscolari delle efferenze autonome sono descritte più dettagliatamente a pagina 72.

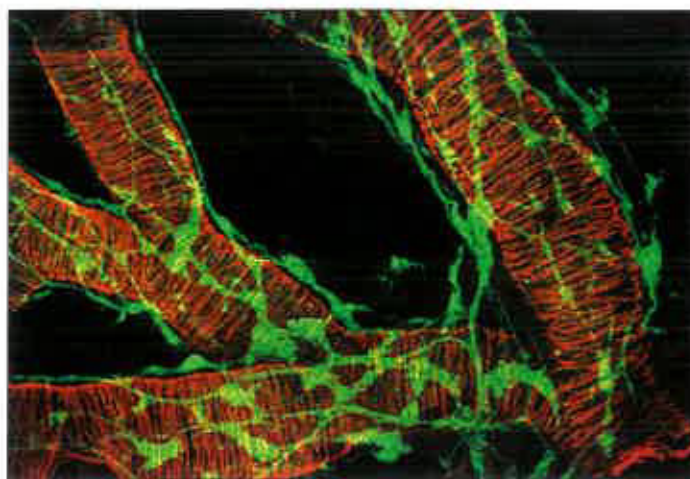


Fig. 6.5 Microfotografia a fluorescenza confocale che mostra l'innervazione della muscolatura liscia delle vie aeree nel polmone umano in via di sviluppo. Le cellule muscolari lisce, disposte circolarmente, sono marcate per l'actina (rosso); i nervi e i gangli formano un reticolo lasso intorno al muscolo liscio, distante fino a un massimo di 40 µm dal muscolo. Il tessuto nervoso è marcato per PGP 9.5 (verde). (Riprodotta da Sparrow MP, Weichselbaum M, McCray PB Jr 1999 Development of the innervation and airway smooth muscle in human fetal lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 20: 550-60, con autorizzazione.)

Le giunzioni neuromuscolari dei muscoli lisci non mostrano una morfologia costante, come si osserva invece nel muscolo scheletrico. Il neurotrasmettitore diffonde attraverso uno spazio che può variare da 10 a 100 nm, ma anche distanze fino a 1 μm possono ancora consentire la trasmissione neuromuscolare, seppure più lentamente. La terminazione nervosa è piena di vescicole, tuttavia l'area adiacente della fibra muscolare non si differenzia dal punto di vista strutturale dalle regioni non giunzionali, ovvero non esiste un'area sinaptica distinta.

Le fibre nervose afferenti intramuscolari sono le espansioni periferiche di piccoli neuroni sensitivi, situati nei gangli delle radici dorsali. Sono amieliniche, contengono vescicole assonali e hanno anch'esse un aspetto moniliforme, essendo pertanto difficili da distinguere dalle fibre efferenti, tranne che per la diversa colorazione dei neurotrasmettitori.

BASI STRUTTURALI DELLA CONTRAZIONE

Sebbene alcuni anni fa la microscopia elettronica avesse rivelato la presenza di filamenti nel muscolo liscio, questa osservazione da sola ha fornito pochi elementi per la comprensione del loro funzionamento, per la mancanza di qualunque organizzazione evidente dei filamenti. Lavori più recenti, eseguiti con l'immunocitochimica ad alta risoluzione, hanno evidenziato ulteriori dettagli circa l'architettura intracellulare, indicando le basi strutturali della funzione contrattile. Il modello illustrato nella Figura 6.3 si fonda sull'interazione reciproca di due sistemi di filamenti, di cui uno forma il citoscheletro e l'altro l'apparato contrattile.

Escludendo la regione perinucleare, il citoplasma di una fibra muscolare liscia consta, in effetti, di due domini strutturali. Il citoscheletro crea un'infrastruttura che mantiene l'aspetto fusiforme delle cellule e rappresenta un'impalcatura interna con cui possono interagire anche altri elementi. La sua principale componente strutturale è rappresentata da filamenti intermedi di desmina, cui si aggiunge nel muscolo liscio dei vasi la vimentina (presente a volte anche da sola). I filamenti intermedi sono organizzati prevalentemente in fasci longitudinali, ma alcuni filamenti interconnettono i fasci tra loro e con il sarcolemma formando una rete tridimensionale. I fasci di filamenti intermedi si inseriscono in corpi focali elettronici, di circa 0,1 μm di diametro, distribuiti uniformemente in tutto il citoplasma, e anche aderenti a placche dense sotto la membrana plasmatica (si veda Fig. 6.3A). I corpi densi citoplasmatici e le placche dense sottomembranose sono l'equivalente delle linee Z delle cellule muscolari striate. Contengono α -actinina, una proteina che lega l'actina, che ancora quindi anche i filamenti actinici dell'apparato contrattile. Questi formano un reticolo di fasci obliqui in tutto il citoplasma, il quale, attraverso le placche dense, trasmette la forza contrattile alla membrana plasmatica e quindi alla lamina basale e alla matrice extracellulare. Le placche dense si associano a un'organizzazione altamente strutturata di proteine ausiliarie, tra cui vinculina e talina, che a loro volta si legano alle integrine transmembrana connettendosi, tramite queste, alle componenti della matrice extracellulare (Gunst e Zhang 2008).

Un'organizzazione analoga è alla base delle giunzioni intercellulari desmosomiali, dove le due placche dense non sono connesse tramite integrine e talina, bensì mediante caderine (glicoproteine transmembrana) e catenine intracellulari. La deformazione meccanica della cellula potrebbe essere legata a meccanismi di segnalazione cellulare attraverso la chinasi di adesione focale (*Focal Adhesion Kinase*, FAK) e il suo substrato paxillina; la fosforilazione della talina e della paxillina può modulare la deformabilità delle cellule muscolari lisce. Altre proteine di regolazione si associano a loro volta in modo specifico all'actina, come il caldesmone e la calponina. Il citoscheletro non è una struttura passiva. Esso si adatta in modo dinamico al carico ed è modulato da recettori della superficie cellulare come le integrine e i recettori associati alla proteina G che legano agonisti, collaborando così alla contrazione (Gunst e Zhang 2008). Probabilmente ciò contribuisce alla ridotta necessità energetica per la contrazione del muscolo liscio; infatti, la riorganizzazione dinamica del citoscheletro che consegue alla contrazione attiva consente la persistenza dell'accorciamento della cellula senza ulteriore dispendio di energia.

Il rapporto actina-miosina è circa otto volte più grande nel muscolo liscio che nel muscolo striato, in conseguenza della maggiore lunghezza dei filamenti di actina nel muscolo liscio. I filamenti di miosina del

muscolo liscio sono lunghi 1,5-2 μm , moderatamente più lunghi di quelli del muscolo striato. Sebbene le fibre muscolari lisce contengano meno miosina, i filamenti più lunghi sono in grado di generare una forza considerevole. I filamenti di miosina del muscolo liscio sono anche assemblati diversamente: in questo modo, invece di imporre un'organizzazione bipolare, le teste giacciono secondo un unico orientamento su entrambi i lati di un filamento nastriforme. I filamenti di actina, cui si legano, possono quindi scivolare per l'intera lunghezza del filamento di miosina durante la contrazione. Inoltre, la polimerizzazione dinamica dei monomeri di actina e miosina durante l'attivazione può alterare la lunghezza dei filamenti contrattili. Questa differenza spiega la capacità del muscolo liscio di andare incontro a cambiamenti di lunghezza molto maggiori rispetto al muscolo striato. Lo scivolamento dei filamenti di actina-miosina genera una tensione che, trasmessa ad aree focali della membrana plasmatica, accorcia la cellula conferendole una forma più arrotondata (si veda Fig. 6.3B) e spesso deforma il nucleo fino a un aspetto a cavatappi.

Benché alcuni muscoli lisci possano generare la stessa forza del muscolo scheletrico per unità di superficie trasversale, tale forza si sviluppa sempre più lentamente rispetto al muscolo striato. Il muscolo liscio può contrarsi per più dell'80%, un intervallo di accorciamento molto maggiore di quello caratteristico del muscolo striato (30% circa). L'importanza di questa proprietà è evidente nella vescica urinaria, in grado di svuotarsi completamente partendo da un volume interno di 300 mL o più. I muscoli lisci possono mantenere la tensione per lunghi periodi con un dispendio energetico molto modesto. Molte strutture muscolari lisce sono in grado di contrarsi spontaneamente; ne sono esempi le pareti di intestino, uretere e tube uterine.

ACCOPIAMENTO ECCITAZIONE-CONTRAZIONE NEL MUSCOLO LISCIO

L'accoppiamento eccitazione-contrazione nel muscolo liscio è più complesso che nel muscolo scheletrico o cardiaco, e può essere elettromeccanico o farmacomeccanico. L'accoppiamento elettromeccanico implica la depolarizzazione della membrana cellulare tramite un potenziale di azione e può essere generato quando un recettore di membrana, in genere associato a un canale ionico, viene occupato da un neurotrasmettitore, un ormone o altre sostanze presenti nel sangue. Si riscontra più comunemente nel muscolo liscio unitario e fascico, come nei visceri, e l'eccitazione elettrica è trasmessa da cellula a cellula mediante le *gap junction*. In alcuni tipi di muscolo liscio, la depolarizzazione può seguire a stimoli di diversa natura, come il freddo, lo stiramento e perfino la luce.

L'accoppiamento farmacomeccanico è un processo mediato da recettore associato a proteina G e rappresenta il meccanismo principale della muscolatura liscia tonica come quella dei vasi e delle vie aeree. Può implicare molte vie, tra cui la formazione di inositolo trifosfato che stimola il rilascio intracellulare di calcio dal reticolo sarcoplasmatico, l'attivazione dei canali del calcio voltaggio-indipendenti del sarcolemma e la depolarizzazione responsabile dell'attivazione dei canali del calcio voltaggio-dipendenti (si veda Berridge 2008). Inoltre, molti recettori sono accoppiati anche a chinasi che modulano un tipo di contrazione calcio-indipendente, attraverso la miosina fosfatasi (si veda oltre) o tramite l'actina del citoscheletro. L'entità del contributo di ciascuna di queste vie all'attivazione, varia tra i diversi tipi di muscolo liscio.

Sebbene la regolazione della contrazione della muscolatura liscia sia in gran parte calcio-dipendente, contrariamente a quella del muscolo cardiaco e scheletrico, gli effetti di un aumento del calcio intracellulare sono mediati dalla miosina anziché dal complesso actina/tropomiosina. La maggior parte dei muscoli lisci contiene poca troponina o non ne contiene affatto, e il calcio si lega, invece, alla calmodulina. Il complesso calcio-calmodulina regola l'attività della chinasi delle catene leggere di miosina, la quale fosforila le catene leggere regolatorie della miosina e innesca il ciclo della miosina-actina adenosina 5'-trifosfatasi (ATPasi). Il processo di attivazione enzimatica è pertanto intrinsecamente lento. La miosina fosfatasi defosforila la miosina, promuovendo così il rilasciamento. Il grado di fosforilazione della miosina e, pertanto, la contrazione, dipendono dal rapporto tra le attività della chinasi delle catene leggere di miosina e della miosina fosfatasi. L'inibizione della fosfatasi, ad esempio da parte della chinasi Rho, aumenta la fo-

sforilazione a qualunque livello del calcio (cioè aumenta la sensibilità al calcio). Quest'ultima è la componente fondamentale della risposta a molti agonisti costrittori.

Regolazione del calcio intracellulare della muscolatura liscia

Il calcio intracellulare ha un ruolo chiave per le funzioni del muscolo liscio, come la contrazione, ma anche proliferazione, migrazione e secrezione di mediatori. La sua regolazione nel muscolo liscio è particolarmente complessa e comporta l'ingresso del calcio tramite canali ionici sia voltaggio-dipendenti sia voltaggio-indipendenti, rilascio dai depositi intracellulari come il reticolo sarcoplasmatico e ricaptazione in essi, e modulazione da parte dei mitocondri.

ORIGINE DEL MUSCOLO LISCIO

In passato si riteneva che tutte le cellule muscolari lisce si sviluppavano *in situ* esclusivamente dal mesenchima splanchnopleurico nelle pareti degli abbozzi dei visceri e intorno all'endotelio dei vasi sanguigni. Comunque, le cellule endoteliali e le cellule muscolari lisce della tonaca media originano dalla lamina epiteliale dei singoli somiti (Scaal e Christ 2004), e la muscolatura liscia dello sfintere e del dilatatore della pupilla è derivata dal neuroectoderma.

Dopo una fase di proliferazione, gruppi di mioblasti si allungano mantenendo un orientamento uniforme. Nel citoplasma compaiono i corpi densi, associati all'actina e ai filamenti citoscheletrici, e la superficie della membrana comincia ad acquisire le sue caratteristiche specializzazioni: caveole, giunzioni aderenti e *gap junction*. I filamenti del citoscheletro si estendono fino a inserirsi nelle placche dense sottomembranose e nei corpi densi citoplasmatici. Alcuni giorni dopo la comparsa dei filamenti sottili e intermedi si evidenziano anche i filamenti spessi: da questo momento le cellule sono in grado di contrarsi. Durante lo sviluppo, i corpi densi aumentano di numero e compaiono anche altri elementi del citoscheletro. Oltre a sintetizzare il citoscheletro e l'apparato di contrazione, le cellule in differenziamento esprimono e secernono componenti della matrice extracellulare.

In un muscolo liscio in via di sviluppo, tutte le cellule presentano caratteristiche proprie dello stesso grado di differenziazione e non ci sono diverse ondate successive di differenziazione. Dalla sua comparsa iniziale fino al raggiungimento della forma matura, la massa di un muscolo liscio aumenta di diverse centinaia di volte, in parte a causa di un aumento delle dimensioni cellulari (da 2 a 4 volte), ma soprattutto per il notevole incremento nel numero delle cellule. La crescita avviene per divisione cellulare in tutte le parti del muscolo, non solo alla sua superficie o alle estremità. Le mitosi si osservano in cellule che hanno già raggiunto uno stadio avanzato di differenziazione, come dimostrano la presenza di miofilamenti e strutture specializzate della membrana. È possibile riscontrare cellule muscolari lisce in mitosi in ogni epoca della vita, ma il loro numero raggiunge un picco massimo prima della nascita, in un tempo che varia nei diversi muscoli; sono rare nell'adulto, a meno che il tessuto non subisca stimoli ipertrofici (come nell'utero gravido) o riparativi. La capacità delle cellule mature di andare incontro a mitosi differisce nei tre tipi principali di muscolatura: le cellule muscolari scheletriche non possono più dividersi dopo la differenziazione; le cellule muscolari cardiache possono dividersi ma solo prima della nascita; le cellule muscolari lisce risultano in grado di dividersi per tutta la vita.

Durante le fasi precoci dello sviluppo, il muscolo liscio esprime isoforme embrionali e non muscolari di miosina. La quantità relativa di queste isoforme decresce progressivamente. Inizialmente, l'isoforma SM-1 è l'isoforma predominante o esclusiva di catena pesante del muscolo liscio e l'isoforma SM-2 diviene più rappresentata successivamente. Per ulteriori approfondimenti sullo sviluppo della muscolatura liscia vascolare, si veda Owens et al. (2004).

RIMODELLAMENTO DEL MUSCOLO LISCIO IN CONDIZIONI PATOLOGICHE

La capacità delle fibre muscolari lisce di dividersi e cambiare fenotipo durante tutta la vita indica che il muscolo liscio ha una plasticità significativa e può adattarsi ai cambiamenti di necessità e agli stimoli, ad

esempio nella parete uterina durante la gravidanza. Comunque, ciò può avere conseguenze negative in condizioni patologiche.

SISTEMI CARDIOVASCOLARE E LINFATICO

ORGANIZZAZIONE GENERALE

All'interno del sistema vascolare, le cellule del sangue periferico, sospese nel plasma, circolano attraverso il corpo. Fluidi e soluti vengono scambiati tra plasma e liquidi interstiziali attraverso capillari e piccole venule. Il liquido interstiziale in eccesso ritorna dai tessuti periferici al sistema vascolare ematico attraverso il sistema linfatico che rappresenta anche un sistema di canali per la migrazione dei leucociti e l'assorbimento di alcuni tipi di nutrienti dall'intestino.

Il sistema cardiovascolare trasporta nutrienti, ossigeno, ormoni ecc. in tutto il corpo e il sangue ridistribuisce e disperde il calore. Come conseguenza della pressione idrostatica, il sistema ha anche effetti meccanici come il mantenimento del turgore tissutale. Il sangue circola all'interno di un sistema formato dal cuore (la pompa centrale e il motore principale del sistema), dalle arterie (che conducono il flusso ematico dal cuore alle parti periferiche del corpo) e dalle vene (attraverso le quali il sangue ritorna al cuore). Il cuore è formato essenzialmente da una coppia di pompe muscolari, di cui una alimenta il circolo polmonare (responsabile degli scambi gassosi nei polmoni) e ha una bassa pressione idrostatica, e l'altra alimenta il circolo sistemico, ha una pressione idrostatica elevata e vascolarizza il resto del corpo. Con poche eccezioni, ciascun circolo è un sistema di tubi chiuso, che di norma non consente al sangue di lasciare la circolazione spontaneamente.

Dal centro alla periferia, l'albero vascolare mostra tre modificazioni principali. Sia nella circolazione sistemica sia in quella polmonare, le arterie aumentano di numero biforcandosi ripetutamente e inviando rami collaterali. Ad esempio l'aorta, che conduce il sangue dal cuore alla circolazione sistemica, dà origine a circa 4×10^6 arteriole e a un numero quattro volte superiore di capillari. Le arterie diminuiscono anche di diametro, ma non nella stessa misura in cui aumentano di numero; di conseguenza, aumentando la distanza dal cuore, aumenterà anche l'area totale di un'ipotetica sezione trasversale di tutti i vasi a una data distanza. Quando emerge dal cuore, l'aorta di un uomo adulto ha un diametro approssimativo di 30 mm (area trasversale di quasi 7 cm²). Il diametro si riduce lungo l'albero arterioso fino a raggiungere i 10 μ m nelle arteriole (ciascuna con un'area di sezione trasversale di circa 80 μ m²). Comunque, a causa del numero enorme di arteriole, l'area complessiva delle sezioni trasversali a questo livello è di circa 150 cm², più di 200 volte quella dell'aorta. Conseguentemente, la velocità del flusso ematico è maggiore in prossimità del cuore rispetto alla periferia.

Lo spessore delle pareti delle arterie va riducendosi verso la periferia, sebbene non in modo così evidente come accade per il diametro dei vasi. Di conseguenza, nelle arterie di minor calibro (arteriole), lo spessore della parete rappresenta circa la metà del raggio esterno del vaso, mentre in un grande vaso esso ne rappresenta da un undicesimo a un quinto: ad esempio, nell'aorta toracica il raggio è di circa 17 mm e lo spessore della parete è di 1,1 mm.

Le venule, che riportano il sangue dai capillari, confluiscono l'una nell'altra formando un numero progressivamente minore di vene di dimensioni sempre maggiori. Come per le arterie, l'ipotetica area della sezione trasversale totale di tutte le vene a un dato livello si riduce gradualmente in direzione del cuore. Alla fine, solo le due vene di calibro maggiore, le vene cave superiore e inferiore, si riversano nel cuore dalla circolazione sistemica. Un modello simile si ritrova nella circolazione polmonare, ma qui il circuito vascolare è più breve e possiede meno punti di ramificazione. Il numero di vasi è perciò inferiore rispetto a quello della circolazione sistemica. In un uomo adulto normale, la lunghezza totale della rete vascolare da un estremo all'altro è pari a due volte la circonferenza della terra.

Le grandi arterie come l'aorta toracica e le arterie succlavia, ascellare, femorale e poplitea decorrono in stretta vicinanza con un'unica vena che drena lo stesso territorio vascolarizzato dall'arteria. Altre arterie sono solitamente fiancheggiate da due vene, le vene satelliti (o comitanti), che giacciono su ciascun lato dell'arteria e presentano numerose connessioni trasversali; il tutto è racchiuso in un'unica guaina di tessu-

to connettivo. L'arteria e le due vene satelliti sono spesso associate a un nervo e, quando sono circondate da una guaina connettivale comune, formano un fascio neurovascolare.

Negli arti, la stretta associazione tra le arterie più grandi e le vene rende possibile lo scambio di calore in controcorrente. Questo meccanismo consente il trasferimento di calore dal sangue arterioso al sangue venoso, contribuendo in questo modo a preservare il calore corporeo. I sistemi di scambio di calore in controcorrente si trovano in alcuni organi come ad esempio nel testicolo, dove il plesso venoso pampiniforme circonda l'arteria testicolare (questa organizzazione vascolare non solo conserva il calore corporeo, ma mantiene anche la temperatura del testicolo al di sotto della temperatura corporea media). Meccanismi di scambio in controcorrente si riscontrano nel microcircolo, nonché nei sinusoidi arteriosi e venosi dei *vasa recta* nella midollare renale. In queste sedi, lo scambio controcorrente trattiene i soluti ad alta concentrazione nell'interstizio midollare, e il sangue venoso efferente trasferisce i soluti al circolo arterioso afferente; questo meccanismo è essenziale per la concentrazione delle urine.

Le arterie e le vene sono classificate principalmente in base alla loro posizione anatomica. Dal punto di vista funzionale, si distinguono quattro classi principali di vasi: vasi che trasportano e distribuiscono (grandi arterie), vasi di resistenza (piccole arterie, ma soprattutto arteriole), vasi per gli scambi (capillari, sinusoidi e piccole venule) e vasi di capacitanza (vene). Dal punto di vista strutturale, le arterie si possono anche distinguere nei tipi elastico e muscolare. Sebbene le cellule muscolari e il tessuto elastico siano presenti in tutte le arterie, la quantità relativa della componente elastica è maggiore nei grandi vasi, mentre la quantità relativa di muscolatura liscia aumenta progressivamente verso le arterie più piccole.

Le grandi arterie di conduzione che originano dal cuore, insieme ai loro rami principali, sono caratterizzate dalle proprietà prevalentemente elastiche delle loro pareti. I vasi di distribuzione sono arterie più piccole che vascolarizzano i singoli organi e la loro parete è caratterizzata da una componente muscolare ben sviluppata. I vasi di resistenza comprendono le arterie più piccole e le arteriole, e hanno un'importante componente muscolare. Esse determinano la maggior parte della resistenza periferica al flusso ematico e pertanto causano la notevole caduta pressoria prima che il sangue confluisca nel letto capillare.

I capillari, i sinusoidi e le piccole venule (postcapillari) sono denominati complessivamente vasi di scambio. Le loro pareti sottili consentono scambi tra il sangue e i fluidi interstiziali: una funzione fondamentale del sistema circolatorio. Arteriole, capillari e venule costituiscono la microvascolarizzazione, base strutturale del microcircolo.

Le venule più grandi e le vene formano un sistema variabilmente sviluppato di vasi ad alto volume e a bassa pressione che trasporta il sangue verso il cuore. L'alta capacitanza di questi vasi è dovuta alla significativa distensibilità (compliance) delle loro pareti che rende possibile contenere grandi volumi ematici anche a basse pressioni. Le vene contengono la maggiore percentuale del sangue, grazie al loro ampio volume relativo.

Il sangue proveniente dal tratto gastrointestinale (eccetto la parte distale del canale anale) e da milza, pancreas e colecisti, giunge al fegato tramite la vena porta. La vena porta si ramifica all'interno del parenchima epatico, in modo simile a un'arteria e termina nei sinusoidi epatici. Questi drenano nelle vene epatiche che a loro volta drenano nella vena cava inferiore. Prima di ritornare al cuore, il sangue che irrori gli organi addominali passa quindi attraverso due serie di capillari: la prima fornisce all'organo sangue ossigenato e la seconda trasporta il sangue deossigenato, arricchito dai prodotti dell'assorbimento intestinale, attraverso il parenchima epatico. Una circolazione portale connette anche l'eminanza mediana e l'infundibolo dell'ipotalamo con l'adenipofisi. In definitiva, un sistema venoso portale consiste in una rete capillare dislocata tra due vene, anziché tra un'arteria e una vena, che rappresenta, invece, l'evenienza più frequente nella circolazione. Una rete capillare può anche essere interposta tra due arterie, ad esempio nei glomeruli renali dove il letto capillare glomerulare si trova tra le arteriole afferente ed efferente. Ciò consente il mantenimento di un sistema a pressione relativamente alta, che è importante per la filtrazione renale.

I vasi linfatici e i linfonodi costituiscono un sistema circolatorio parallelo. I vasi linfatici originano nei tessuti periferici come cilindri a fondo cieco rivestiti di endotelio che raccolgono i fluidi in eccesso pro-

venienti dagli spazi interstiziali intercellulari e li trasportano come linfa. La linfa ritorna al sistema vascolare ematico attraverso i vasi linfatici che confluiscono nelle grandi vene alla base del collo.

Caratteristiche generali delle pareti dei vasi

Indipendentemente dalle dimensioni e con l'eccezione di capillari e venule, le pareti vasali consistono di tre strati concentrici (tonache) (si veda Fig. 6.8). L'intima (tonaca intima) è lo strato più interno. La sua componente principale, l'endotelio, ricopre l'intero albero vascolare, incluso il cuore e i vasi linfatici. La media (tonaca media) è costituita da tessuto muscolare, fibre elastiche e collagene. Mentre nelle arterie rappresenta di gran lunga lo strato più spesso, la media è assente nei capillari ed è relativamente sottile nelle vene. L'avventizia (tonaca avventizia) è il rivestimento esterno dei vasi ed è formata da tessuto connettivo, nervi e vasi capillari (*vasa vasorum*), connette i vasi al tessuto circostante. I vasi si differenziano per lo spessore relativo e la composizione specifica di questi strati.

Grandi arterie elastiche

L'aorta e i suoi grandi rami (le arterie brachiocefalica, carotide comune, succlavia e iliache comuni), sono grandi arterie elastiche che portano il sangue ad arterie di distribuzione aventi medie dimensioni.

L'intima è formata dall'endotelio disposto su una lamina basale e un tessuto connettivo sottoendoteliale. Le cellule endoteliali sono appiattite, allungate e con profilo poligonale, e presentano il proprio asse maggiore parallelo alla direzione del flusso ematico (si veda Fig. 6.17). Lo strato sottoendoteliale è ben sviluppato e contiene fibre elastiche e fibrille collagene di tipo I, fibroblasti e piccole cellule miointimali simili a cellule muscolari lisce. Queste ultime accumulano lipidi con l'età e ciò, in forma estrema, contribuisce all'aterosclerosi. L'ispessimento dell'intima progredisce con l'età ed è più evidente nel segmento distale dell'aorta, che in quello prossimale.

Una cospicua lamina elastica interna, talora ben netta, si trova tra l'intima e la media. Questa lamina è liscia, misura circa 1 μm di spessore e, con le lamelle elastiche della media, è stirata sotto l'effetto della pressione sistolica, ritirandosi elasticamente in diastole. Pertanto, le arterie elastiche possono mantenere il flusso ematico continuo nonostante l'andamento pulsatile della gittata cardiaca, e attenuare l'onda ciclica pressoria. La media ha una struttura fortemente stratificata nella quale strati fenestrati di elastina (lamelle elastiche) si alternano a cellule muscolari lisce interlamellari (Fig. 6.6), collagene e fini fibre elastiche. La

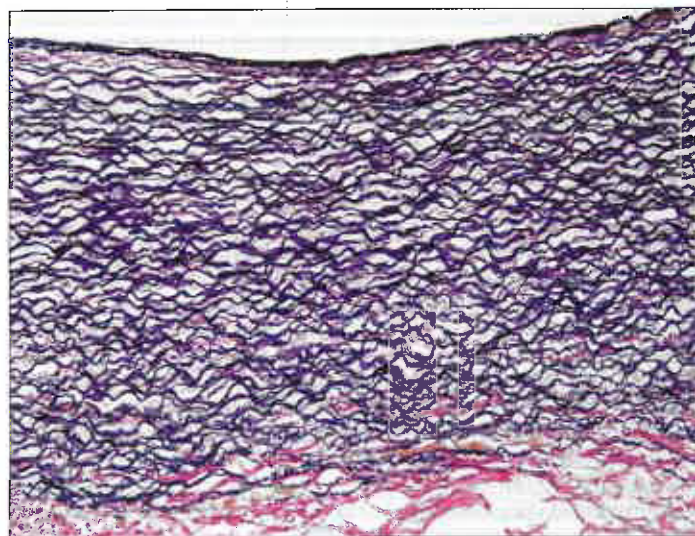


Fig. 6.6 Arteria elastica (aorta umana), colorata per evidenziare le fibre elastiche. In prossimità della superficie luminale (in alto), si osserva l'intensa colorazione della lamina elastica interna; le lamelle elastiche occupano la tonaca media e si fondono con la lamina elastica esterna alla giunzione di questa con l'avventizia ricca di collagene (fibre rosse, in basso). Si confronti con la Figura 6.20. Colorazione di van Gieson. (Per gentile concessione di Peter Helliwell e del Dr. Joseph Mathew, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK.)

disposizione è molto regolare per cui ogni lamella elastica e la zona interlamellare adiacente possono essere considerate come una "unità lamellare" della media. Nell'aorta umana vi sono circa 52 unità lamellari che misurano intorno agli 11 μm di spessore. Il numero delle unità lamellari, come il loro spessore, aumenta durante lo sviluppo postnatale, da 40 alla nascita. L'avventizia è ben sviluppata. Oltre al collagene e alle fibre elastiche, contiene fibroblasti appiattiti dotati di sottili processi estremamente lunghi, macrofagi e mastociti, fasci nervosi e vasi linfatici. I *vasa vasorum* sono solitamente confinati all'avventizia.

Arterie muscolari

Le arterie muscolari sono caratterizzate da una tonaca media in cui predominano le cellule muscolari lisce (Fig. 6.7). L'intima è costituita da un endotelio simile a quello delle arterie elastiche, disposto su una lamina basale e sul tessuto connettivo subendoteliale. La lamina elastica interna (si veda Fig. 6.7; Fig. 6.8) è uno strato sottile, distinto, talora raddoppiato e occasionalmente assente. Si disperde tra pieghe ondulate per effetto della contrazione della muscolatura liscia della media. Circa il 75% della massa della media consiste di cellule muscolari lisce a de-

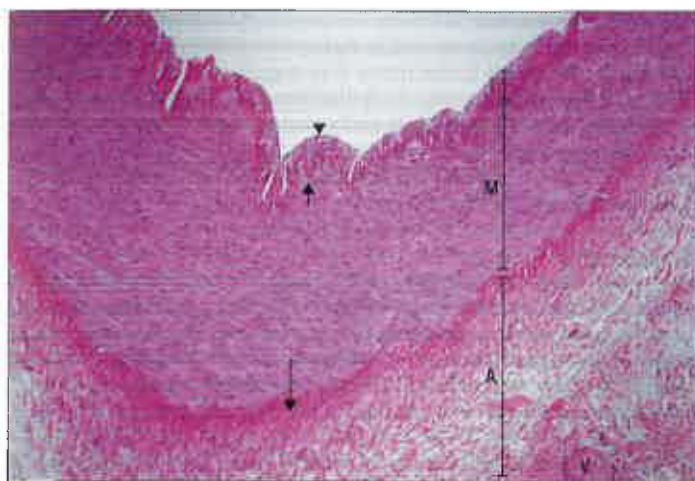


Fig. 6.7 La parete di un'arteria muscolare umana. L'intima (I) costituisce lo strato più interno, rivestito da endotelio (punta di freccia) e separato dallo strato muscolare intermedio, la media (M), da una lamina elastica interna (freccia corta). Una lamina elastica esterna (freccia lunga), più diffusa, divide la media dallo strato più esterno, l'avventizia (A), all'interno della quale si trovano i *vasa vasorum* (V). (Per gentile concessione di Peter Helliwell e del Dr. Joseph Mathew, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK.)

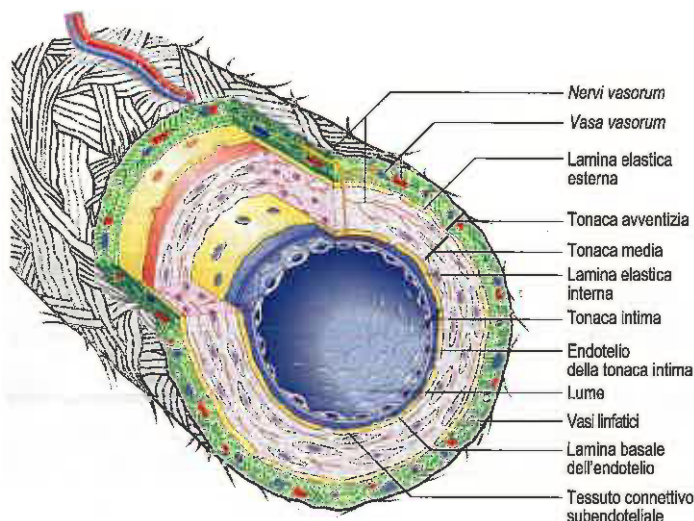


Fig. 6.8 Le principali caratteristiche strutturali dei vasi sanguigni di maggiore calibro, mostrate in un'arteria muscolare.

corso spirale o circolare intorno alla parete del vaso. La quantità relativa di matrice extracellulare è quindi inferiore rispetto alle grandi arterie, sebbene siano presenti sottili fibre elastiche che decorrono soprattutto parallelamente alle cellule muscolari. Una lamina elastica esterna, costituita da stratificazioni di fibre elastiche, forma uno strato meno compatto della lamina interna e separa la media dall'avventizia nelle arterie muscolari di calibro maggiore. L'avventizia è composta di tessuto connettivo fibroelastico e, nelle arterie più piccole, può essere spessa quanto la media. La porzione interna dell'avventizia contiene più fibre elastiche che collagene.

Arteriole

Nelle arteriole (Fig. 6.9 e 6.10) le cellule endoteliali sono più piccole di quelle delle grosse arterie, ma la loro regione nucleare è più spessa e di frequente si proietta notevolmente nel lume. I nuclei sono allungati e orientati parallelamente alla lunghezza del vaso, così come l'asse maggiore di ciascuna cellula. La superficie basale dell'endotelio prende contatto con una lamina basale, mentre una lamina elastica interna, quando presente, è altamente fenestrata e attraversata dai processi citoplasmatici di cellule muscolari o endoteliali. Rispetto alle grosse arterie, le cellule muscolari delle arteriole presentano un maggiore volume citoplasmatico e formano uno strato dello spessore di una o due cellule. Sono disposte circolarmente e si avvolgono strettamente intorno all'endotelio. Nelle arteriole più piccole, ciascuna cellula compie diversi giri, sovrapponendosi a diverse parti della stessa cellula. La contrazione muscolare restringe il lume, controllando così il flusso ematico nel letto capillare; pertanto le arteriole funzionano da sfinteri precapillari, sebbene l'assenza di uno sfintere definito dal punto di vista anatomico fa sì che il termine non sia più utilizzato comunemente. La contrazione delle arteriole è regolata essenzialmente da fattori locali metabolici e vasoattivi, ma può essere controllata anche da meccanismi centrali.

Le arteriole sono in genere densamente innervate da fibre simpatiche attraverso piccoli fasci di assoni, le cui varicosità contengono vescicole piene di trasmettitore prevalentemente di tipo adrenergico. La distanza tra l'asselema e la membrana plasmatica della cellula muscolare è breve, 50-100 nm, e lo spazio è occupato solo dalla lamina basale. Le giunzioni neuromuscolari autonome sono molto comuni nelle arteriole. L'avventizia arteriole è molto sottile.

Capillari

La parete dei capillari (Fig. 6.11) è formata da endotelio con la relativa lamina basale e da pochi periciti isolati. I capillari sono i vasi più vicini al tessuto vascolarizzato e la loro parete rappresenta solo una barriera

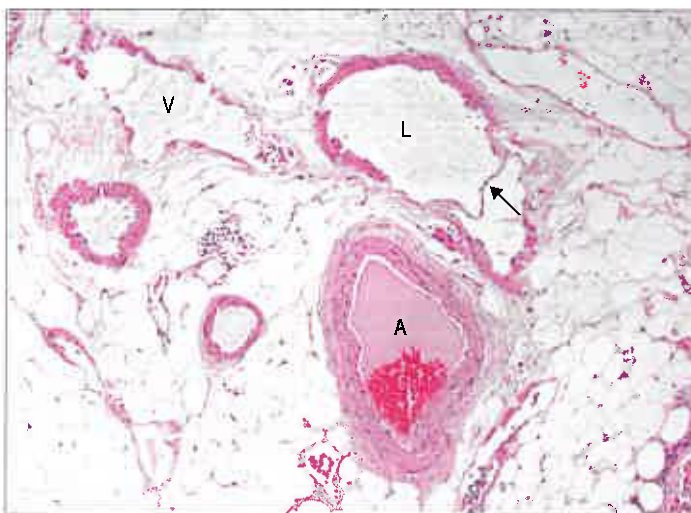


Fig. 6.9 Un'arteriola (A) associata a una venula (V) e a un vaso linfatico (L) (con una valvola, freccia) nel tessuto adiposo circostante un linfonodo (nell'uomo). Si noti lo spessore relativo delle pareti dei due vasi in rapporto al diametro dei rispettivi lumi. (Per gentile concessione di Peter Helliwell e del Dr. Joseph Mathew, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK.)

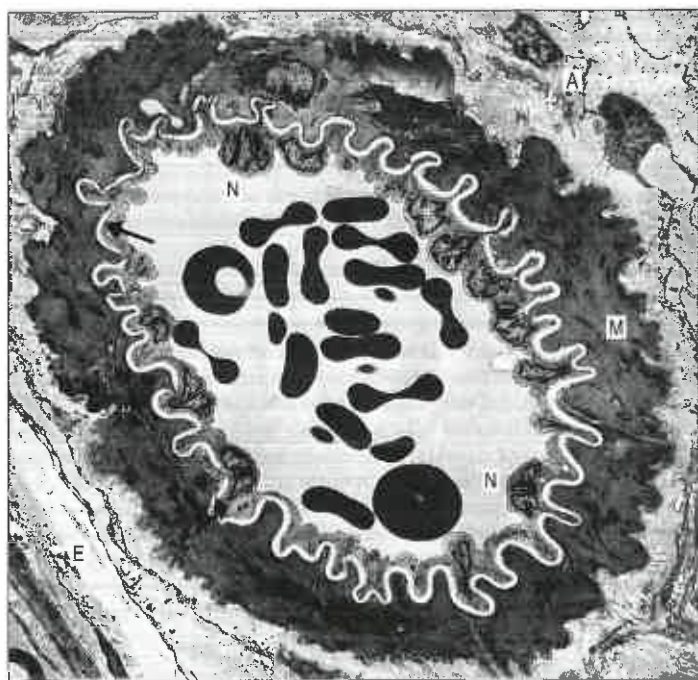


Fig. 6.10 Microfotografia elettronica di una piccola arteriola nell'epinevrio di un nervo periferico. Il lume del vaso contiene eritrociti ed è rivestito da cellule endoteliali (con i nuclei, N, che si proiettano nel lume); si notino la lamina elastica elettrolucente (tenue linea ondulata, freccia), la media che contiene cellule muscolari lisce (M) densamente filamentose e il tessuto connettivo dell'avventizia (A) che si fonde con quello dell'epinevrio (E). (Per gentile concessione del Dr. Bart Wagner, Histopathology Department, Sheffield Teaching Hospitals, UK.)

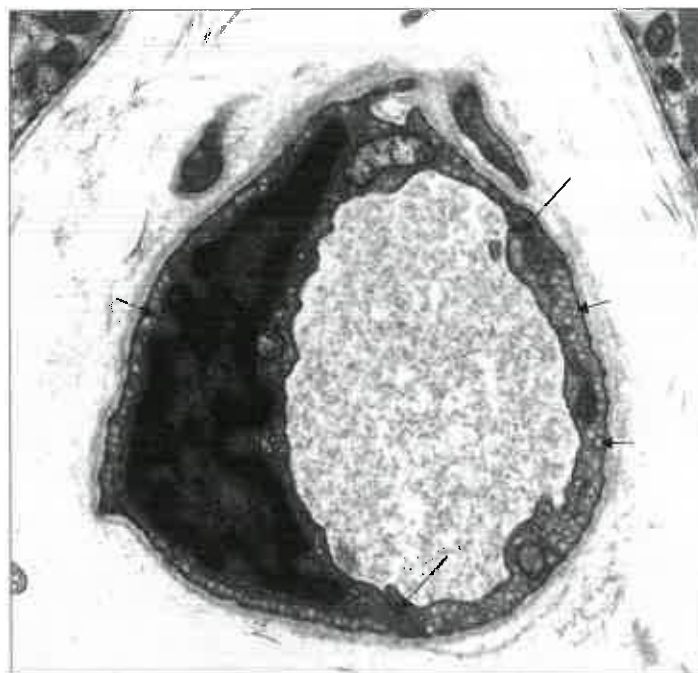


Fig. 6.11 Microfotografia elettronica di un capillare in un campione biotipico di muscolo umano. Nel piano della sezione, una cellula endoteliale, con il relativo nucleo, forma giunzioni aderenti (freccie lunghe) con una seconda cellula, o con estensioni della sua stessa membrana. Il citoplasma contiene numerose vescicole transcitotiche (freccie corte). Una lamina basale circonda il capillare. (Per gentile concessione del Dr. Bart Wagner, Histopathology Department, Sheffield Teaching Hospitals, UK.)

minima tra il sangue e i tessuti circostanti. La struttura dei capillari varia nelle diverse regioni anatomiche. I capillari hanno un diametro di 4-8 μm (molto maggiore nel caso dei sinusoidi) e sono lunghi centinaia di micron. Il loro lume ha una larghezza appena sufficiente a consentire il passaggio di singole cellule del sangue, che per passare possono deformarsi notevolmente. In genere, una singola cellula endoteliale forma la parete di un capillare e vi sono complessi giunzionali tra le estensioni della stessa cellula.

Le cellule endoteliali sono unite da *tight junction* (giunzioni occludenti, *zonulae adherentes*), che formano una barriera alla diffusione. La permeabilità dei capillari varia notevolmente tra i tessuti ed è in gran parte correlata ai diversi tipi di endotelio. La maggior parte dei tessuti, come cervello, muscoli, polmoni e tessuti connettivi, contiene capillari con uno strato endoteliale continuo e ininterrotto (endotelio continuo). Questo è impermeabile alle proteine, sebbene gli elettroliti possano diffondere attraverso le *tight junction*, anche se con relativa lentezza. Il loro passaggio è ulteriormente limitato a livello cerebrale, della corticale timica e del testicolo, per la presenza di *tight junction* particolarmente serrate. Le cellule endoteliali di alcuni capillari presentano fenestrazioni o pori attraverso il proprio citoplasma, che facilitano la diffusione. Le fenestrazioni sono grossolanamente circolari con un diametro di 50-100 nm; lungo i bordi le membrane lumenale e ablumenale della cellula endoteliale si trovano in contatto. La fenestrazione stessa, in genere, è occupata da un sottile diaframma elettrodensso contenente la glicoproteina PV-1, che limita il passaggio di molecole di grandi dimensioni come le proteine. I capillari fenestrati si trovano nella mucosa intestinale, nelle ghiandole endocrine ed esocrine e nei glomeruli renali dove possono essere privi di diaframma. Le fenestrazioni sono quasi invariabilmente presenti nei capillari che si trovano in prossimità di un epitelio, inclusa la cute.

Sinusoidi

I sinusoidi sono capillari espansi (Fig. 6.12), ampi e di forma irregolare. Nelle loro pareti presentano discontinuità vere che consentono un intimo contatto tra il sangue e il parenchima. Le discontinuità sono formate da spazi interposti tra le cellule endoteliali fenestrato, per cui il rivestimento sinusoidale, e talora la lamina basale, sono incompleti. I sinusoidi si ritrovano in gran numero nel fegato (dove la lamina basale è del tutto assente), nella milza, nel midollo osseo, nell'adenoipofisi (si veda Fig. 6.12) e nella midollare del surrene.

Venule

Quando due o più capillari convergono, il vaso risultante, di calibro maggiore (10-30 μm), è conosciuto come venula (venula postcapillare). Le venule (si veda Fig. 6.9) sono essenzialmente dotti formati da cellule endoteliali piatte, ovali o poligonali circondati da una lamina basale e, nei vasi più grandi, da una delicata avventizia contenente pochi fibroblasti e fibre collagene a decorso prevalentemente longitudinale. I pericit (si veda Fig. 6.21) sostengono le pareti delle venule.

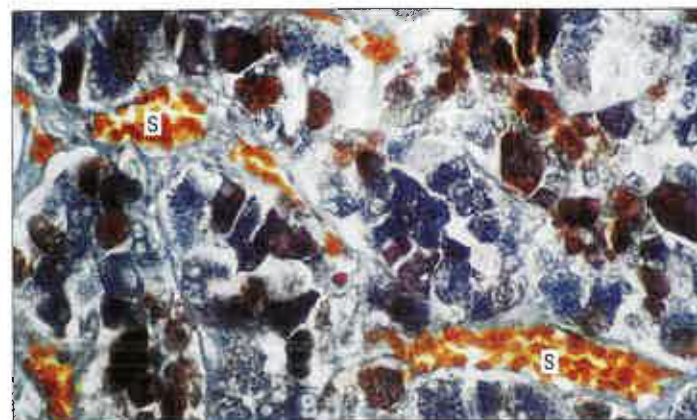


Fig. 6.12 Sinusoidi espansi (S) tipici delle ghiandole endocrine e di alcuni altri tessuti, contenenti eritrociti (arancioni), qui osservati in una sezione di adenoipofisi. In questa preparazione tricromica, le cellule endocrine si colorano in blu, bruno-rossastro o sono scarsamente colorate.

Le venule postcapillari sono siti di migrazione per i leucociti. Nelle venule del tessuto linfoide associato alla mucosa (MALT), in particolare nell'intestino e nei bronchi, e anche nei linfonodi e nel timo, le cellule endoteliali sono più alte e sono dotate di giunzioni intercellulari facilmente attraversate dai linfociti e da altri elementi del sangue. Queste sono conosciute come venule ad alto endotelio (*High Endothelial Venules*, HEV) (si vedano Figg. 6.18 e 6.19). In altre sedi si ritiene che le venule rappresentino importanti siti in cui avviene la migrazione di neutrofili, macrofagi e altri leucociti negli spazi extravascolari, e nei quali i neutrofili possono aderire temporaneamente a formare pool marginati.

In generale, l'endotelio delle venule ha poche *tight junction* ed è relativamente permeabile. Le giunzioni intercellulari delle venule sono sensibili agli agenti proinfiammatori che ne aumentano la permeabilità ai liquidi e alle cellule di difesa, facilitando l'extravasazione dei leucociti per diapedesi.

Le venule non presentano muscolatura fino a un diametro esterno di circa 50 μm , superato il quale si parla di venule muscolari. Questa distinzione è importante perché le venule postcapillari, prive di muscolatura liscia parietale, sono permeabili ai soluti quanto i capillari e fanno quindi parte del letto microcircolatorio. Al livello della venula postcapillare, l'area trasversale dell'albero vascolare raggiunge il suo massimo, e si osserva una netta caduta della pressione (da 25 mmHg nel capillare a circa 5 mmHg). Le venule muscolari convergono generando una serie di vene di diametro progressivamente crescente. Le venule e le vene sono vasi di capacitanza, cioè le loro sottili pareti distensibili possono contenere un grande volume di sangue senza andare incontro a significative variazioni della pressione endoluminale.

Scambi di fluidi nel microcircolo

Il microcircolo è importante per la formazione e il mantenimento del liquido interstiziale che bagna le cellule. Le sottili pareti dei capillari e delle piccole venule consentono facilmente la diffusione di fluidi e di piccole molecole, ma la barriera endoteliale previene il passaggio delle proteine; di conseguenza, il plasma e il liquido interstiziale hanno una composizione quasi identica eccetto che il secondo contiene pochissime proteine. Il trasferimento di liquidi attraverso questi vasi di scambio è regolato dall'equilibrio tra pressione idrostatica (ovvero la pressione del sangue all'interno dei vasi) che spinge i liquidi nei tessuti, e pressione oncologica (pressione osmotica colloidale, legata alla diversa concentrazione proteica), che richiama i liquidi nei vasi. Queste "forze di Starling" sono, di norma, in stretto equilibrio, per cui le differenze della pressione idrostatica stanno a significare che i liquidi tendono a essere filtrati nei tessuti a livello del versante arterioso dei vasi di scambio, e a essere in gran parte riassorbiti in corrispondenza del versante venoso. In condizioni di equilibrio si forma la linfa. L'alterazione dello stato di equilibrio (ad es. pressione venosa elevata a livello dei piedi), può determinare l'accumulo tissutale di liquidi (edema) e rigonfiamento.

Infiammazione e permeabilità endoteliale

I mediatori dell'infiammazione aumentano la permeabilità di capillari e piccole venule causando la contrazione delle cellule endoteliali e quindi il rilassamento delle *tight junction*. Ciò facilita l'extravasazione leucocitaria per diapedesi ma altera anche la funzione di barriera consentendo la fuoriuscita dai vasi di proteine e liquidi. Ne conseguono edema e rigonfiamento tissutale che si associano comunemente all'infiammazione. Vi sono numerose interferenze tra cellule endoteliali e cellule del sistema immunitario.

Vene

Le vene sono caratterizzate da una parete relativamente sottile in confronto a quella delle arterie di calibro simile e da un'elevata capacitanza. Lo spessore della parete non è esattamente proporzionale alle dimensioni della vena e varia nelle diverse regioni: ad esempio, la parete è più spessa nelle vene della gamba rispetto alle vene di dimensioni simili del braccio.

L'organizzazione strutturale della parete è simile a quella di altri vasi, tranne che la quantità di muscolo è considerevolmente inferiore rispetto alle arterie, mentre predominano il collagene e, in alcune vene, le fibre elastiche. Nella maggior parte delle vene, ad esempio quelle degli arti, la muscolatura è approssimativamente circolare. La muscolatura longitudinale è presente nelle vene iliache, brachiocefaliche, porta e renali, nonché nelle vene cave inferiore e superiore. La muscolatura è assente in vene placentari materne, seni venosi durali, vene piali e retiniche, vene

dell'osso trabecolare e spazi venosi del tessuto erettile; queste vene sono formate da endotelio supportato da quantità variabili di tessuto connettivo. È spesso difficile distinguere la media dall'avventizia e non è presente una distinta lamina elastica interna.

La connessione di alcune vene alle fasce connettivali e agli altri tessuti circostanti può prevenire il collasso del vaso anche in condizioni di pressione negativa (ad es. nel cranio). La pressione all'interno del sistema venoso non supera normalmente i 5 mmHg e decresce progressivamente con l'aumento delle dimensioni e la riduzione del numero delle vene, avvicinandosi allo zero in prossimità del cuore. Siccome sono caratterizzate da una piccola quantità di muscolatura liscia e hanno ampio calibro, le vene hanno effetti limitati sul flusso ematico. Comunque, la venocostrizione è una componente importante del riflesso barocettore in quanto riduce la compliance venosa e pertanto la capacità, mobilitando efficacemente il sangue per mantenere o aumentare la pressione venosa centrale e quindi la gittata cardiaca. Un'improvvisa riduzione della volemia, ad esempio in seguito a un'emorragia, innesca a sua volta il ritorno elastico e il riflesso di costrizione venosa, al fine di compensare la perdita ematica e di mantenere la pressione venosa centrale e il ritorno venoso al cuore. La vasocostrizione nelle vene cutanee in risposta al freddo è importante nella termoregolazione.

La maggior parte delle vene è dotata di valvole che impediscono il reflusso del sangue (Figg. 6.13 e 6.14). Una valvola è formata da una proiezione intraluminali dell'intima, rinforzata da collagene e fibre elastiche, ed è ricoperta da un endotelio orientato in modo diverso nelle sue

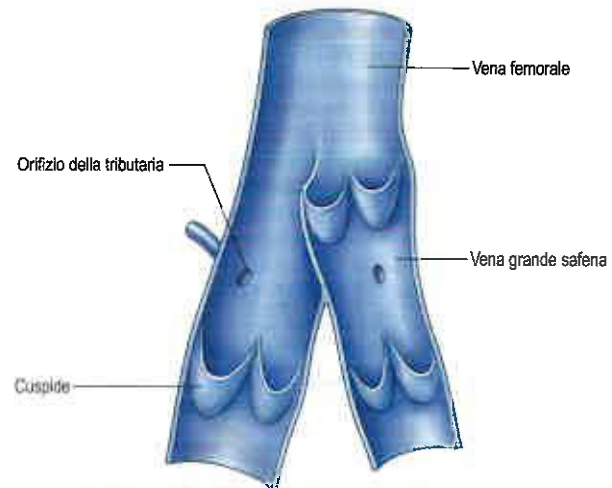


Fig. 6.13 Porzioni superiori delle vene femorale e grande safena aperte per mostrare le valvole, a circa due terzi della loro lunghezza naturale.

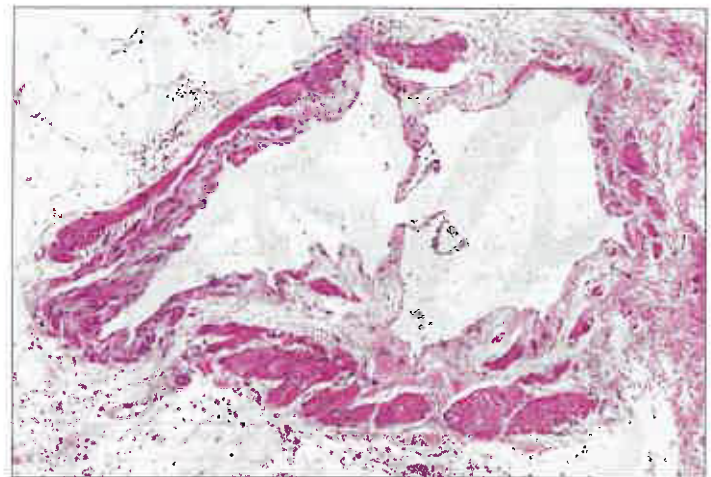


Fig. 6.14 Valvola in una piccola vena umana, formata da estensioni dell'intima simili a risvolti che si chiudono quando la pressione cresce sulla superficie prossimale, impedendo il reflusso. (Per gentile concessione di Peter Helliwell e del Dr. Joseph Mathew, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK.)

due superfici. La superficie che si oppone alla parete del vaso presenta endotelio citi disposti trasversalmente, mentre sulla superficie luminale della valvola, sulla quale scorre il flusso ematico, le cellule sono orientate longitudinalmente, in direzione del flusso. Normalmente due valvole, di rado tre, si oppongono l'una all'altra; a volte è presente una sola valvola. Le valvole si ritrovano nelle piccole vene o nei punti in cui vene tributarie si uniscono a vene di maggiore calibro. Esse sono semilunari (cuspidi) e sono connesse alla parete venosa per mezzo dei loro margini convessi. I margini concavi sono diretti con il flusso e giacciono contro la parete finché il flusso è in direzione del cuore. Quando il flusso si inverte, le valvole si chiudono e il sangue riempie una regione espansa della parete, un seno, sul versante cardiaco della valvola chiusa. Ciò può conferire un aspetto "nodoso" (varicoso) alle vene distese, se queste hanno molte valvole. Negli arti, specialmente nelle gambe dove la gravità si oppone maggiormente al ritorno venoso, le valvole rivestono una grande importanza nel favorire il flusso venoso. Il flusso del sangue venoso verso il cuore è promosso prevalentemente dalla pressione intermittente prodotta dalla contrazione dei muscoli circostanti (l'azione di pompa muscolare). Le valvole sono assenti nelle vene del torace e dell'addome.

ANASTOMOSI E SHUNT VASCOLARI

Anastomosi e shunt arterovenosi

Comunicazioni dirette tra i sistemi arterioso e venoso si riscontrano in molte regioni del corpo. In alcune aree del microcircolo (ad es. nei mesenterici), la circolazione capillare può essere deviata attraverso più ampi canali di scorrimento formati dalle metarteriole (Fig. 6.15A). Queste presentano similarità sia con i capillari sia con le arteriole più piccole e le loro pareti sono dotate di uno strato discontinuo di muscolo liscio. In base alla richiesta e alle condizioni locali, le metarteriole sono in grado di portare il sangue direttamente alle venule o a un letto capillare. In condizioni di ridotta richiesta funzionale, il flusso ematico è in ampia

misura limitato al canale di bypass. L'apertura e la chiusura periodiche di diverse arteriole alimentano parti differenti della rete capillare. Il numero dei capillari nelle singole unità microvascolari e le loro maglie reticolari determinano il grado di vascularizzazione di un tessuto; le maglie reticolari più piccole si trovano nei polmoni e nella corioide oculare.

Le anastomosi arterovenose (Fig. 6.15B) sono connessioni dirette tra le arterie più piccole e le vene. I vasi di connessione, dotati frequentemente di una spessa tonaca muscolare, possono essere diritti o spiraliiformi. Sotto il controllo simpatico, il vaso è in grado di chiudersi completamente, dirottando il sangue verso il letto capillare. Quando è pervio, il vaso trasporta il sangue dall'arteria alla vena escludendo parzialmente o completamente il letto capillare dal circolo. Semplici anastomosi arterovenose sono molto diffuse e si ritrovano soprattutto nella cute del naso, delle labbra e delle orecchie, nelle mucose nasale e gastrointestinale, nel tessuto erettile, nella lingua, nella ghiandola tiroide e nei gangli simpatici. Nel neonato vi sono poche anastomosi arterovenose ma esse si sviluppano rapidamente nei primi anni. Nell'età avanzata esse si atrofizzano, si sclerotizzano e diminuiscono di numero. Questi fattori possono contribuire alla termoregolazione meno efficiente che si verifica ai due estremi dell'età.

Nella cute di mani e piedi, soprattutto nei cuscinetti digitali e nei letti ungueali (si veda Fig. 7.18), le anastomosi formano un gran numero di piccole unità dette glomi. Ciascun glomo possiede una o più arterie afferenti, derivanti da rami di arterie cutanee che si avvicinano alla superficie. L'arteria afferente dà origine a un certo numero di sottili rami periglomici, poi si dilata improvvisamente, descrive una curva sinuosa e si restringe di nuovo in una corta vena imbutoformale che si apre ad angolo retto in una vena collettrice (Fig. 6.16).

Anastomosi arteriose

Le arterie possono essere interconnesse da anastomosi, vascularizzando in questo modo uno stesso territorio. Si ha una anastomosi termino-terminale quando due arterie si continuano direttamente, come l'arte-

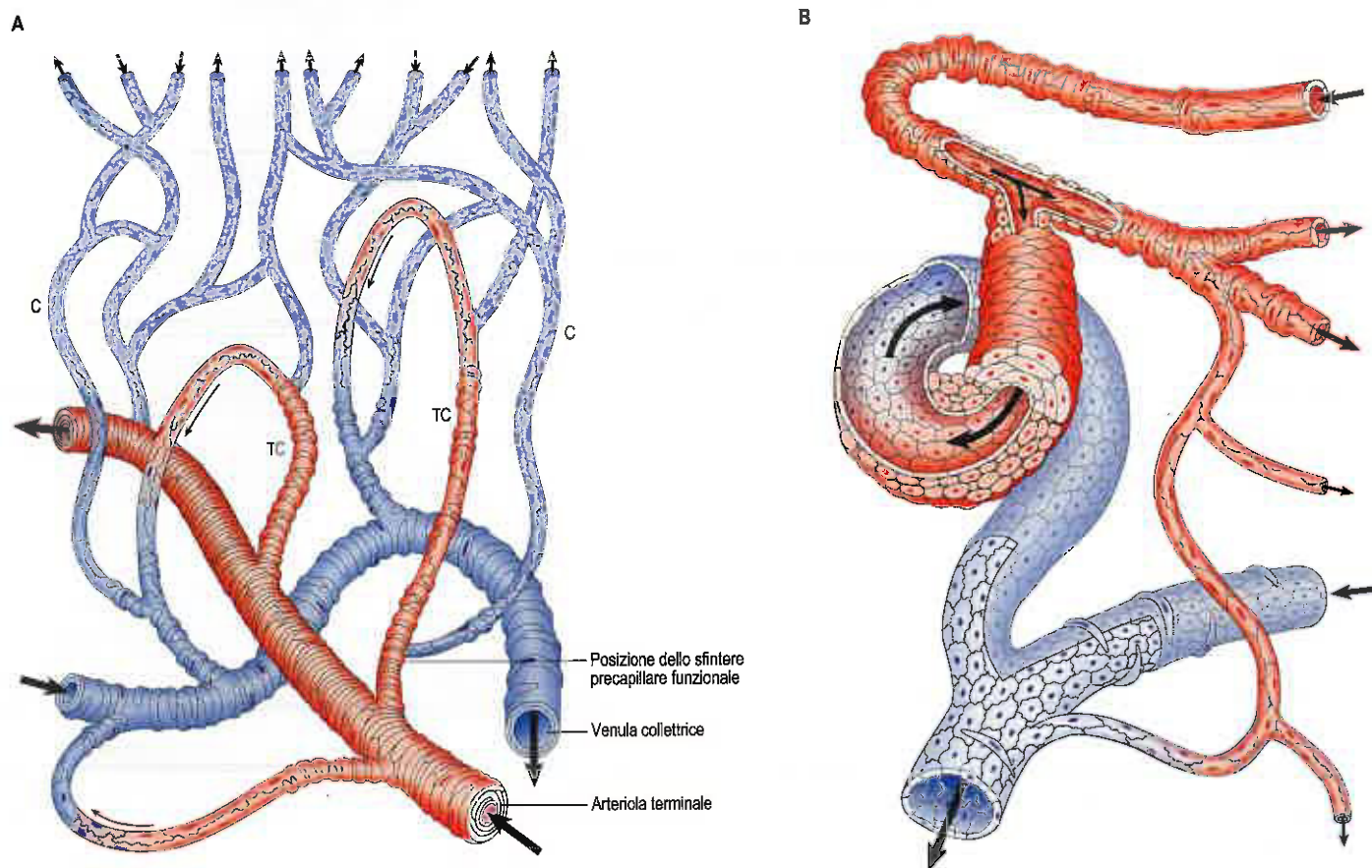


Fig. 6.15 A. Unità del microcircolo che presenta un'arteriola terminale, i canali di scorrimento (TC) formati da metarteriole, i capillari (C) e la venula collettrice. La figura mostra anche la distribuzione delle cellule muscolari lisce e uno dei siti precapillari in cui è regolata la perfusione del letto capillare. **B.** Anastomosi arterovenosa. Si noti la spessa parete del canale anastomotico, formata da strati di cellule muscolari lisce modificate.

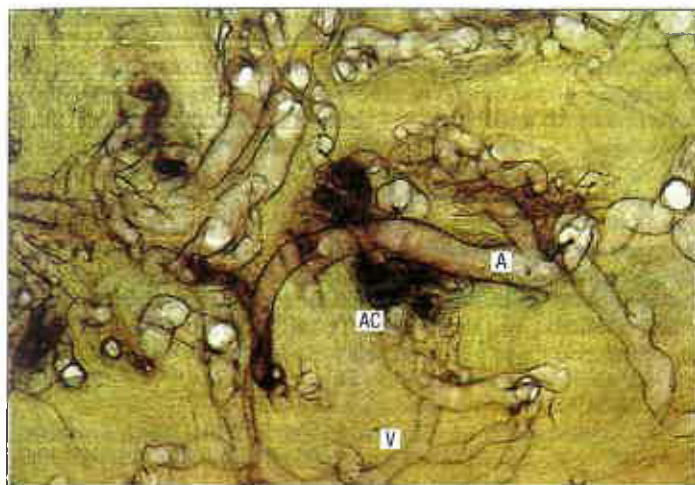


Fig. 6.16 Fotografia digitale di una anastomosi arterovenosa, ottenuta tramite perfusione di colorante in un campione cutaneo a tutto spessore, seguita da svuotamento. I canali anastomotici (AC) intensamente colorati, a pareti spesse e tortuosi, sono in netto contrasto con l'arteria centrale (A) da cui originano e con i canali di efflusso venoso (V) a pareti sottili. (Per gentile concessione del Prof. RT Grant, GKT School of Medicine, London.)

ria uterina e l'arteria ovarica, le arterie gastroepiploiche destra e sinistra, l'arteria ulnare e il ramo palmare superficiale dell'arteria radiale. Una anastomosi per convergenza si realizza invece quando due arterie convergono e si fondono, come avviene quando le arterie vertebrali formano l'arteria basilare, alla base dell'encefalo. Una anastomosi trasversale è il risultato della connessione di due grandi arterie per mezzo di un corto canale arterioso trasversale, ad esempio le anastomosi tra le due arterie cerebrali anteriori, tra l'arteria tibiale posteriore e l'arteria peroniera, e tra l'arteria radiale e l'arteria ulnare a livello del polso.

Concetto di angiosoma e territori vascolari

La vascolarizzazione della cute e dei tessuti sottostanti è stata mappata in studi condotti mediante iniezioni di inchiostro, preparati per erosione, dissezione, mappaggio con perforazione e analisi radiografica bi- o tridimensionale su cadaveri o lembi tissutali isolati previa iniezione di soluzioni all'ossido di piombo.

I risultati di questi diversi studi sono tutti a favore del concetto clinicamente importante di angiosoma, un blocco tridimensionale formato da tessuto vascolarizzato da un'arteria nutritizia, dai suoi rami perforanti e dalle vene loro associate (Taylor e Palmer 1987, Levy et al. 2003, Taylor 2003, Pan e Taylor 2009). Gli angiosomi formano un complesso rompicapo tridimensionale; alcune parti hanno una componente prevalentemente cutanea, mentre altre sono soprattutto muscolari. Ciascuno è formato da arteriosomi e venosomi connessi agli angiosomi vicini da anastomosi sia di calibro opportuno (vere) sia di calibro ridotto (false). Le anastomosi tra angiosomi adiacenti si possono riscontrare nella cute o nel muscolo. Alcuni muscoli sono vascolarizzati da un'unica arteria e dalle vene che la accompagnano, rappresentando quindi un singolo angiosoma, mentre altri muscoli sono vascolarizzati da più di un vaso, pertanto attraversano più angiosomi. Una conoscenza dettagliata dei territori vascolari anatomici e dell'architettura spaziale dell'angiosoma è fondamentale in chirurgia plastica e ricostruttiva per individuare, valutare e rimuovere lembi assiali in base alle connessioni vascolari.

MICROSTRUTTURA DEI VASI EMATICI

Intima

Il rivestimento intinale dei vasi ematici è costituito da endotelio e da una quota variabile, secondo il vaso, di tessuto connettivo subendoteliale.

Endotelio

L'endotelio è un monostrato di cellule piatte e poligonali che si estende in maniera continua sulla superficie luminale dell'intero albero vascolare (si veda Fig. 6.10; Fig. 6.17). La sua struttura varia nelle differenti regioni del letto vascolare.



Fig. 6.17 Microfotografia elettronica a scansione della superficie luminale dell'arteria basilare. Le cellule endoteliali fittamente addensate sono disposte longitudinalmente secondo il decorso del flusso ematico. (Per gentile concessione di Masoud Alian, University College, London.)

L'endotelio è una componente chiave della parete vasale e svolge molte funzioni fisiologiche essenziali. Le cellule endoteliali sono in contatto con la corrente ematica e pertanto influenzano il deflusso del sangue. Esse regolano la diffusione di sostanze e la migrazione di cellule da e verso il sangue circolante. Nell'encefalo, le cellule endoteliali dei piccoli vasi sono responsabili del trasporto attivo di sostanze, come il glucosio, all'interno del parenchima cerebrale. Le cellule endoteliali hanno un ruolo importante nell'emostasi in quanto producono il fattore di von Willebrand che favorisce l'adesione piastrinica (si veda oltre); secernono prostaciclina e trombomodulina che limitano la formazione del coagulo; e inducono la fibrinolisi secernendo attivatore tissutale del plasminogeno. Sono dotate di attività fagocitaria selettiva e possono estrarre diverse sostanze dal sangue. Ad esempio, l'endotelio dei vasi polmonari rimuove dal circolo e inattiva molti polipeptidi, amine biogene, bradichinina, prostaglandine e lipidi, e converte il precursore dell'angiotensina II nella sua forma attiva.

Le cellule endoteliali secernono prostaglandine vasocostrittrici (trombossani) e vasodilatatrici (prostaciclina), ossido nitrico (NO) ed endotelina (un vasocostrittore). Sono sensibili allo stiramento (ad es. all'aumento della pressione) e all'attrito esercitato dal sangue sulle pareti del vaso grazie alla presenza, nella membrana cellulare, di canali ionici sensibili allo stiramento. Le cellule endoteliali sintetizzano componenti della lamina basale. Proliferano per produrre nuove cellule durante l'accrescimento di un vaso, per rimpiazzare cellule endoteliali danneggiate e per dare vita ai cordoni cellulari solidi da cui si sviluppano nuovi vasi sanguigni (angiogenesi). L'angiogenesi, che può essere stimolata dalla produzione a livello endoteliale di fattori di crescita autocrini in risposta all'ipossia locale, è importante nel processo di guarigione delle ferite e nella crescita tumorale. Le cellule endoteliali partecipano anche attivamente ai processi infiammatori e li regolano (Pober e Sessa 2007).

Pur essendo molto sottili, le cellule endoteliali si estendono su una superficie relativamente ampia. Esse sono più spesse in corrispondenza del nucleo, dove raggiungono i 2-3 μm , determinando una lieve protrusione endoluminale (si veda Fig. 6.10). In altre sedi, le cellule endoteliali sono sottili e laminari, raggiungendo sovente uno spessore di 0,2 μm nei capillari. Sono generalmente allungate in direzione del flusso ematico, in particolare nelle arterie (si veda Fig. 6.17).

Eccetto che nei sinusoidi, le cellule endoteliali, in genere, aderiscono tra loro in corrispondenza dei propri margini, per cui non vi sono soluzioni di continuità nel rivestimento del lume vascolare. Le cellule endoteliali aderiscono alle cellule adiacenti attraverso il complesso giunzionale, una superficie di apposizione caratterizzata da *tight junction* e giunzioni aderenti. Esse comunicano tramite *gap junction*, che sono più evidenti nei capillari continui. I contatti cellulari e le *gap junction* mioendoteliali tra le cellule endoteliali e le cellule muscolari lisce

sono comuni in arterie e arteriole a bassa resistenza, dove la separazione tra l'endotelio e la media è ridotta e la lamina elastica interna è molto sottile o assente. Le *gap junction* mioendoteliali hanno un ruolo importante nell'integrazione e nella regolazione della funzione vascolare (Figueroa e Duling 2009).

Le vescicole transcitotiche (pinocitotiche) (si veda Fig. 6.11) si osservano in tutte le cellule endoteliali, ma sono particolarmente numerose nei vasi di scambio; esse comprendono le caveole (si veda Fig. 6.4), tipiche delle cellule muscolari lisce. Trasportano piccole quantità di liquido interstiziale o plasma attraverso il citoplasma endoteliale e pertanto aumentano il volume degli scambi di nutrienti e metaboliti tra questi compartimenti. Di norma, rappresentano l'unica modalità con cui le proteine possono attraversare l'endotelio. Le cellule endoteliali secernono molti fattori, ma non presentano le caratteristiche morfologiche delle cellule secretorie.

I corpi di Wiebel-Palade sono tipici delle cellule endoteliali. Si tratta di vescicole citoplasmatiche allungate, di $0,2 \times 2-3 \mu\text{m}$ di lunghezza, che contengono strutture tubulari separate da spazi regolari e parallele al loro asse maggiore. I corpi di Wiebel-Palade hanno un ruolo sia nell'infiammazione sia nell'emostasi in quanto rappresentano un deposito della molecola di adesione P-selectina (si veda oltre) e del fattore di von Willebrand, che media l'adesione piastrinica alla matrice extracellulare in seguito a un danno vascolare.

Fattore di von Willebrand

Il fattore di von Willebrand (vWF) è una glicoproteina multimerica molto grande formata da almeno 80 monomeri, ciascuno di 250 kDa, responsabile del caratteristico aspetto dei corpi di Wiebel-Palade. La sua funzione è legarsi ad altre proteine e fare da ponte tra esse.

Interazioni cellula endoteliale-leucocita

Normalmente, la superficie luminale delle cellule endoteliali non favorisce l'adesione di leucociti o piastrine. Comunque, nell'uomo, molte funzioni delle cellule endoteliali dei vasi sono dinamiche anziché statiche. Le cellule endoteliali attivate e l'endotelio caratteristico delle venule a endotelio alto (HEV) dei tessuti linfoidi sono siti di adesione leucocitaria e di diapedesi (si veda oltre).

Le HEV (Fig. 6.18) si trovano nei domini T-cellulari, tra i follicoli linfatici o intorno a essi, in tutti gli organi e i tessuti linfoidi secondari, con l'eccezione della milza. Sono venule specializzate di 7-30 μm di diametro, dotate di un notevole rivestimento endoteliale di tipo cubico. La superficie luminale delle HEV ha l'aspetto di un acciottolato. Le cellule endoteliali poggiano su una lamina basale e sono supportate da periciti e da una piccola quantità di tessuto connettivo (Fig. 6.19). Esse sono connesse tramite giunzioni aderenti discontinue in corrispondenza delle loro superfici basali e apicali; le giunzioni sono circumnavigate da linfociti migranti. Dal punto di vista ultrastrutturale,

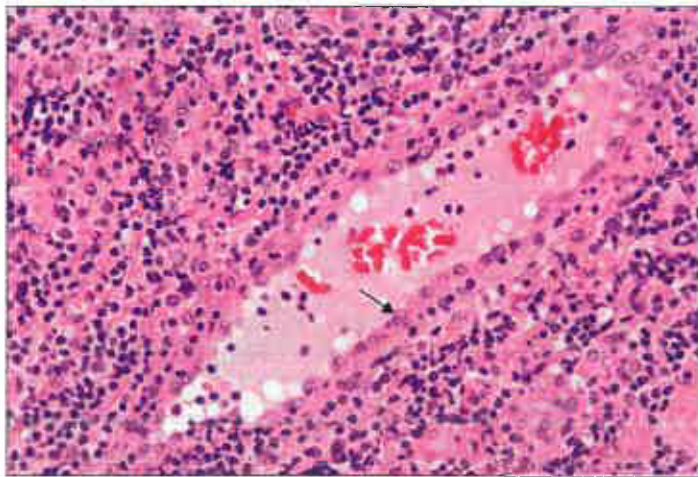


Fig. 6.18 Sezione longitudinale di una venula ad alto endotelio in un linfonodo umano, rivestita da endotelio di aspetto cuboide (freccia). All'interno del lume sono visibili eritrociti e leucociti (prevalentemente linfociti e neutrofili). (Per gentile concessione di Peter Helliwell e del Dr. Joseph Mathew, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK.)

le cellule endoteliali possiedono le caratteristiche di cellule secernenti metabolicamente attive. Presentano grandi nuclei tondeggianti ed eucromatici con uno o due nucleoli, complessi di Golgi ben sviluppati e numerosi mitocondri, ribosomi e vescicole pinocitotiche. Sono inoltre presenti i tipici corpi di Weibel-Palade (si veda sopra).

Sono state identificate molte molecole di adesione che mediano le interazioni tra i leucociti ematici e le HEV o l'endotelio citochina-attivato. Esse possono essere distinte in tre grandi famiglie: selectine, integrine e la superfamiglia genica delle immunoglobuline. Le selectine e le integrine sono espresse sui leucociti e mediano l'adesione delle cellule circolanti all'endotelio, il quale esprime selectine e membri della superfamiglia genica delle immunoglobuline. L'espressione regolata di queste molecole da parte di entrambi i tipi cellulari rappresenta il meccanismo attraverso il quale i leucociti riconoscono la parete vasale (antigeni di localizzazione sui leucociti e addressine vascolari), vi aderiscono e successivamente abbandonano il circolo.

Il primo evento in questa cascata, iniziato dalle L-, P- o E-selectine, è un legame a bassa affinità dei leucociti all'endotelio. Questa adesione, debole e reversibile, consente ai leucociti di rotolare lentamente sulla superficie endoteliale del lume vasale, prendendo e perdendo il contatto, e saggiando in questo modo le superfici delle cellule endoteliali. Il riconoscimento di chemochine (molecole della chemiotassi) presentate dall'endotelio, genera un segnale "interno-esterno" e le integrine sulla superficie dei leucociti assumono una configurazione altamente adesiva in grado di legarsi saldamente ai propri ligandi endoteliali, con conseguente arresto definitivo dei leucociti. Infine, il leucocita migra attraverso la parete vasale (diapedesi), passando tra le cellule endoteliali (migrazione paracellulare) o attraversandole (migrazione transcellulare). Si ritiene che la migrazione transcellulare sia la via preferenziale; vescicole transcitotiche endoteliali (caveole), filamenti intermedi (vimentina) e F-actina sono importanti nella creazione di canali transcellulari transitori attraverso i quali passano i leucociti. Infine i leucociti attraversano la lamina basale e migrano nei tessuti circostanti mediante meccanismi in cui sono coinvolti l'antigene CD31 e le metalloproteinasi della matrice (Vestweber 2007).

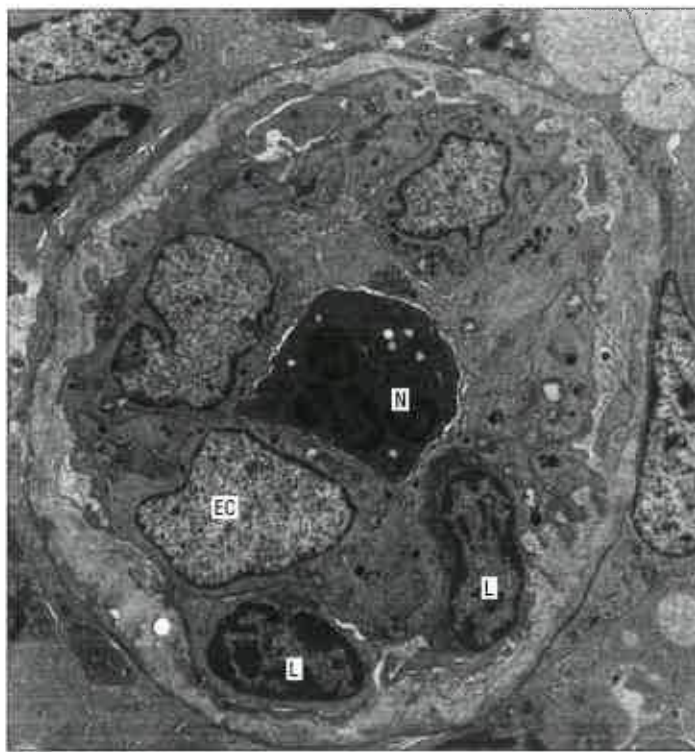


Fig. 6.19 Sezione trasversale di una venula ad alto endotelio della tonsilla palatina umana. Il lume è completamente occupato da un neutrofilo (N). Cellule endoteliali cubiche (EC) rivestono il vaso. Due linfociti (L) con nuclei eterocromatici, possono essere osservati inferiormente mentre transitano nella parete del vaso. (Per gentile concessione del Dr. Marta Perry, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK.)

Molecole di adesione cellulare

Si conoscono tre membri delle proteine di adesione della famiglia delle selectine: L-selectina (conosciuta anche come recettore di localizzazione dei linfociti), E-selectina e P-selectina. La L-selectina viene espressa sulla maggior parte dei leucociti. Le cellule endoteliali delle HEV degli organi linfoidi esprimono il suo specifico ligando oligosaccaridico, sebbene altre molecole, come le mucine, possano rappresentare ligandi alternativi. La L-selectina media la localizzazione dei linfociti, ma promuove anche l'accumulo di neutrofili e monociti nelle sedi dell'infiammazione. La E-selectina è una molecola di adesione inducibile che media l'adesione dei leucociti all'endotelio infiammatorio citochina-attivato ed è espressa solo transitoriamente sull'endotelio. In seguito all'attivazione dell'endotelio, la P-selectina viene rapidamente mobilizzata dai corpi di Weibel-Palade, dove è immagazzinata, verso la superficie endoteliale. I suoi ligandi sono espressi sui neutrofili, piastrine e monociti e, come la E-selectina, promuove l'adesione dei leucociti all'endotelio nei siti di flogosi. La P-selectina viene rapidamente assunta per endocitosi dalle cellule endoteliali e pertanto la sua espressione è breve.

Le integrine sono una grande famiglia di molecole che mediano l'adesione intercellulare e anche le interazioni delle cellule con la matrice extracellulare. Alcuni eterodimeri di β -1 integrine vengono espressi sui linfociti 2-4 settimane dopo la stimolazione antigenica (antigeni molto tardivi, VLA) e si legano alla matrice extracellulare. Inoltre, la VLA-4, presente sui linfociti a riposo (la cui espressione aumenta dopo l'attivazione), sui monociti e sugli eosinofili, si lega alla molecola di adesione delle cellule vascolari-1 (VCAM-1) che rappresenta il ligando sull'endotelio attivato. A differenza delle β -1 integrine, espresse da molte cellule, l'espressione di β -2 integrine è limitata ai globuli bianchi. Anche se le integrine leucitarie non sono costitutivamente in grado di mediare l'adesione, esse diventano altamente adesive dopo l'attivazione cellulare, svolgendo quindi un ruolo chiave negli eventi preposti alla migrazione cellulare. I ligandi endoteliali per le β -2 integrine sono le molecole di adesione intercellulare 1 e 2 (ICAM-1 e ICAM-2), appartenenti alla superfamiglia delle immunoglobuline.

Tre membri della grande superfamiglia delle immunoglobuline sono coinvolti nell'adesione dei leucociti all'endotelio e rappresentano i contorecettori per le integrine sulla membrana della cellula endoteliale. ICAM-1 e ICAM-2 sono espresse costitutivamente, ma sono sovra-regolate dalle citochine infiammatorie. VCAM-1 è assente nell'endotelio a riposo, ma viene indotta da citochine sugli endoteli attivati e promuove l'extravasazione dei linfociti nei siti di infiammazione.

Tessuto connettivo subendoteliale

Il tessuto connettivo subendoteliale, definito anche lamina propria, è uno strato sottile ma variabile. Esso è in gran parte assente nei vasi più piccoli, dove l'endotelio è supportato invece dai periciti (si veda Fig. 6.21). Contiene una tipica matrice extracellulare di collagene, pochi fibroblasti e rare cellule muscolari lisce. Il fattore endoteliale di von Willebrand si concentra in questo strato e prende parte all'emostasi e all'adesione piastrinica quando l'endotelio sovrastante viene danneggiato.

Media

La media è costituita principalmente da strati concentrici di cellule muscolari lisce a disposizione circolare o elicoidale, con una quantità variabile di collagene ed elastina.

Muscolatura liscia

Il muscolo liscio rappresenta il maggiore costituente della media delle arterie (si veda Fig. 6.7) e delle arteriole. Uno strato più sottile di muscolatura liscia si trova anche nelle venule e nelle vene; piccoli segmenti delle vene polmonari prossimi al cuore contengono muscolatura cardiaca striata. La contrazione della muscolatura liscia delle arterie e delle arteriole riduce il calibro del lume vasale, riducendo il flusso ematico attraverso il vaso. Questa funzione raggiunge la massima efficienza nei piccoli vasi di resistenza, dove la parete è più spessa in rapporto al diametro del vaso. L'attivazione della muscolatura liscia aumenta anche la rigidità della parete vasale, riducendo la sua compliance. Nelle arterie ciò interferisce con la propagazione della pulsazione, mentre per le vene si ha un'efficace riduzione della capacità.

Le cellule muscolari lisce sintetizzano e secernono elastina, collagene e altre componenti extracellulari della media che incidono direttamente sulle proprietà meccaniche dei vasi. La muscolatura della media

ha una meccanica complessa. Distensibilità, forza, autosostegno, elasticità, rigidità, costrizione concentrica ecc. sono funzioni tra loro correlate e finemente bilanciate nelle diverse regioni del letto vascolare.

Nelle grosse arterie, dove la pressione del sangue è alta, le cellule muscolari sono più corte (60-200 μ m) e di volume inferiore rispetto a quelle dei muscoli viscerali. Nelle arteriole e nelle vene, le cellule muscolari lisce assomigliano maggiormente a quelle dei visceri. Le cellule sono piene di miofilamenti e di altri elementi del citoscheletro, tra cui i filamenti intermedi. Le cellule muscolari dei vasi contengono filamenti intermedi formati da sola vimentina o da vimentina e desmina, mentre i filamenti intermedi delle cellule muscolari lisce viscerali sono formati esclusivamente da desmina. Le giunzioni intercellulari sono principalmente del tipo finalizzato all'adesione (aderenti), associando le cellule meccanicamente. Le *gap junction* associano le cellule dal punto di vista elettrico e consentono il passaggio di piccole molecole per la trasmissione di segnali. Le giunzioni tra le cellule muscolari e la matrice connettivale sono particolarmente numerose, specialmente nelle arterie.

Le cellule muscolari della media delle arterie possono essere considerate come cellule mesenchimali multifunzionali. In seguito a un danno endoteliale, le cellule muscolari migrano nell'intima e proliferano, formando fasci di cellule orientate longitudinalmente che ricostituiscono lo strato. In alcune condizioni patologiche, le cellule muscolari (e i macrofagi) vanno incontro a degenerazione grassa e partecipano alla formazione delle placche ateromasiche.

Collagene ed elastina

Le componenti della matrice extracellulare (Cap. 2) sono i maggiori costituenti delle pareti vasali; nelle grandi arterie e nelle vene costituiscono più di metà della massa parietale, prevalentemente in forma di collagene ed elastina. Nello spazio interstiziale sono presenti altre componenti fibrose, come la fibronectina, insieme ai proteoglicani e ai glicosaminoglicani amorfi.

L'elastina si trova in tutte le arterie e le vene ed è particolarmente abbondante nelle arterie elastiche (si veda Fig. 6.6). Le singole fibre elastiche (0,1-1,0 μ m di diametro) si anastomizzano tra loro formando strutture reticolari, che si estendono prevalentemente in direzione circonferenziale. Una fusione più estesa porta alla formazione di lamelle di materiale elastico che, sebbene in genere perforate e pertanto incomplete, separano gli strati delle cellule muscolari. La lamina elastica interna è una lamella elastica considerevole nelle arterie, situata tra l'intima e la media, che consente al vaso di ritirarsi dopo la distensione. Quando la pressione endoluminale scende sotto i limiti fisiologici (*post mortem*), essa risulta compressa e si ritira in una forma regolarmente ondulata (Fig. 6.20; si vedano anche Figg. 6.7 e 6.10), riducendo il lume senza obliterarlo; il profilo dell'arteria rimane circolare. Alcune fenestrazioni nella lamina elastica, che possono essere anche fessure a tutto spessore,

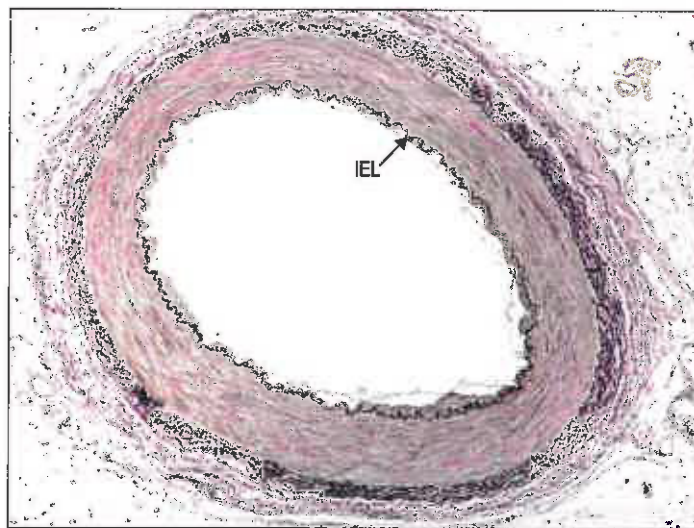


Fig. 6.20 Parete di un'arteria muscolare umana, colorata per evidenziare l'elastina (nero), che mostra la lamina elastica interna (IEL). Alcune sottili lamelle elastiche incomplete sono disperse tra le cellule muscolari lisce della tonaca media. L'endotelio è parzialmente staccato in questo campione autotopico. Colorazione di van Gieson.

consentono a vari materiali di diffondere tra l'intima e la media. Una lamina elastica esterna, simile per aspetto, ma molto meno sviluppata e compatta rispetto a quella interna, si trova sulla superficie esterna della tonaca media al suo confine con l'avventizia (si veda Fig. 6.7). Queste due lamine sono meno evidenti nelle arterie elastiche, dove le fibre elastiche occupano gran parte della media (si veda Fig. 6.6).

Le fibrille collagene si ritrovano in tutti e tre gli strati vasali. Il collagene di tipo III (reticolina) riempie gran parte dello spazio interstiziale tra le cellule muscolari della media e si ritrova anche nell'intima. Il collagene è abbondante nell'avventizia, dove le fibre collagene di tipo I formano grandi fasci che aumentano progressivamente di dimensioni dalla giunzione con la media fino al limite esterno della parete vasale. Nelle vene, il collagene rappresenta la principale componente della parete vasale, costituendo più di metà della sua massa.

In generale, il collagene e le fibre elastiche della media decorrono paralleli (o con una lieve angolazione) agli assi maggiori delle cellule muscolari e sono quindi orientati prevalentemente in senso circolare. Al contrario, la disposizione preminente delle fibre collagene nell'avventizia è longitudinale. Questa disposizione limita i cambiamenti di lunghezza dei grandi vasi sotto pressione, ad esempio nelle grandi arterie nelle quali la distensione radiale sotto l'effetto della pulsazione eccede notevolmente la distensione longitudinale. Pertanto, la guaina esterna di collagene di tipo I dell'avventizia ha un ruolo di supporto strutturale. Il reticolo di collagene di tipo III della tonaca media, più delicato, rappresenta una struttura per l'adesione delle cellule muscolari e il suo ruolo è di trasmettere la forza per tutta la circonferenza del vaso. In un vaso disteso, le fibre elastiche accumulano energia e, con il successivo ritorno elastico, ripristinano la lunghezza e il calibro a riposo.

Il materiale extracellulare della media, inclusi collagene ed elastina, viene prodotto dalle cellule muscolari. Il suo ricambio è lento in confronto con quello di altri tessuti. Nell'avventizia, il collagene è sintetizzato e secreto dai fibroblasti, come in altri tessuti connettivi. Durante lo sviluppo postnatale, con l'aumento del diametro vasale e dello spessore della parete, aumenta anche il contenuto di collagene ed elastina. I successivi cambiamenti nella struttura del vaso, osservati con l'età, includono un aumento del rapporto collagene-elastina, con una riduzione dell'elasticità del vaso.

Avventizia

L'avventizia è costituita da tessuto connettivo ordinario, in cui lo spessore e la densità dei fasci di fibre collagene sono variabili.

Vasa vasorum

Nei vasi di minori dimensioni, il nutrimento della parete vascolare avviene per diffusione dal sangue che circola nei vasi stessi. Lo spessore della parete in corrispondenza del quale la semplice diffusione dal lume diventa insufficiente è di 1 mm. I grandi vasi hanno un proprio apporto vascolare all'interno dell'avventizia (si veda Fig. 6.8), sotto forma di una rete di piccoli vasi, i *vasa vasorum*. Questi originano da rami periferici del vaso che riforniscono e si aggettano in esso. Si ramificano nell'avventizia e, nelle arterie più grandi, penetrano nella porzione più esterna della media. I *vasa vasorum* dell'arteria polmonare originano da arterie sistemiche adiacenti. Anche le vene di calibro maggiore sono vascolarizzate da *vasa vasorum*, ma in questo caso essi possono penetrare più in profondità nella parete, forse a causa della minore tensione di ossigeno.

Nervi vasorum

I vasi ematici sono innervati da fibre autonome efferenti che regolano lo stato della contrazione della muscolatura liscia (tono muscolare) e, pertanto, il diametro dei vasi, soprattutto nelle arterie di resistenza e nelle arteriole. Nervi perivascolari si diramano e si anastomizzano all'interno dell'avventizia di un'arteria, formando un reticolo interno a essa. Talora, in alcune grandi arterie di tipo muscolare, i nervi si trovano all'interno degli strati più esterni della media.

I *nervi vasorum* sono piccoli fasci di assoni, quasi invariabilmente amielinici e tipicamente caratterizzati da varicosità. La maggior parte è rappresentata da assoni postgangliari derivanti da neuroni di gangli simpatici. La densità dell'innervazione varia nei diversi vasi e nelle diverse sedi anatomiche; in genere essa è minore nelle vene e nei vasi linfatici maggiori. Le grandi vene con uno strato muscolare evidente, come la vena portale epatica, sono molto innervate. Alcuni vasi dell'encefalo possono essere innervati da neuroni cerebrali intrinseci, anche se

il controllo neurale dei vasi encefalici è di minore importanza rispetto al controllo metabolico e all'autoregolazione (risposta locale a uno stimolo da stiramento).

Il controllo del muscolo liscio vascolare è complesso. Le fibre adrenergiche vasocostrittrici rilasciano noradrenalina (norepinefrina) che agisce sui recettori α -adrenergici della membrana della cellula muscolare. Inoltre, gli ormoni circolanti e i fattori rilasciati dalle cellule endoteliali, come l'ossido nitrico e le endoteline, esercitano un potente effetto sulle cellule muscolari. I neurotrasmettitori raggiungono il muscolo dalla superficie avventiziale della media, mentre i fattori ormonali ed endoteliali diffondono dalla superficie intima. In alcuni tessuti, le fibre autonome colinergiche inibiscono la contrazione del muscolo liscio e inducono vasodilatazione. La muscolatura liscia vascolare presenta un'attività endogena (miogena) in risposta allo stiramento e all'attrito del sangue sulle pareti vasali.

Nella maggior parte dei casi, le arterie sono accompagnate da nervi che decorrono parallelamente a esse verso gli organi periferici che vascolarizzano. Questi nervi paravascolari sono tuttavia piuttosto indipendenti e non innervano i vasi cui si accompagnano.

Periciti

I periciti si riscontrano sulla superficie esterna dei capillari e delle venule più piccole (venule postcapillari), dove l'avventizia non è presente e non ci sono cellule muscolari. Sono cellule allungate, i cui lunghi processi citoplasmatici si avvolgono intorno all'endotelio. I periciti sono disseminati in uno strato discontinuo intorno alla circonferenza esterna dei capillari. Essi, generalmente, sono assenti nei capillari fenestrati, ma formano uno strato più continuo intorno alle venule postcapillari (Fig. 6.21). Sono gradualmente rimpiazzati da cellule muscolari lisce quando i vasi confluiscono e aumentano di diametro.

I periciti sono circondati da una propria lamina basale, che si fonde in alcuni punti con quella dell'endotelio. La maggior parte dei periciti mostra aree di stretta apposizione alle cellule endoteliali, formando occasionalmente giunzioni aderenti nei punti in cui le lamine basali sono assenti. Il citoplasma dei periciti contiene actina, tropomiosina e desmina, e ciò suggerisce che queste cellule sono dotate di attività contrattile. Esse, inoltre, dimostrano di avere le potenzialità di cellule staminali mesenchimali e prendono parte ai processi di riparazione proliferando e generando nuovi vasi ematici e cellule connettivali. I periciti, o cellule strettamente correlate, possono dare origine ai miofibroblasti che contribuiscono alla fibrosi nei processi patologici (si veda Duffield 2012).

Vasi cerebrali

I rami principali delle arterie cerebrali che decorrono nello spazio subaracnoideo sulla superficie dell'encefalo possiedono un sottile rivestimento esterno di cellule meningee, generalmente in un unico strato,

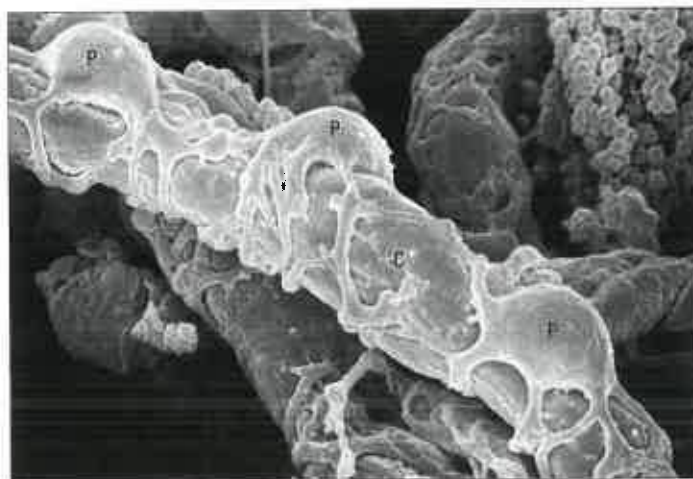


Fig. 6.21 Microfotografia elettronica a scansione di un capillare (C) e dei periciti (P) di supporto alla parete vasale. (Per gentile concessione di T. Fujiwara e Y. Uehara, Department of Anatomy, Ehime University School of Medicine, Japan.)

interconnesse da desmosomi e *gap junction*. Queste arterie hanno una media composta da muscolo liscio e una lamina elastica distinta. Le vene sulla superficie dell'encefalo hanno pareti molto sottili e gli strati di muscolo liscio della parete sono spesso discontinui. Esternamente sono rivestite da un monostrato di cellule meningehe.

Quando le arterie entrano nello spazio sottopiale e penetrano nell'encefalo, perdono le proprie lamine elastiche; di conseguenza, la corteccia cerebrale e la sostanza bianca contengono solo arteriole, venule e capillari. Fanno eccezione i grandi vasi perforanti nei nuclei della base, dove molte arterie mantengono le lamine elastiche e una spessa media composta da muscolo liscio. Intorno a queste grandi arterie si formano, negli anziani, ampi spazi perivascolari. Le arteriole e le venule della corteccia e della sostanza bianca possono essere distinte le une dalle altre in quanto le arteriole sono circondate da un rivestimento di muscolo liscio, mentre le vene e le venule hanno un lume più ampio e pareti più sottili.

I capillari cerebrali rappresentano la sede della barriera ematoencefalica. Essi sono rivestiti da cellule endoteliali, unite per mezzo di *tight junction*. Il citoplasma delle cellule endoteliali contiene poche vescicole pinocitotiche. Le cellule sono circondate da una lamina basale (si veda Fig. 3.11); nei punti di contatto con gli astrociti perivascolari, la lamina basale presente è formata dalla fusione delle lamine basali endoteliale e gliale. Intorno ai capillari si riscontrano periciti completamente circondati da una lamina basale. I macrofagi perivascolari aderiscono alle pareti esterne dei capillari e ad altri vasi; si distinguono fenotipicamente dalla microglia parenchimale, che origina a sua volta dai monociti. Un sottile strato di cellule meningehe derivate dalla pia madre circonda le arteriole, ma scompare a livello dei capillari. Per ulteriori approfondimenti sui vasi cerebrali, si veda il Capitolo 11.

VASI LINFATICI

I capillari linfatici formano plessi a maglie larghe nella matrice extracellulare di quasi tutti i tessuti. Iniziano come dilatazioni tubolari a fondo cieco, con diametri maggiori e sezioni trasversali meno regolari rispetto ai capillari ematici. La lamina basale è incompleta o assente e mancano i periciti associati. I vasi linfatici, più piccoli, sono rivestiti da cellule endoteliali che presentano numerose vescicole transcitotiche nel loro citoplasma, risultando pertanto simili ai capillari ematici. Comunque, diversamente dai capillari, il loro endotelio, in generale, è abbastanza permeabile a molte molecole di maggiori dimensioni: i vasi linfatici sono facilmente permeabili alle proteine colloidali e a materiale particolato come detriti cellulari e microrganismi, nonché alle cellule. La permeabilità è facilitata dagli spazi esistenti tra le cellule endoteliali, sprovviste di *tight junction* (endotelio discontinuo), e dalla pinocitosi. Il sistema linfatico rappresenta un'importante via di trasporto per i leucociti e per le difese nei confronti delle infezioni (si veda Saharinen et al. 2004).

La linfa si forma dal liquido interstiziale, che deriva a sua volta dal plasma attraverso la filtrazione nel microcircolo. La maggior parte del liquido filtrato è riassorbita nel tempo che il sangue lascia le venule, ma circa il 15%, ovvero 8 l/die, entra nei linfatici. I vasi linfatici raccolgono questo liquido in eccesso, per diffusione passiva e per effetto delle pressioni negative transitorie nei loro lumi; queste si instaurano intrinsecamente, per l'attività contrattile della muscolatura liscia nelle pareti dei vasi linfatici più ampi, ed estrinsecamente, per la compressione dei vasi linfatici in seguito alla contrazione dei muscoli o alla pulsazione delle arterie adiacenti. Il flusso della linfa si mantiene unidirezionale per la presenza di valvole nei vasi di calibro maggiore (Fig. 6.22). I capillari linfatici sono protetti dal collassamento grazie a filamenti di ancoraggio che legano le loro pareti alle strutture connettivali circostanti, esercitando una trazione radiale.

Nella maggior parte dei tessuti, la linfa è trasparente e incolore; nei capillari linfatici essa ha una composizione identica a quella del liquido interstiziale. La linfa proveniente dall'intestino tenue è invece densa e lattiginosa, per la presenza di goccioline lipidiche (chilomicroni) derivate dal grasso assorbito dall'epitelio della mucosa. I vasi linfatici terminali della mucosa dell'intestino tenue sono conosciuti come vasi chiliferi e la loro linfa è chiamata chilo. I capillari linfatici non sono ubiquitari: essi sono assenti nella cornea, nella cartilagine, nel timo, nel sistema nervoso centrale (vasi linfatici sono stati scoperti nel cervello, pubblicato online su *Nature* il 1° giugno 2015) e periferico e nel midollo osseo, e sono scarsamente presenti nell'endomysio dei muscoli scheletrici.

I capillari linfatici confluiscono formando vasi di maggiore calibro che si immettono nei linfonodi locali. Tipicamente, la linfa passa attraverso una serie di linfonodi prima di raggiungere un dotto collettore principale. Vi sono eccezioni a questa regola: i vasi linfatici della tiroide e dell'esofago, nonché dei legamenti coronario e triangolare del fegato drenano tutti direttamente nel dotto toracico senza passare per i linfonodi. Nei vasi linfatici di calibro maggiore, un sottile rivestimento connettivale esterno sostiene l'endotelio. I vasi linfatici più grandi (200 μ m) presentano tre strati, come le piccole vene, ma il loro lume è considerevolmente più ampio rispetto alle vene di simile spessore parietale. La tonaca media contiene cellule muscolari lisce a orientamento prevalentemente circolare. Le fibre elastiche sono sparse nell'intima, ma formano una lamina elastica esterna a livello avventiziale.

Un'altra differenza tra i grandi vasi linfatici e le piccole vene è che i primi possiedono un numero molto maggiore di valvole (Fig. 6.22). Le valvole sono semilunari, generalmente appaiate e formate da un'estensione dell'intima. I loro margini liberi puntano in direzione della corrente e i segmenti a valle del flusso si espandono formando seni, i quali conferiscono ai vasi distesi un aspetto moniliforme. Le valvole sono importanti perché impediscono il reflusso della linfa.

I vasi linfatici profondi si accompagnano solitamente alle arterie o alle vene, e quasi tutti raggiungono il dotto toracico o il dotto linfatico destro, che in genere si svuotano nelle vene brachiocefaliche, rispettivamente di sinistra o di destra, alla radice del collo.

Il dotto toracico è strutturalmente simile alle vene di medio calibro, ma il muscolo liscio della sua tonaca media è maggiormente sviluppato. La maggior parte dei vasi linfatici si anastomizza liberamente. I vasi di maggior calibro hanno il loro plesso di *vasa vasorum* e fibre nervose associate. Quando le loro pareti vanno incontro a un'infezione acuta (linfangite), questo plesso vascolare diviene congesto e i vasi superficiali divengono evidenti come linee arrossate visibili attraverso la cute e soffici al tatto.

I vasi linfatici si riparano facilmente. Dopo un danno, si formano prontamente nuovi vasi, originando come gemmazioni cellulari solide provenienti dalle cellule endoteliali dei vasi linfatici superstiti che, in seguito, si canalizzano.

Linfedema

Il drenaggio linfatico insufficiente determina l'accumulo di liquidi nei tessuti (edema) e il rigonfiamento, tipicamente agli arti.

MUSCOLO CARDIACO

Nel muscolo cardiaco, come nel muscolo scheletrico, le proteine contrattili sono organizzate dal punto di vista strutturale in sarcomeri che sono regolarmente allineati lungo le fibre, producendo una fine striatura trasversale visibile al microscopio ottico. Entrambi i tipi di muscolo

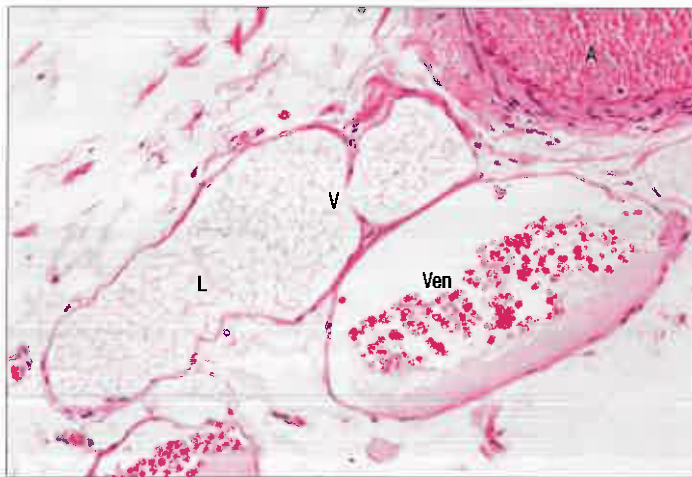


Fig. 6.22 Valvola (V) di un vaso linfatico (L) insieme a una piccola venula (Ven) e a un'arteriola (A) nel tessuto connettivo umano. (Per gentile concessione di Peter Helliwell e del Dr. Joseph Mathew, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK.)

MUSCOLO LISCIO E SISTEMI CARDIOVASCOLARE E LINFATICO

contengono le stesse proteine contrattili (sebbene, in genere, isoforme diverse), assemblate in modo analogo. Le basi molecolari della contrazione sono le stesse, ma non la sua regolazione. L'aumento del calcio citoplasmatico stimola la contrazione, che corrisponde alla sistole cardiaca e alla fase di pompaggio del ciclo cardiaco. La riduzione del calcio nel citoplasma determina il rilasciamento, che corrisponde alla diastole e al riempimento del cuore. Nonostante le analogie, vi sono importanti differenze funzionali, morfologiche e nello sviluppo, tra il muscolo cardiaco e il muscolo scheletrico.

STRUTTURA MICROSCOPICA DEL MUSCOLO CARDIACO

Il miocardio, la componente muscolare del cuore, ne rappresenta il maggiore costituente tissutale. Consiste principalmente di cellule muscolari cardiache che, in un adulto normale, sono lunghe all'incirca 120 μm e hanno un diametro di 20-30 μm . Ciascuna cellula possiede uno o due grandi nuclei che occupano la porzione centrale della cellula, mentre il muscolo scheletrico possiede numerosi nuclei, posizionati perifericamente. Le cellule presentano estremità ramificate e le ramificazioni di cellule adiacenti sono così strettamente associate che l'aspetto al microscopio ottico è quello di una rete di fibre che si ramificano e anastomizzano (Fig. 6.23). Le cellule sono connesse tra loro tramite elaborati complessi giunzionali, i dischi intercalari (Fig. 6.24; si vedano Figg 6.23 e 6.26).

Tra le fibre muscolari cardiache si trova un fine tessuto connettivo fibrocollagenoso. Questo, sebbene equivalga all'endomysio del muscolo scheletrico, è organizzato in modo meno regolare a causa della complessa architettura tridimensionale imposta dalle cellule cardiache che si ramificano. Numerosi capillari e alcune fibre nervose si trovano all'interno di questo strato. Un tessuto connettivo più grossolano, equivalente al perimysio del muscolo scheletrico, separa i fasci di fibre miocardiche, ed è particolarmente ben sviluppato in corrispondenza di densi ammassi di tessuto connettivo fibroso che formano l'impalcatura "scheletrica" del cuore. I ventricoli del cuore sono formati da strati di fibre a spirale che decorrono in differenti direzioni. Di conseguenza, le sezioni del muscolo ventricolare osservate al microscopio contengono inevitabilmente i profili di cellule tagliate secondo varie direzioni. Una disposizione lineare delle fibre muscolari cardiache si trova solo nei muscoli papillari e nelle trabecole carnee.

Microfotografie elettroniche di cellule muscolari cardiache in sezione longitudinale mostrano che le miofibrille si separano prima di passare intorno al nucleo, delimitando un'area citoplasmatica che è occu-

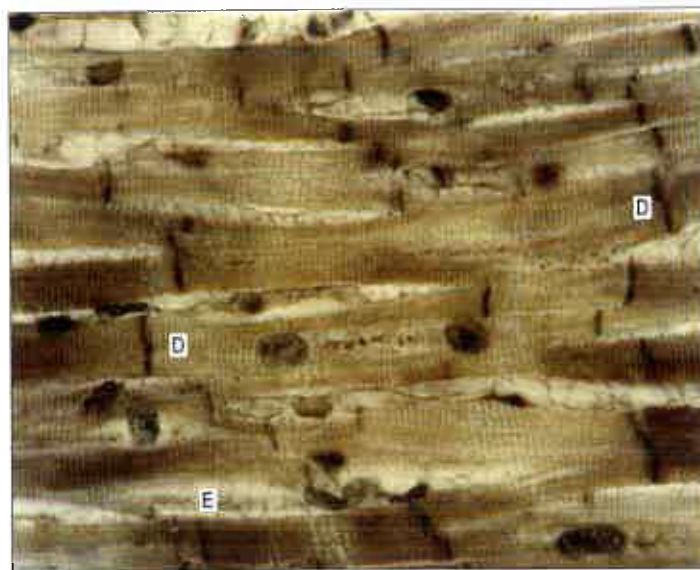


Fig. 6.23 Fibre muscolari cardiache (cuore umano), sezionate longitudinalmente. Si vedono chiaramente ramificazioni cellulari e sottili striature trasversali a indicare l'organizzazione intracellulare dei sarcomeri. Le linee scure trasversali sono dischi intercalari (D). L'endomysio (E) contiene fibroblasti e nuclei di cellule endoteliali.

pata da organelli come il reticolo sarcoplasmatico, il complesso di Golgi e i mitocondri nonché da goccioline lipidiche e glicogeno (Fig. 6.25). Al microscopio ottico, queste zone appaiono nelle sezioni longitudinali come aree non colorate ai poli di ciascun nucleo. Spesso, esse contengono granuli di lipofusina che si accumulano in soggetti di età superiore a 10 anni; il pigmento bruno-rossastro può essere visibile anche nelle sezioni longitudinali non colorate.

Le striature trasversali del muscolo cardiaco sono meno evidenti di quelle del muscolo scheletrico. Ciò è dovuto al fatto che l'apparato contrattile del muscolo cardiaco si sviluppa all'interno di un sarcoplasma ricco di mitocondri. Le miofibrille sono anche meno ben delinate nel muscolo cardiaco; nelle sezioni trasversali esse spesso si fondono in una schiera continua di miofilamenti, delimitata in modo irregolare da mitocondri ed elementi longitudinali del reticolo sarcoplasmatico. I grandi mitocondri, con le loro creste strettamente ravvicinate, testimoniano l'intenso metabolismo ossidativo del tessuto cardiaco. Nel muscolo cardiaco, la quota di volume cellulare occupata dai mitocondri (approssimativamente il 35%) è maggiore anche rispetto alle fibre muscolari scheletriche lente. L'elevata richiesta di ossigeno è testimoniata anche dalle alte concentrazioni di mioglobina e dalla rete eccezionalmente ricca di capillari intorno alle fibre.

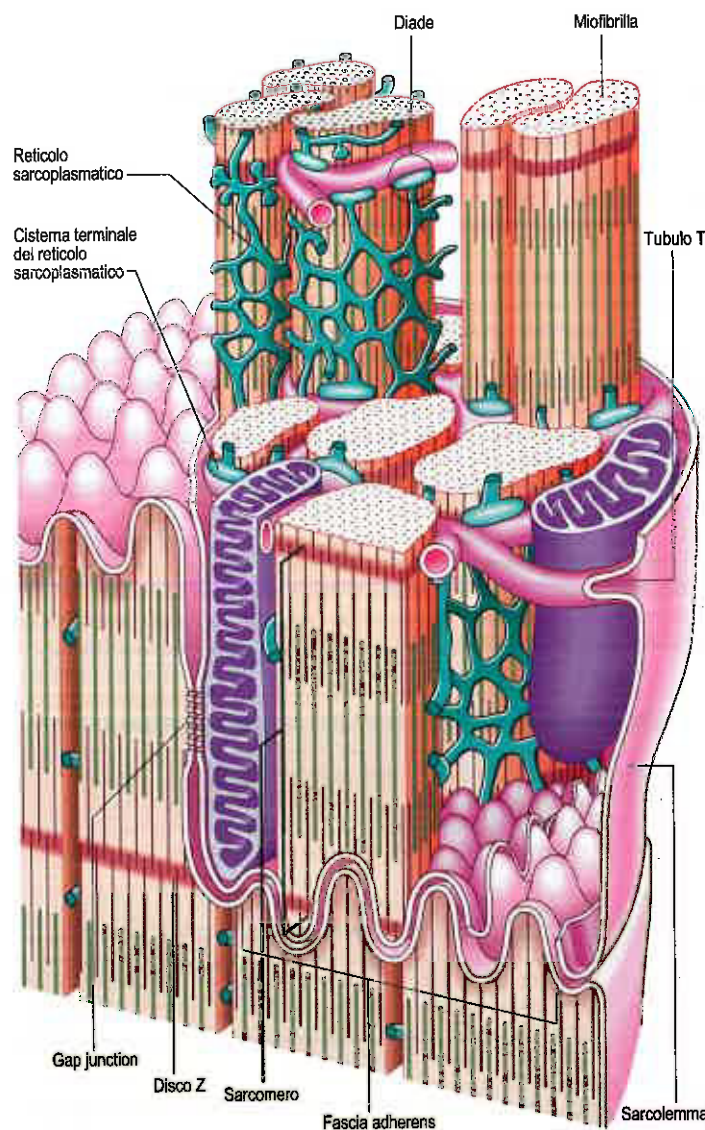


Fig. 6.24 Ricostruzione tridimensionale di cellule muscolari cardiache nella regione di un disco intercalare, un complesso giunzionale che lega cellule adiacenti. Le porzioni trasversali interdigitate dei dischi intercalari formano una fascia adherens, con numerosi desmosomi. Gap junction si trovano nelle porzioni longitudinali del disco. È visibile anche l'organizzazione dei tubuli T e del reticolo sarcoplasmatico.



Fig. 6.25 Microfotografia elettronica a piccolo ingrandimento di muscolo cardiaco in sezione longitudinale, che mostra anche la zona perinucleare di una delle fibre. Si notino i grandi e numerosi mitocondri (M) tra le miofibrille (My), e un disco intercalare (cerchiato). (Per gentile concessione del Prof. Brenda Russell, Department of Physiology and Biophysics, University of Illinois, Chicago.)

La forza di contrazione viene trasferita dalle estremità delle cellule muscolari cardiache tramite la forza giunzionale fornita dai dischi intercalari. Come avviene nel muscolo scheletrico, la forza viene trasmessa anche lateralmente al sarcolemma e alla matrice extracellulare attraverso elementi contenenti vincolina che fanno da ponte tra i dischi Z delle miofibrille periferiche e la membrana plasmatica. Le proteine leganti l'actina, spectrina e distrofina, sono componenti importanti del citoscheletro delle cellule muscolari cardiache che si associano in modo indipendente al sarcolemma per fornire sostegno meccanico. Entrambi i complessi proteici rappresentano componenti del costame (Peter et al. 2011; Samarel 2005), che, oltre a trasmettere forza dai sarcomeri al sarcolemma e alla matrice extracellulare, è fondamentale per la trasmissione dei segnali generata meccanicamente.

Le cellule muscolari atriali sono più piccole delle cellule ventricolari. Il citoplasma intorno ai complessi di Golgi, ai poli nucleari, presenta granuli densi delimitati da membrana che contengono il precursore del fattore natriuretico atriale. Questo ormone determina la perdita di sodio e acqua a livello renale, riducendo la volemia e pertanto abbassando la pressione del sangue. Viene rilasciato in circolo in risposta allo stiramento della parete atriale. Il peptide natriuretico atriale e l'aldosterone hanno effetti antagonisti sul riassorbimento renale del sodio e dell'acqua, tramite meccanismi indipendenti.

Il sarcolemma delle cellule muscolari cardiache ventricolari si invagina formando tubuli T dotati di un lume più ampio di quelli del muscolo scheletrico; nelle cellule muscolari atriali i tubuli T sono invece scarsi o del tutto assenti. A differenza del muscolo scheletrico, la maggior parte dei tubuli T penetra nel sarcoplasma al livello dei dischi Z (si veda Fig. 6.24). I tubuli T sono a intervalli interconnessi con branche longitudinali e formano un complesso reticolo. Svolgono probabilmente una funzione simile sia nel muscolo cardiaco sia nel muscolo scheletrico, cioè trasportano l'onda di depolarizzazione all'interno delle cellule.

Il reticolo sarcoplasmatico è un plesso tubulare di membrane che circonda e definisce, a volte in maniera incompleta, i contorni delle singole miofibrille. Il suo ruolo principale, come nel muscolo scheletrico, è l'accumulo, il rilascio e la ricaptazione degli ioni calcio. La calsequestrina, una proteina legante il calcio, consente la conservazione di grandi quantità di calcio nel reticolo sarcoplasmatico e modula l'attivi-

tà dei canali per il rilascio (recettori della rianodina) (Györke e Terentev 2008). Il reticolo sarcoplasmatico è separato dai tubuli T tramite uno spazio di 15 nm determinato da strutture dette processi giunzionali, ritenute componenti citoplasmatiche dei canali per il rilascio del calcio; processi analoghi si ritrovano nel muscolo scheletrico sulla superficie giunzionale delle cisterne terminali. Il reticolo sarcoplasmatico che reca processi giunzionali è detto reticolo sarcoplasmatico giunzionale per distinguerlo dal reticolo sarcoplasmatico libero, che forma una rete longitudinale. Il reticolo sarcoplasmatico giunzionale prende contatto sia con i tubuli T sia con il sarcolemma (di cui i tubuli T rappresentano un'estensione). Il reticolo sarcoplasmatico forma piccole estensioni globulari (reticolo sarcoplasmatico corbulare) in prossimità dei dischi Z, che tuttavia non sono in rapporto diretto con i tubuli T e il sarcolemma. Poiché le giunzioni tra i tubuli T e il reticolo sarcoplasmatico coinvolgono generalmente un solo elemento per ciascun tipo di struttura, i profili corrispondenti nelle microfotografie elettroniche sono definiti diadi, e non triadi come nel muscolo scheletrico.

Dischi intercalari

I dischi intercalari sono complessi giunzionali caratteristici dei miociti cardiaci. Al microscopio ottico appaiono come linee trasversali che attraversano tratti delle cellule cardiache (si veda Fig. 6.23). Possono decorrere irregolarmente all'interno o tra tratti adiacenti, e possono sembrare assumere una nuova posizione quando si modifica il piano focale. Dal punto di vista ultrastrutturale, appaiono dotati di porzioni trasversali e laterali (si veda Fig. 6.24; Fig. 6.26). Le porzioni trasversali si trovano laddove le miofibrille raggiungono l'estremità cellulare, e ciascuna prende il posto dell'ultimo disco Z. A questo punto, i filamenti di actina del sarcomero terminale si inseriscono in una densa matrice sottosarcolemmale che li ancora, insieme ad altri elementi citoplasmatici come filamenti intermedi, alla membrana plasmatica. Lungo ciascuna porzione trasversale si trovano a intervalli desmosomi sporgenti, spesso con una linea densa nello spazio intercellulare. La regione giunzionale è omologa, e probabilmente simile per composizione, alla struttura presente sulla faccia citoplasmatica della giunzione miotendinea, ed è un tipo di giunzione a *fascia adherens*. Essa garantisce una forte adesione tra le cellule e una via di trasmissione della forza contrattile da una cellula a quella vicina.

Le porzioni laterali di un disco intercalare decorrono parallelamente ai miofilamenti e all'asse longitudinale della cellula, per un tratto corrispondente a uno o due sarcomeri, prima di deviare ancora a formare

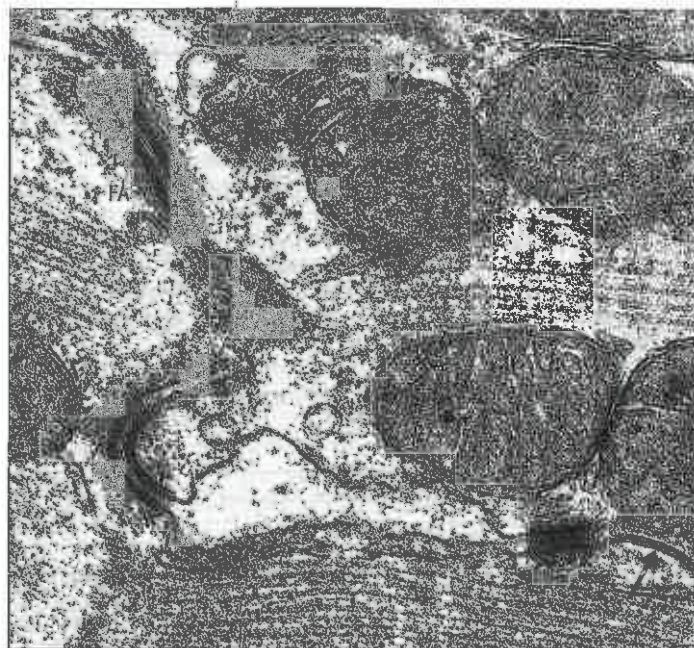


Fig. 6.26 Un disco intercalare nel muscolo cardiaco, con molte aree corrispondenti a una *fascia adherens* (FA) elettrondensa e a una *gap junction* (freccia). (Per gentile concessione del Prof. Brenda Russell, Department of Physiology and Biophysics, University of Illinois, Chicago.)

MUSCOLO LISCIO E SISTEMI CARDIOVASCOLARE E LINFATICO

un'altra porzione trasversale. Pertanto, da esse dipende la progressione graduale dei dischi intercalari, che si osserva al microscopio. Le porzioni laterali contengono *gap junction* tra cellule adiacenti (si veda Fig. 6.26), che rappresentano un collegamento elettrico e quindi consentono il passaggio di correnti da una cellula a quella successiva, generando rapidamente eccitazione e contrazione lungo i segmenti ramificati delle cellule interconnesse. Quindi, l'attività delle singole cellule del cuore è coordinata come se esse funzionassero nell'ambito di un sincizio cellulare.

Isoforme cardiache delle proteine contrattili

Come per il muscolo scheletrico, le proteine contrattili del muscolo cardiaco esistono in un certo numero di forme stadio- e tessuto-specifiche.

Endocardio

L'intera superficie interna del cuore è ricoperta da un sottile strato cellulare che forma l'endocardio e che separa il miocardio dal sangue. Queste cellule sono molto simili alle cellule endoteliali che rivestono i vasi ematici, con analogie nell'attività biologica e per quanto riguarda l'origine embrionale. Attualmente si ritiene che esse abbiano un ruolo importante nella trasmissione dei segnali per la funzionalità del muscolo cardiaco (si veda Brutsaert 2003).

NEUROVASCULARIZZAZIONE DEL MIOCARDIO

Vascularizzazione

L'attività del cuore è equivalente a un consumo energetico costante di potenza pari a 1,3 watt in condizioni basali, e aumenta fino a 3 watt o anche di più durante l'esercizio fisico. Le cellule muscolari cardiache contengono glicogeno, che rappresenta una riserva durante i picchi di attività, ma la maggior parte del loro fabbisogno energetico è continua ed è soddisfatta solo attraverso un intenso metabolismo ossidativo, come risulta evidente dalla grande percentuale del volume cellulare occupato dai mitocondri. Questo metabolismo deve essere supportato da una ricca vascularizzazione. Il miocardio ha un tasso di perfusione molto alto, pari a 0,5 mL/min per un grammo di tessuto (cinque volte quello del fegato e quindici volte quello del muscolo scheletrico a riposo). Nessuna cellula muscolare cardiaca dista più di 8 µm dal suo capillare, e i canali vascolari occupano una grande porzione dello spazio interstiziale totale. Il muscolo cardiaco è vascularizzato dai vasi coronari. Anche se vi sono alcune varianti nella distribuzione dettagliata dei rami arteriosi, il ventricolo sinistro, che ha un carico di lavoro più alto, riceve il più alto flusso ematico arterioso. I rami coronari decorrono nel miocardio lungo aggregati grossolani di tessuto connettivo e si ramificano estesamente nell'endomisio, creando un ricco plesso di vasi che si anastomizzano. Diversamente dal muscolo scheletrico, questo plesso include insieme ai capillari sanguigni anche vasi linfatici.

L'elevata richiesta di ossigeno del miocardio lo rende vulnerabile al danno ischemico causato da ateromi o da emboli nelle arterie coronarie. Questa vulnerabilità è accentuata nel ventricolo sinistro in quanto le arterie coronarie che vi decorrono risultano compresse in seguito alla contrazione del miocardio, limitando la perfusione in sistole. Anastomosi arteriose, spesso di diametro superiore ai 100 µm, si trovano in tutte le regioni del cuore e la loro presenza è un fattore importante nel determinare se possa svilupparsi un'adeguata circolazione collaterale in seguito a un'occlusione coronarica.

Innervazione

Sebbene i sistemi cardiaci che generano e conducono gli impulsi stabiliscano un ritmo endogeno, la velocità e la forza della contrazione sono sotto l'influenza neurale. Entrambe le componenti del sistema nervoso autonomo inviano al cuore fibre postgangliari amieliniche. Anche se è derivata bilateralmente, l'innervazione cardiaca è funzionalmente asimmetrica. L'attivazione del ganglio stellato sinistro (simpatico) ha uno scarso effetto sulla frequenza cardiaca, ma aumenta la contrattilità ventricolare, mentre l'attivazione del ganglio stellato destro influenza sia la frequenza sia la contrattilità. L'attivazione del nervo vago destro (parasimpatico) rallenta la frequenza soprattutto attraverso la sua influenza sulla regione segnapassi, il nodo senoatriale (SA), mentre

l'attivazione del nervo vago sinistro rallenta la propagazione dell'impulso agendo principalmente sul nodo atrioventricolare (AV). L'attività vagale ha scarsi effetti diretti sulla contrattilità ventricolare.

Le fibre nervose simpatiche postgangliari raggiungono il cuore tramite i nervi cardiaci ricorrenti. Le fibre parasimpatiche cardiache derivano da cellule gangliari dei plessi cardiaci e dalle pareti atriali che sono innervate da rami cardiaci pregangliari del vago. Nel miocardio sono state dimostrate terminazioni adrenergiche, colinergiche e peptidergiche. Le fibre terminano spesso vicino alle cellule muscolari e ai vasi ematici, ma non si osservano specializzazioni giunzionali, e tra miocita e assone rimane uno spazio di almeno 100 nm. È probabile che i neurotrasmettitori diffondano alle cellule adiacenti attraverso questo spazio. Alcune di queste terminazioni rappresentano terminali nervosi efferenti, altre fungono da nocicettori, meccanocettori o chemocettori.

ACCOPPIAMENTO ECCITAZIONE-CONTRAZIONE NEL MUSCOLO CARDIACO

L'interazione molecolare tra l'actina e la miosina, responsabile della generazione della forza contrattile, è iniziata dall'aumento del calcio citoplasmatico sia nel muscolo cardiaco sia nel muscolo scheletrico. Comunque, vi sono differenze significative in entrambi i meccanismi con cui ciò avviene e in disposizione spaziale e composizione molecolare degli elementi contrattili (si veda Bers 2002).

Una delle principali differenze funzionali tra il muscolo cardiaco e il muscolo scheletrico è la diversa modalità di regolazione della forza di contrazione. L'uniformità e la gradualità della contrazione del muscolo scheletrico dipendono dal reclutamento e dall'attivazione asincrona di un diverso numero di unità motorie. Le singole unità motorie possono anche determinare una contrazione tramite una breve sequenza di rieccitazioni. Nel cuore, l'intera massa del muscolo deve essere attivata quasi simultaneamente e la somma degli effetti meccanici delle rieccitazioni in sequenza non è possibile in quanto le cellule sono elettricamente refrattarie fino al completo rilasciamento meccanico (si veda oltre).

Come nel muscolo scheletrico, la contrazione del muscolo cardiaco inizia quando il calcio si lega alla troponina-C, un componente del complesso proteico di regolazione posto sui filamenti sottili. Durante l'attività basale cardiaca, la quantità di calcio legata alla troponina-C nel corso di ciascuna sistole determina un'attivazione dell'apparato contrattile inferiore a metà di quella massima. Pertanto, la forza di contrazione può aumentare con l'aumento del calcio citoplasmatico e quindi di quello legato alla troponina-C. Ciò avviene attraverso il controllo della quantità di calcio libero rilasciato nel citoplasma durante la sistole.

Una particolarità della cellula cardiaca è la lunga durata del suo potenziale di azione. Ciò dipende dall'attivazione, in seguito alla depolarizzazione iniziale, dei canali del calcio voltaggio-dipendenti di tipo L situati nel sarcolemma. Attraverso questi canali il calcio entra nella cellula mantenendo la depolarizzazione e determinando così un plateau elettrico di lunga durata che si protrae quanto la contrazione. Comunque, l'ingresso del calcio durante il plateau è responsabile solo del 25% dell'aumento del calcio citoplasmatico; la parte rimanente è rilasciata dal reticolo sarcoplasmatico.

I potenziali di azione sono condotti attraverso i tubuli T, dove attivano i canali del calcio di tipo L e l'ingresso del calcio. Ciò determina un aumento del calcio libero nel ristretto spazio tra i tubuli T e il reticolo sarcoplasmatico giunzionale, che attiva i canali per il rilascio del calcio presenti su quest'ultimo e consente al calcio di inondare il citoplasma. Questo "rilascio del calcio indotto dal calcio" è un aspetto fondamentale dell'attivazione del muscolo cardiaco ed è il principale o il solo meccanismo tramite il quale il calcio può essere rilasciato dal reticolo sarcoplasmatico del miocardio. La differenza principale tra il muscolo cardiaco e il muscolo scheletrico si riflette nelle isoforme tessuto specifiche dei canali per il rilascio del calcio.

L'attivazione sistolica termina in seguito alla ripolarizzazione del potenziale di azione per il riassorbimento (sequestro) del calcio dal citoplasma nel reticolo sarcoplasmatico. Tale evento è mediato da un'ATPasi sarco-reticolo endoplasmatico per il calcio (*Sarco-Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase*, SERCA) ad alta affinità, che riduce rapidamente il calcio citoplasmatico libero ai livelli della condizione di riposo. L'attività di questa ATPasi controlla la velocità di caduta della concentrazione transitoria di calcio, e rappresenta quindi un fattore determinante della velocità di rilasciamento del cuore. Il reticolo sarco-

plasmatico contiene un'isoforma cardiaca di calsequestrina, un omologo della proteina presente nel muscolo scheletrico. La proteina legante il calcio stabilizza la concentrazione del calcio libero all'interno del reticolo sarcoplasmatico, consentendogli di immagazzinare una notevole quantità totale di calcio senza far aumentare il gradiente contro il quale la SERCA deve pompare. Essa può anche modulare l'attività dei canali per il rilascio del calcio (Györke e Terentyev 2008).

Pertanto, sebbene la SERCA consenta il rapido rilascio del miocardio, il calcio entrato nella cellula durante il potenziale di azione deve anche essere trasportato nuovamente all'esterno per prevenirne il sovraccarico. Ciò avviene principalmente per mezzo di uno scambiatore sodio-calcio (NCX) situato nel sarcolemma, e in misura molto minore tramite un'ATPasi sarcolemmale per il calcio. Questi agiscono più lentamente rispetto alla SERCA, rimuovendo continuamente il calcio dalla cellula durante l'intervallo diastolico con il lento defluire del calcio dal reticolo sarcoplasmatico.

L'entità dell'aumento del calcio citoplasmatico, e quindi della forza generata durante la sistole, dipende sia dall'entità dello stimolo iniziale (quantità di calcio che entra attraverso i canali di tipo L) sia dalla quantità del calcio conservato nel reticolo sarcoplasmatico. Maggiore è la quantità del calcio conservato, maggiore è la quantità disponibile per il rilascio. Ciò rappresenta un meccanismo automatico per fare in modo che, a ogni incremento della frequenza cardiaca, corrisponda un incremento progressivo della forza contrattile. Alle frequenze cardiache più elevate, entra più calcio per unità di tempo, ma, siccome la durata della diastole si riduce, vi è meno tempo per la rimozione del calcio dalla cellula tramite lo scambiatore sarcolemmale sodio-calcio. Pertanto, aumenta la quantità di calcio conservata nel reticolo sarcoplasmatico e più calcio può essere rilasciato durante la sistole. L'aumento della frequenza cardiaca si associa, quindi, a un aumento della forza, un fenomeno detto risposta scalare.

Gli agenti fisiologici più potenti in grado di aumentare la contrattilità cardiaca sono gli agenti β -adrenergici, e precisamente il neurotrasmettitore del sistema simpatico noradrenalina (norepinefrina) e l'adrenalina (epinefrina) circolante. L'attivazione dei recettori β -adrenergici produce adenosina monofosfato ciclico (cAMP), che aumenta l'ingresso del calcio tramite i canali per il calcio di tipo L durante la depolarizzazione, stimolando così un maggiore rilascio dal reticolo sarcoplasmatico. Inoltre, il cAMP aumenta l'attività della SERCA favorendo la fosforilazione di una proteina associata, il fosfolambano. Ciò determina una riduzione più rapida della pompa del calcio citoplasmatico e l'accelerazione del rilasciamento, importante quando la frequenza cardiaca è aumentata. La fosforilazione della troponina-I sui filamenti sottili aumenta anche la velocità del ciclo dei ponti trasversali, accelerando ulteriormente il rilasciamento.

Disfunzione del muscolo cardiaco: accoppiamento eccitazione-contrazione in condizioni patologiche

Nella cardiopatia coronarica il miocardio può ricevere una perfusione inadeguata (ischemia miocardica), che comporta carenza di energia, riduzione della contrattilità ed eventualmente morte cellulare. Il processo può giungere al danno miocardico irreversibile e progredire fino allo scompenso cardiaco, che è l'incapacità di garantire la gittata cardiaca sufficiente per la vascolarizzazione adeguata dei tessuti.

ORIGINI DEL MUSCOLO CARDIACO

I cardiomiociti si differenziano dalle cellule epiteliali celomatiche splancoepiteliche del pericardio, inizialmente sottostanti all'endoderma (si veda Fig. 44.6). Quando si forma il tubo cardiaco primitivo, le cellule miocardiche primitive cominciano a esprimere geni che codificano per le proteine caratteristiche del miocardio, come miosina, actina, troponina e altre componenti dell'apparato contrattile. Nei mioblasti in via di sviluppo iniziano ad apparire le miofibrille e subito dopo cominciano i primi battiti cardiaci funzionali.

A differenza delle cellule muscolari scheletriche, i mioblasti cardiaci commissionati non si fondono in miotubi multinucleati, ma mantengono la propria individualità pur essendo accoppiati fisicamente ed elettricamente tramite giunzioni intercellulari. Inoltre, le cellule muscolari cardiache già differenziate continuano a dividersi durante

lo sviluppo fetale, uscendo dal ciclo cellulare solo dopo la nascita. Ciò differisce di molto da quanto avviene nello sviluppo del muscolo scheletrico, in cui la differenziazione, caratterizzata dall'attivazione di geni muscolo-specifici, coincide con l'uscita dal ciclo cellulare. Durante la maturazione fetale, variazioni successive dell'espressione genica danno luogo ai caratteri fetali, neonatali e adulti del miocardio, e sono responsabili delle differenti proprietà dei cardiomiociti atriali e ventricolari.

I meccanismi che regolano la differenziazione del muscolo cardiaco sembrano diversi da quelli del muscolo scheletrico. È prevedibile che saranno scoperti fattori di trascrizione corrispondenti a quelli che inducono la differenziazione del muscolo scheletrico, Myf-5, miogenina, MyoD e Myf-6. È noto che Tbx5 e Nkx2-5 sono necessari per la formazione del miocardio atriale e ventricolare (si veda Fig. 44.11).

Contemporaneamente allo sviluppo delle proteine contrattili, i cardiomiociti producono numerose vescicole intracellulari specifiche contenenti sostanze che inducono natriuresi e diuresi, e una famiglia di polipeptidi noti generalmente come peptidi natriuretici atriali. Queste vescicole originano dal complesso di Golgi sia negli atri sia nei ventricoli in epoca fetale, ma diventano limitati al miocardio atriale nell'età adulta. Il peptide natriuretico atriale può essere rilevato quando il cuore presenta quattro camere riconoscibili. Quasi tutte le cellule atriali sono in grado di sintetizzarlo.

I sistemi che generano gli impulsi (nodo AV) e li conducono (nodo AV; fascio di His, fibre di Purkinje) si formano a partire da cardiomiociti che si differenziano morfologicamente dal miocardio contrattile delle camere cardiache. Le cellule dei nodi SA e AV tendono a essere più piccole e a lenta conduzione elettrica intercellulare, mentre quelle del fascio di His e delle fibre di Purkinje hanno diametro maggiore e sono a conduzione elettrica molto rapida.

PLASTICITÀ CARDIACA E RIGENERAZIONE DEL MUSCOLO CARDIACO

Il cuore presenta un significativo grado di plasticità. Stimoli fisiologici e fisiopatologici possono indurre il rimodellamento cardiaco (si veda Hill e Olson 2008). Ad esempio, il carico di lavoro maggiore per effetto dell'esercizio fisico o della gravidanza determina un'ipertrofia cardiaca fisiologica caratterizzata da ispessimento delle pareti ventricolari per aumento delle dimensioni (ma non del numero) delle cellule muscolari cardiache. Al contrario, l'ipertrofia conseguente al danno cardiaco, l'aumento della pressione del sangue e/o l'attivazione protratta di meccanismi di compenso neuroumorali (ad es. stimolazione simpatica, produzione di angiotensina II e aldosterone) possono essere disadattativi, aumentando il rischio e l'incidenza di progressione dell'insufficienza cardiaca e della morte improvvisa per aritmie.

Nel muscolo scheletrico, una popolazione di precursori cellulari (cellule satelliti) persiste nella vita adulta costituendo un pool di mioblasti capaci di dividersi e di fondersi con fibre muscolari preesistenti dando inizio alla rigenerazione dopo il danno. Si è ritenuto che il muscolo cardiaco fosse privo di una popolazione cellulare equivalente e fosse pertanto incapace di rigenerarsi. Vi sono alcune evidenze secondo cui il cuore contiene cellule progenitrici endogene capaci di rigenerazione funzionale miocardica (Oh et al. 2004), sebbene in modo molto limitato rispetto al muscolo scheletrico e non tale da consentire il completo recupero della funzione cardiaca in seguito a danno ischemico o di altra natura. È stato suggerito che esista un lento ma continuo rinnovo delle cellule muscolari cardiache durante tutta la vita, anche nei soggetti in buona salute, con un turnover dello 0,4-1% l'anno (Bergmann et al. 2009).

Bibliografia

- Berridge MJ 2008 Smooth muscle cell calcium activation mechanisms. *J Physiol* 586:5047-61.
A review of the mechanisms contributing to regulation of smooth muscle cell intracellular calcium, including sub-sarcolemmal signalling microdomains and calcium oscillations.
- Bers DM 2002 Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature* 415:198-205.
A review of the cellular mechanisms underlying cardiac muscle activation by an action potential and the elevation of cytosolic calcium.

- Brutsaert DL 2003 Cardiac endothelial-myocardial signaling: its role in cardiac growth, contractile performance and rhythmicity. *Physiol Rev* 83:59-115.
A review of the important contributions that the endocardium and microvascular endothelial cells make to the regulation of cardiac muscle function.
- Figuerola XF, Duling BR 2009 Gap junctions in the control of vascular function. *Antioxid Redox Signal* 11:251-66.
A review of the structure and role of smooth muscle, endothelial cell and myo-endothelial gap junctions in the regulation of vascular function.
- Gunst SJ, Zhang W 2008 Actin cytoskeletal dynamics in smooth muscle: a new paradigm for the regulation of smooth muscle contraction. *Am J Physiol* 295:C576-C87.
A review of the smooth muscle cytoskeleton and its component proteins, with particular reference to its dynamic properties and role in contractile function.
- Owens GK, Kumar MS, Wamhoff BR 2004 Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease. *Physiol Rev* 84:767-801.
A review of the development of vascular smooth muscle, its regulation by multiple signals and how this is altered in disease.
- Pober JS, Sessa WC 2007 Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol* 7:803-15.
A review of endothelial cells as active participants in and regulators of inflammatory processes and cells, and their phenotypic changes during transition from innate to adaptive immunity.
- Saharinen P, Tammela T, Karkkainen MJ et al 2004 Lymphatic vasculature: development, molecular regulation and role in tumor metastasis and inflammation. *Trends Immunol* 25:387-95.
A comprehensive but concise review of the role, regulation and development of the lymphatic system.
- Scaal M, Christ B 2004 Formation and differentiation of the avian dermomyotome. *Anat Embryol* 208:411-24.
Presentation of evidence that the epithelial plate of the somite is the embryological origin of endothelial and smooth muscle cells.
- Vestweber D 2007 Adhesion and signaling molecules controlling the transmigration of leukocytes through endothelium. *Immunol Rev* 218:178-96.
A review of the range of endothelial cell surface adhesion and signalling proteins and their interaction with leukocytes.

Cute e annessi cutanei

In questo capitolo saranno prima descritti i tipi di cute e le loro funzioni nelle diverse parti del corpo, quindi saranno presi in esame la struttura microscopica dell'epidermide e del derma e gli annessi cutanei, tra cui le unità pilosebacee, le ghiandole sudoripare e le unghie. Inoltre, saranno descritti lo sviluppo e i cambiamenti correlati all'età della cute, le linee cutanee naturali e alcuni aspetti clinici come i trapianti, i lembi cutanei utilizzati in chirurgia e la guarigione delle ferite. L'apparato tegumentario comprende la cute e i suoi derivati (peli, unghie, ghiandole sudoripare e sebacee), il grasso sottocutaneo e la fascia profonda, le giunzioni mucocutanee intorno alle aperture degli orifizi, e le mammelle. Le giunzioni mucocutanee e i tessuti mammari saranno trattati nelle apposite sezioni di anatomia regionale.

TIPI E FUNZIONI DELLA CUTE

La cute è l'organo più esteso del corpo umano e rappresenta circa il 15% del peso corporeo complessivo. In un soggetto di medio peso, 70 kg, la cute pesa circa 13 kg e ha un'area di circa 2 m². Essa ricopre l'intera superficie esterna del corpo, compreso il meato uditivo esterno, la superficie laterale della membrana timpanica e il vestibolo nasale. Si continua con la mucosa dei tratti digerente, respiratorio e urogenitale e si fonde con la congiuntiva ai margini delle palpebre, nonché con il rivestimento dei canalicoli lacrimali in corrispondenza dei punti lacrimali. Lo spessore della cute varia da 1,5 a 5,0 mm e dipende principalmente dalla sede.

La cute rappresenta un'interfaccia capace di autorigenerarsi, tra il corpo e l'ambiente. Essa garantisce una barriera efficace contro i microrganismi e una protezione nei confronti dei danni meccanici, chimici, osmotici e da raggi ultravioletti. È una sede importante della sorveglianza immunitaria nei confronti dell'ingresso di agenti patogeni e per l'avvio delle risposte immunitarie primarie. Ad esempio, la cute produce vari peptidi antimicrobici, come la catelicidina umana LL-37, un piccolo peptide cationico che previene gli effetti immunostimolanti di molecole della parete batterica come il lipopolisaccaride e pertanto protegge dall'endossitemia. Può inibire l'apoptosi dei neutrofili e stimolare l'angiogenesi, la rigenerazione tissutale e il rilascio di citochine come l'interleuchina (IL)-8. Le difese immunitarie specifiche innate della cute sono presenti lungo tutta l'epidermide, il derma, i follicoli piliferi e gli annessi, e, in assenza di patologie o traumi, la cute rappresenta una protezione versatile nei confronti dei microrganismi esterni.

La cute compie molti processi di biosintesi, come la formazione della vitamina D sotto l'influenza dei raggi ultravioletti B (UVB) e la sintesi di citochine e fattori di crescita. Essa rappresenta il bersaglio di vari ormoni, come tiroxina, androgeni ed estrogeni. Queste attività possono influenzare l'aspetto e la funzione di singole componenti cutanee, come le ghiandole sebacee, i capelli e le cellule che producono pigmenti.

Il controllo della temperatura corporea è un'importante funzione cutanea e avviene principalmente tramite la regolazione della perdita del calore dal circolo cutaneo attraverso il rapido aumento o la rapida riduzione del flusso ematico in corrispondenza di un'area estesa della superficie esterna. Questo processo è favorito anche dalla sudorazione. In alcune malattie, come l'eritrodermia, in cui più del 90% della cute è infiammata e arrossata, le perdite non percepite di liquidi possono essere di molti litri al giorno e portare allo shock se non si instaura un trattamento appropriato. La cute è coinvolta nella comunicazione socio-sessuale e può evidenziare stati emotivi attraverso risposte muscolari e vascolari. Essa è un organo importante dal punto di vista sensoriale, essendo ricca di terminazioni nervose e recettori specializzati per gli stimoli tattili, termici e di altra natura.

Ha buone capacità di attrito, facilitando locomozione e manipolazione grazie alla sua struttura. È elastica e può essere distesa o compressa entro certi limiti. La superficie esterna è coperta dagli strati cutanei di cui alcuni sono evidenti, altri microscopici, visibili solo mediante incisione o trattamento della cute.

Nell'uomo, il colore della cute varia, dipendendo dall'entità dell'apporto di sangue nel circolo cutaneo (e dal suo grado di ossigenazione), spessore dello strato corneo e rapporto tra eumelanina (bruna/nera) e feomelanina (rossa/gialla). La melanina ha un ruolo protettivo nei confronti delle radiazioni ultraviolette e agisce da spazzino dei radicali liberi nocivi. Le differenze del colore legate alla razza dipendono principalmente da quantità, tipo e distribuzione della melanina, e sono determinate geneticamente. Queste varianti genetiche possono anche determinare la prevalenza di alterazioni cutanee benigne come le lentiggini, nonché la suscettibilità a forme frequenti di cancro della cute diversi dai melanomi.

L'aspetto della cute dipende da molti altri fattori, ad esempio dimensioni, forma e distribuzione di capelli e ghiandole cutanee (sudoripare, sebacee e apocrine) e cambiamenti associati a maturazione, invecchiamento, metabolismo e gravidanza. Le condizioni generali di salute si riflettono nell'aspetto e nello stato della cute, e i primi segni di molti disturbi sistemici possono evidenziarsi a livello cutaneo.

CLASSIFICAZIONE DELLA CUTE

Sebbene la cute presenti una struttura fondamentalmente simile nelle diverse parti del corpo, sono numerose le caratteristiche soggette a importanti variazioni locali come lo spessore, la resistenza meccanica, la morbidezza, la flessibilità, il grado di cheratinizzazione (corneificazione), le dimensioni e il numero dei peli, i tipi di ghiandole e la loro frequenza relativa, la pigmentazione, la vascolarizzazione e l'innervazione. È possibile distinguere due tipi principali di cute: la cute spessa e priva di peli (cute glabra), che caratterizza le superfici dei palmi delle mani e delle piante dei piedi e le superfici flessorie delle dita; e la cute più sottile, di tipo irsuto, che riveste ampie aree della superficie corporea (Figg. 7.1 e 7.2; si veda Fig. 7.4).

MICROSTRUTTURA DELLA CUTE E DEGLI ANNESSI CUTANEI

EPIDERMIDE

L'epidermide (si veda Fig. 7.2; Fig. 7.3) è un tessuto epiteliale stratificato capace di autorinnovarsi, composto prevalentemente da cheratinociti. Le cellule non cheratinocitiche dell'epidermide includono i melanociti (le cellule che sintetizzano il pigmento melanico, derivate dalla cresta neurale embrionale), le cellule di Langerhans (cellule dendritiche immature presentanti l'antigene, derivate dal midollo osseo) e i linfociti. Le cellule di Merkel, che sono in grado di funzionare come meccanocettori del sistema somatosensitivo o, forse, come elementi del sistema neuroendocrino diffuso, sono associate a terminazioni nervose. Terminazioni sensitive libere sono scarsamente presenti nell'epidermide. Nelle preparazioni istologiche di routine, i non cheratinociti e le cellule di Merkel risultano praticamente indistinguibili e appaiono come cellule chiare circondate da uno spazio chiaro prodotto dalla retrazione cellulare conseguente al processamento del campione. Nel loro citoplasma non sono presenti quantità rilevanti di fasci di filamenti.

La popolazione dei cheratinociti si rinnova costantemente per tutta la vita: uno strato basale di cellule mitotiche rimpiazza gli elementi che desquamano in superficie. A mano a mano che si allontanano dalla base dell'epidermide, i cheratinociti vanno incontro a progressivi cambiamenti di forma e contenuto: da cellule poligonali metabolicamente attive si trasformano in elementi squamosi appiattiti non vitali, pieni di filamenti intermedi di natura proteica (cheratine) che, immersi in una densa matrice di proteine citoplasmatiche, formano la cheratina matura. Il processo è noto come cheratinizzazione o, più propriamente, corneificazione.

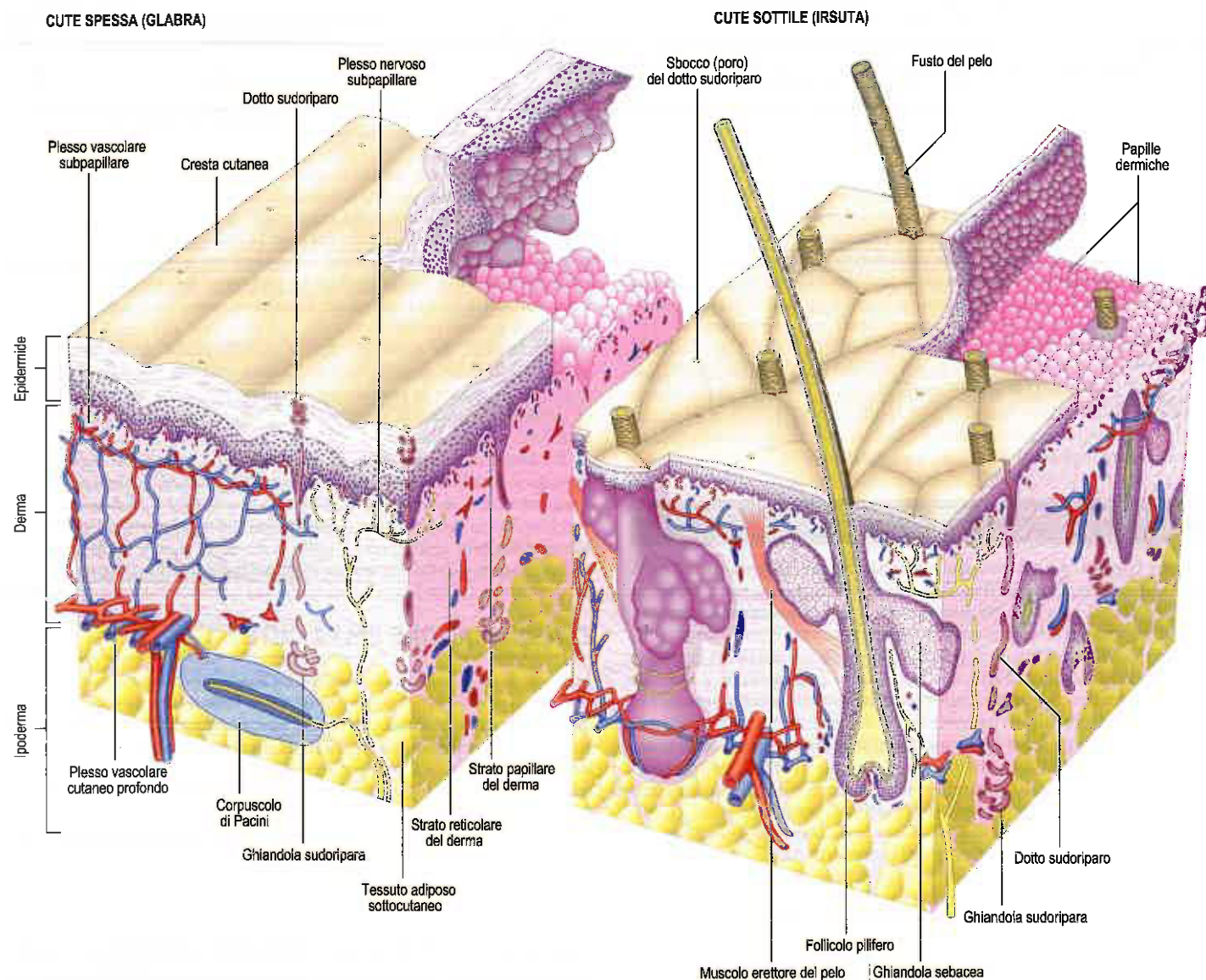


Fig. 7.1 Organizzazione generale della cute: confronto tra le strutture tipiche della cute spessa e glabra (cute plantare e palmare) e quelle della cute sottile e irsuta. L'epidermide è stata parzialmente distaccata in modo da mostrare le interdigitazioni papillari dermoepidermiche.

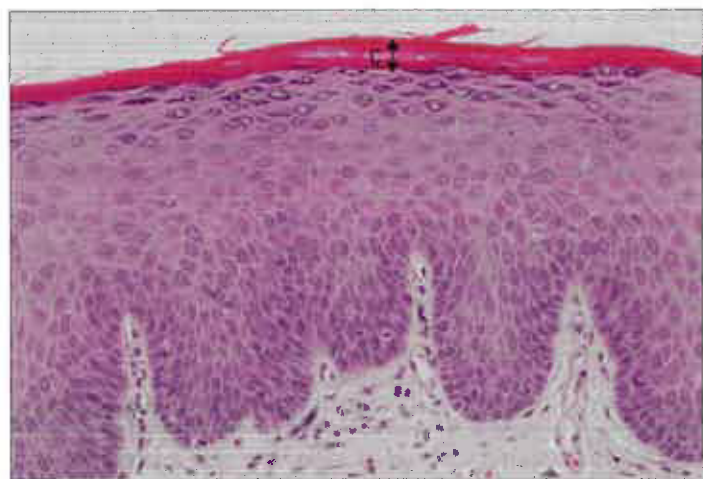


Fig. 7.2 Epidermide interfollicolare della cute sottile nell'uomo. Si noti lo strato corneo sottile (C) paragonato allo strato corneo spesso della Figura 7.4 (a minore ingrandimento). (Per gentile concessione di Peter Helliwell e del Dr. Joseph Mathew, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK.)

L'epidermide è formata da diversi strati: quello più interno è lo strato basale (*stratum basale*) ed è seguito da strato spinoso (*stratum spinosum*), strato granuloso (*stratum granulosum*), strato lucido (*stratum lucidum*) e strato corneo (*stratum corneum*), il più superficiale (Fig. 7.4). I primi tre strati sono compartimenti metabolicamente attivi attraverso cui le cellule passano cambiando progressivamente forma nel loro processo di differenziazione. Gli strati cellulari più superficiali vanno incontro a una cheratinizzazione terminale (o corneificazione), che comporta non solo cambiamenti strutturali, ma anche alterazioni nei loro rapporti con gli altri cheratinociti e con i non cheratinociti, e cambiamenti nella composizione molecolare dello spazio intercellulare.

Gli annessi epidermici (unità pilosebacee, ghiandole sudoripare e unghie) si formano nel corso dello sviluppo da un'introflessione dell'epidermide comune, che è per questo chiamata epidermide interfollicolare.

Cheratinociti

Strato basale

Lo strato cellulare basale, o più profondo, adiacente al derma, è lo strato dell'epidermide in cui ha luogo la proliferazione cellulare. Esso rappresenta la sede della proliferazione delle cellule epidermiche. Poggia su una lamina basale (Fig. 7.5; si veda Fig. 2.8), un sottile strato di matrice extracellulare specializzata generalmente non visibile al microscopio ottico. Al microscopio elettronico a trasmissione, la lamina basale

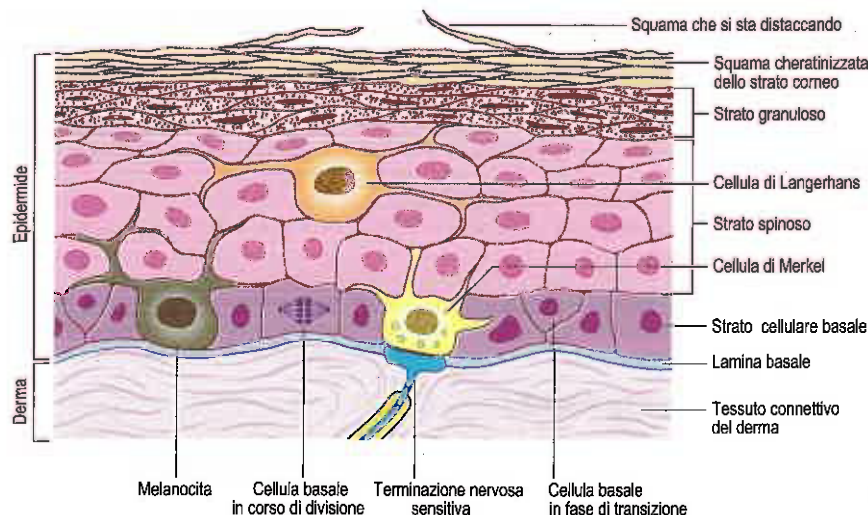


Fig. 7.3 Caratteristiche principali dell'epidermide, con i suoi strati cellulari e i differenti citotipi.

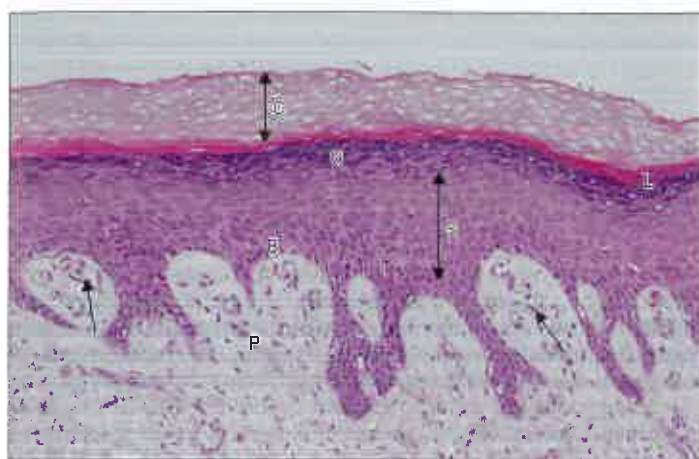


Fig. 7.4 Epidermide e derma papillare (P) della cute spessa nell'uomo: sono visibili lo spesso strato corneificato (C, strato corneo), lo strato chiaro, eosinofilo (L, strato lucido), lo strato granuloso (G), lo strato spinoso (S) e lo strato basale (B). Si osservano inoltre anse capillari (freccette) che si addentrano nelle profonde papille dermiche interposte tra gli zaffi epidermici che si proiettano in profondità. (Per gentile concessione di Peter Helliwell e del Dr. Joseph Mathew, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK.)

appare suddivisa in una lamina lucida chiara (adiacente alla membrana plasmatica delle cellule basali) e in una lamina densa, più scura. La membrana plasmatica basale dei cheratinociti basali, insieme alla lamina basale extracellulare (lamina lucida e lamina densa) e alle fibrille di ancoraggio nella sottostante matrice dermica (la lamina fibroreticolare), che si inseriscono nella lamina densa e si avvolgono intorno ai fasci collagene, forma complessivamente la zona della membrana basale (*Basement Membrane Zone, BMZ*) che costituisce la giunzione dermoepidermica. Si tratta di un'interfaccia fortemente convoluta, specialmente a livello della cute spessa e glabra, dove le papille dermiche (*rete ridges*) si proiettano verso la superficie epidermica, interdigitandosi con zaffi epidermici adiacenti che si proiettano in profondità (*rete pegs*) (si veda Fig. 7.4).

La maggior parte dei cheratinociti basali (si veda Fig. 7.3) varia per forma da batiprismatica a cubica, con nuclei ampi (in rapporto al volume citoplasmatico), prevalentemente eucromatici, dotati di nucleoli evidenti. Il citoplasma contiene un numero variabile di melanosomi e, caratteristicamente, fasci di filamenti di cheratina che corrispondono ai tonofilamenti della microscopia elettronica classica. Nei cheratinociti basali, queste cheratine sono prevalentemente proteine K5 e K14. Le membrane plasmatiche di cellule interconnesse si associano tramite giunzioni desmosomiali, e quelle dei cheratinociti basali sono legate alla lamina basale tramite emidesmosomi (si vedano Figg. 7.5 e 1.19). Sparsi tra i cheratinociti basali si trovano melanociti (si veda Fig. 7.9), cellule di Langerhans (si vedano Figg. 7.3 e 7.11) e cellule di Merkel (si veda Fig. 3.27). Le cellule di Merkel sono connesse ai cheratinociti da

giunzioni desmosomiali, mentre i melanociti e le cellule di Langerhans mancano di tali giunzioni specializzate. In numero molto ridotto, si riscontrano anche linfociti intraepiteliali.

Nello strato basale dell'epidermide coesistono popolazioni di cheratinociti con destini differenti. Queste cellule si dividono in cellule figlie dette *cellule di amplificazione temporanea (o transitorie)*, che risiedono a loro volta nello strato basale. Le cellule di amplificazione temporanea vanno incontro a pochi cicli proliferativi prima di differenziarsi definitivamente. L'attività delle cellule staminali e delle cellule di amplificazione temporanea, nello strato basale, fornisce continuamente cellule che si differenziano, le quali si spostano sopra lo strato basale fino a formare lo strato corneo dell'epidermide. Si ritiene che le cellule staminali risiedano principalmente nell'epidermide interfollicolare, nelle depressioni degli zaffi epidermici, nella guaina esterna della radice bulbare del follicolo pilifero e nelle ghiandole sebacee. La distribuzione delle cellule staminali e le dimensioni delle loro unità proliferative (si veda oltre) possono essere piuttosto varie nella cute umana.

Le cellule staminali dell'epidermide e le loro cellule figlie differenziate sono organizzate in colonne dette unità proliferative dell'epidermide. Molti strati di cellule spinose e granulari sovrastano 6-8 cellule basali a formare un'unità proliferativa colonnare. Ciascun gruppo di cellule basali è costituito da una cellula staminale centrale circondata da un anello composto di cellule proliferanti in fase di amplificazione insieme a elementi postmitotici in maturazione. Dalla periferia di questa unità, le cellule postmitotiche migrano verso lo strato spinoso. Il normale tempo di rinnovamento totale dell'epidermide (*turnover*) è compreso tra i 52 e i 75 giorni. In alcune patologie cutanee, i tempi di transito cellulare e la velocità del turnover epidermico possono risultare eccessivamente rapidi, ad esempio nella psoriasi il tempo necessario per un turnover totale può ridursi ad appena 8 giorni. Il controllo della proliferazione e della differenziazione dei cheratinociti esula dai fini del presente volume; pertanto, si veda la rassegna di Fuchs (2007).

Strato spinoso

Lo strato spinoso, anche detto *stratum spinosum* (si veda Fig. 7.3; Fig. 7.6) è composto da diversi strati di cheratinociti fittamente addensati. Le cellule sono ancorate le une alle altre tramite desmosomi, che conferiscono allo strato compattezza e resistenza alla trazione. Queste cellule soprabasali, destinate alla differenziazione terminale, si spostano gradualmente in alto verso lo strato corneo a mano a mano che lo strato basale produce nuove cellule. Con la processazione dei campioni cutanei per l'osservazione al microscopio ottico, le cellule vanno incontro a retrazione e le zone di contatto intermembranario si allontanano, salvo a livello delle giunzioni desmosomiali, dando loro il caratteristico aspetto spinoso. Il citoplasma delle cellule spinose contiene abbondanti fasci di filamenti di cheratina (in prevalenza cheratine di tipo K1 e K10) che assumono una disposizione concentrica intorno a un nucleo eucromatico e si connettono alle placche dense dei desmosomi. Il citoplasma contiene anche melanosomi, singoli o aggregati all'interno di organuli delimitati da membrana (melanosomi composti). Le cellule di Langerhans (si veda Fig. 7.11) e rari linfociti sono a loro volta presenti nello strato spinoso.

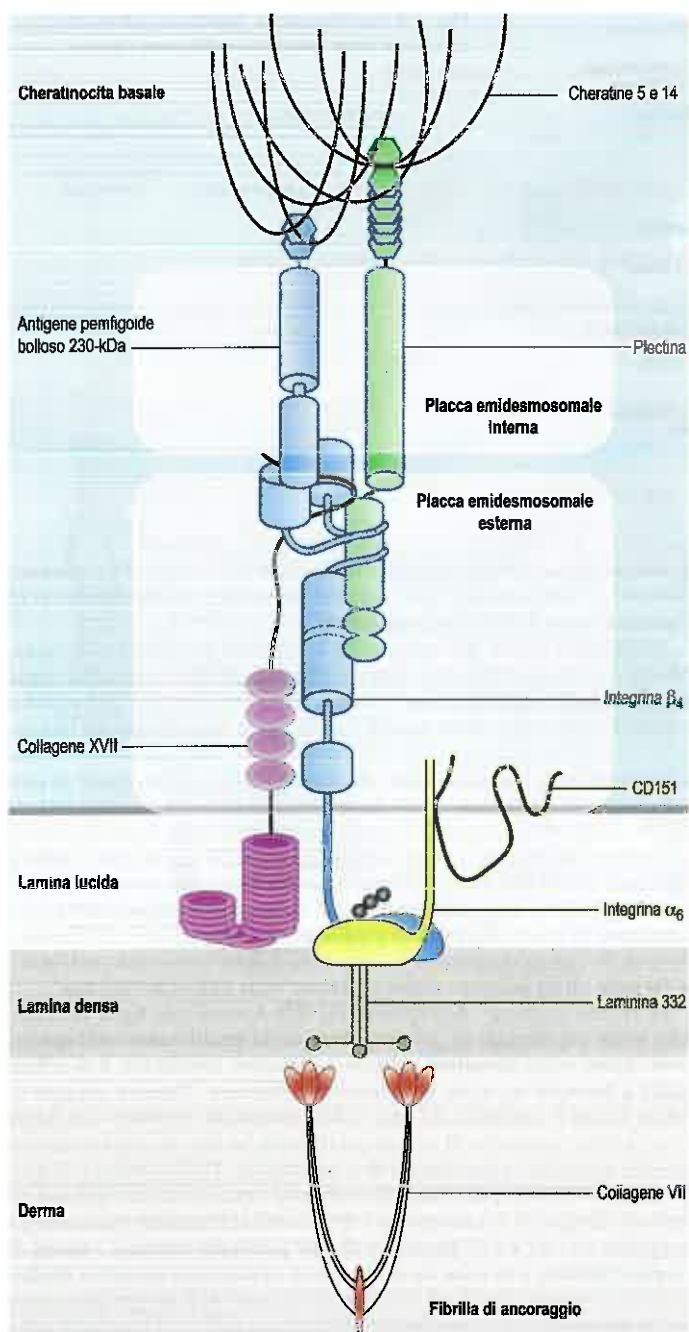


Fig. 7.5 Principali caratteristiche strutturali dell'emidesmosoma a livello della zona della membrana basale (BMZ) della pelle, incluse alcune importanti componenti molecolari. Si noti che la laminina 332 era denominata precedentemente laminina 5. (Figura originale concessa gentilmente da Masatomo Kawano.)

Strato granuloso

Nei tre o quattro strati di cellule appiattite che compongono lo strato granuloso, i cheratinociti vanno incontro a importanti cambiamenti strutturali. I nuclei diventano picnotici e cominciano a disgregarsi. Gli organelli, come i ribosomi, e le strutture delimitate da membrana, quali mitocondri e apparato di Golgi, degenerano. Fasci di filamenti di citocheratina acquisiscono maggiore compattezza e si associano a granuli cheratoalini irregolari e intensamente colorati (si veda Fig. 7.6). Nel citoplasma compaiono inoltre piccoli granuli tondeggianti (100×300 nm) con struttura interna lamellare (granuli lamellari, corpi di Odland, cheratinosomi). I granuli di cheratoalina contengono una proteina ricca di istidina e povera di zolfo (profilaggrina) che viene convertita in filaggrina quando la cellula raggiunge lo strato corneo. I granuli lamellari rilasciano le sostanze idrofobe in essi contenute (glicofosfolipidi) nello spazio inter-

cellulare di questo strato e in quello compreso tra lo strato granuloso e lo strato corneo. Questi glicofosfolipidi rappresentano un'importante componente della barriera di permeabilità dell'epidermide. Alcuni difetti della proteina filaggrina, come l'effetto di mutazioni con perdita di funzione nel gene della filaggrina (FLG), sono risultati responsabili dell'ittiosi volgare, una comune patologia cutanea desquamante, nonché fattori di rischio importanti per l'eczema atopico. Inoltre, variazioni del numero di copie del gene FLG possono interferire con la quantità di filaggrina nella cute e contribuire anche alla patogenesi sia della secchezza cutanea sia dell'eczema. I prodotti di degradazione della filaggrina, come l'acido urocranico, contribuiscono alla formazione di un fattore idratante naturale, un componente fondamentale della funzione di barriera dell'epidermide. Per le funzioni della filaggrina, si veda Brown e McLean (2012).

Strato lucido

Lo strato lucido è presente unicamente nella cute spessa palmare o plantare. Rappresenta uno stadio poco conosciuto del differenziamento dei cheratinociti. Si colora con maggiore intensità rispetto allo strato corneo utilizzando coloranti acidi (si veda Fig. 7.6). È più otticamente rifrangente e spesso contiene residui nucleari. Dal punto di vista ultrastrutturale, le sue cellule contengono filamenti di cheratina compattati e assomigliano alle cellule non completamente cheratinizzate che si osservano occasionalmente nella parte più profonda dello strato corneo della cute sottile.

Strato corneo

Lo strato corneo (si vedano Figg. 7.3 e 7.6) è il prodotto finale della differenziazione dell'epidermide. È costituito da stratificazioni fittamente stipate di squame appiattite dal profilo poliedrico, o corneociti (Fig. 7.7), la cui area di superficie varia dagli 800 ai $1.100 \mu\text{m}^2$. Queste cellule si sovrappongono le une alle altre a livello dei loro margini laterali e si incastrano con le cellule degli strati adiacenti per mezzo di creste, solchi e microvilli. Se nella cute sottile questo strato può essere formato solo da poche cellule, nella cute spessa può contare più di 50 stratificazioni cellulari. La membrana plasmatica della lamella cornea appare più spessa di quella degli altri cheratinociti, in parte a causa del cross-linking di un precursore solubile, l'involucrina, sul versante citoplasmatico della membrana plasmatica nel complesso involucro corneo insolubile. La superficie esterna è inoltre ricoperta da un monostrato di lipidi legati. Gli spazi intercellulari contengono estese lamine glicolipidiche derivate dai granuli lamellari dello strato granuloso. Le cellule sono prive di nucleo e di organelli membranosi, contengono unicamente una serie di compattamenti di filamenti di cheratina immersi in una matrice citoplasmatica in parte composta da filaggrina, derivata dai granuli di cheratoalina.

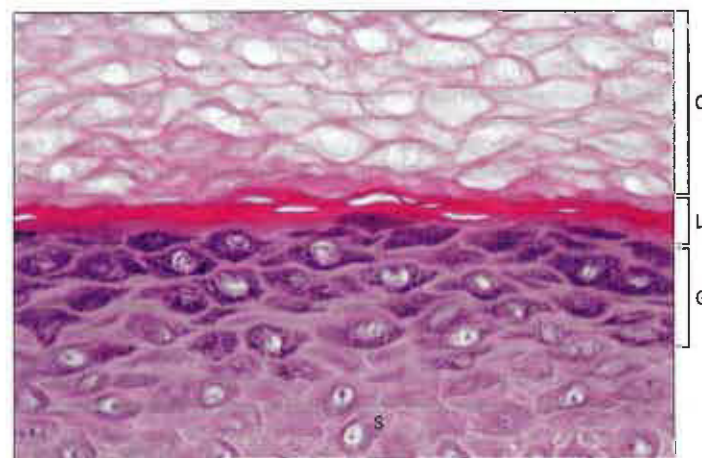


Fig. 7.6 Strati superficiali della cute spessa nell'uomo ad alto ingrandimento: si osservano le cellule intensamente colorate, contenenti granuli di cheratoalina dello strato granuloso (G), disposte tra lo strato spinoso in basso (S) e gli strati lucido (L) e corneo (C) in alto. Si noti che lo strato lucido è effettivamente traslucido solo nelle preparazioni non colorate e risulta eosinofilo, come in questa immagine, dopo colorazione. (Per gentile concessione di Peter Helliwell e del Dr. Joseph Mathew, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK.)

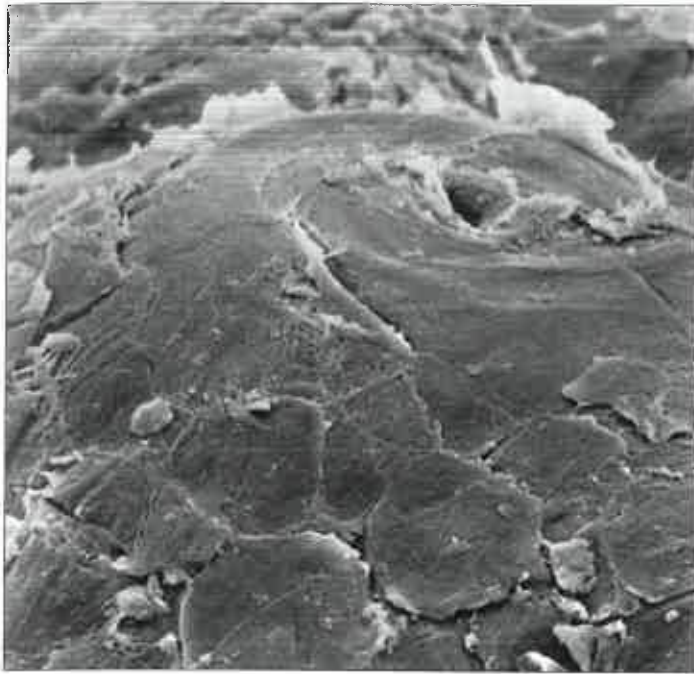


Fig. 7.7 Microfotografia al microscopio elettronico a scansione che mostra la superficie epidermica intorno allo sbocco di un dotto sudoriparo. Si notano i cheratinociti (cellule squamose) poligonali, simili a scaglie, dello strato corneo superficiale.

In condizioni normali, alla produzione di cheratinociti epidermici nello strato basale corrisponde un'equivalente perdita di cellule dallo strato corneo. La desquamazione di queste cellule dallo strato più esterno è un fenomeno normalmente impercettibile. Quando eccessiva, può apparire come forfora sul cuoio capelluto o come desquamazione o esfoliazione della cute a seguito di un eritema solare. In alcune malattie della cute, come la psoriasi, vi è un'intensa desquamazione. Lo spessore dello strato corneo può essere influenzato da fattori ambientali che agiscono a livello locale, in particolare l'abrasione, che possono portare a un considerevole ispessimento dell'intera epidermide, incluso lo strato corneo. Le piante dei piedi presentano uno spessore notevolmente superiore negli individui che camminano abitualmente a piedi nudi e, nelle zone maggiormente soggette a pressioni frequenti, si sviluppano cuscinetti cornei, ad esempio callosità causate da calzature strette, calli alle mani nei lavoratori impegnati in lavori manuali e callosità ai polpastrelli delle dita nei chitarristi.

Cheratine

Il termine cheratinizzazione epidermica è stato storicamente utilizzato per descrivere gli stadi finali dei processi di differenziazione e maturazione dei cheratinociti, a seguito dei quali le cellule vengono trasformate in lamelle cornee. Oggi tuttavia questa definizione è considerata ambigua: con cheratina ci si riferisce, infatti, esclusivamente alla proteina dei filamenti intermedi epiteliali e non (come avveniva in passato) all'intero complesso di proteine caratteristiche dello stadio differenziale terminale delle cellule dello strato corneo.

Le cheratine sono le proteine dei filamenti intermedi che si ritrovano in tutte le cellule epiteliali. Ne esistono due tipi: vale a dire, il tipo I (acido) e il tipo II (neutro/basico). Le cheratine formano eteropolimeri e sono coesprese in coppie specifiche assemblate in filamenti intermedi di 10 nm. Nell'uomo sono stati individuati 54 diversi geni funzionali per la cheratina. Questi sono espressi in sequenze altamente specifiche ed anche in rapporto allo stadio del differenziamento cellulare. Anticorpi diretti contro cheratine specifiche rappresentano utili strumenti analitici (Fig. 7.8). Le cheratine K5 e K14 sono espresse dai cheratinociti basali. Le cheratine K1 e K10 sono sintetizzate al di sopra dello strato basale. Nello strato granuloso i filamenti si associano ai granuli di cheratolina contenenti profilaggrina, una proteina fosforilata ricca di residui di istidina. Quando le cellule passano nello strato corneo, specifiche fosfatasi clivano la profilaggrina in filaggrina, che è responsabile dell'aggregazione dei filamenti e forma la matrice in cui questi sono

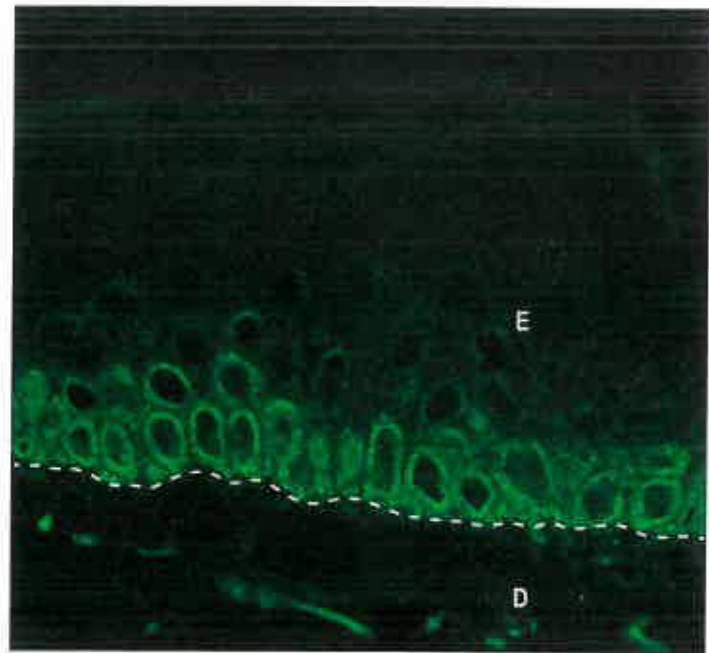


Fig. 7.8 Immunofluorescenza di pelle umana che mostra l'epidermide (E), la citokeratina 14 (colorazione verde) nello strato basale, il derma (D) e la giunzione dermoepidermica (linea tratteggiata).

immersi. Un tipo di cheratina particolarmente specializzato, la cheratina dura (o cheratina dei tricociti), è caratteristicamente espressa a livello dei peli e delle unghie. Questa viene modificata chimicamente ed è molto più resistente che nell'epidermide generale. Per una recente rassegna delle funzioni della cheratina, si veda a Pan et al. (2013).

Lipidi epidermici

L'epidermide funge da importante barriera contro le perdite idriche e di altre sostanze attraverso la superficie corporea (a parte naturalmente il sudore e la secrezione sebacea). Ciò è possibile grazie alla presenza di un film lipidico dell'epidermide costituito da vari lipidi sintetizzati dall'epidermide stessa. Questi comprendono trigliceridi, acidi grassi, fosfolipidi, colesterolo, esteri del colesterolo, glicosfingolipidi e ceramidi. Un intermedio di sintesi del colesterolo, il 7-deidrocolesterolo, è il precursore della vitamina D, anch'essa sintetizzata a livello cutaneo. Il contenuto e la composizione dei lipidi epidermici variano con il differenziamento. I fosfolipidi e i glicolipidi, che inizialmente si accumulano all'interno dei cheratinociti soprabasali, sono progressivamente degradati negli strati più superficiali, risultando praticamente assenti nello strato corneo. Il colesterolo e i suoi esteri, gli acidi grassi e i ceramidi si accumulano verso la superficie e sono abbondanti nello strato corneo. L'organizzazione lamellare dei lipidi extracellulari costituisce un determinante fondamentale della loro funzione di barriera. Per ulteriori approfondimenti circa i lipidi dello strato corneo, si vedano Elias et al. (2014).

Melanociti

I melanociti sono cellule produttrici del pigmento melanina derivate dalla cresta neurale (Figg. 7.9 e 7.10). Sono presenti nell'epidermide e negli annessi, nell'epitelio orale, in alcune membrane mucose, nel tratto uveale (membrana corioidea) del bulbo oculare, in alcune parti dell'orecchio medio e interno e nelle leptomeningi, prevalentemente sulle superfici ventrolaterali del tronco encefalico. Le cellule dell'epitelio pigmentato retinico, originate dalla parete esterna del calice ottico, producono a loro volta melanina, e alcuni neuroni in diverse aree del tronco encefalico (ad es. *locus coeruleus* e *substantia nigra*) sintetizzano una variante della melanina detta neuromelanina. Nell'uomo ne esistono due varietà, la eumelanina di colore marrone-nero e la feomelanina, rosso-gialla, entrambe derivate dal substrato tirosina. Le melanine naturali sono per la maggior parte una miscela di eumelanina e feomelanina, e pigmenti feomelanici, i tricocromi, sono presenti nei capelli rossi.

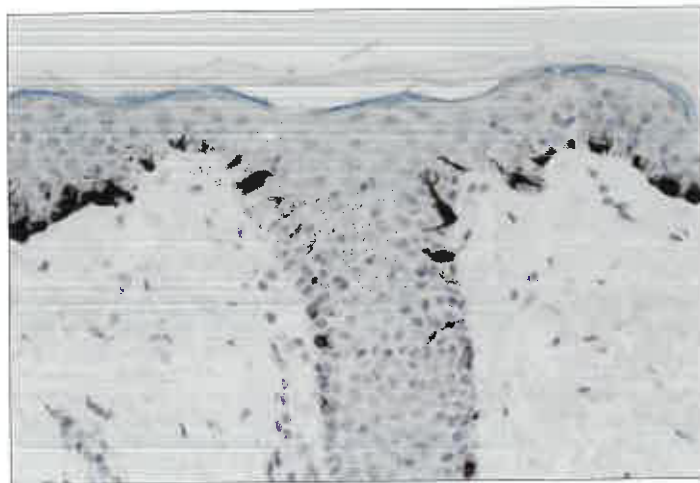


Fig. 7.9 Melanociti nello strato basale di pelle sottile, compreso quello dell'epidermide follicolare, in un campione biotico di cute periauricolare di un maschio caucasico. I melanociti pigmentati, visualizzati immunocitochimicamente utilizzando anticorpi contro il marker di differenziazione Melan A/MART-1, estendono i loro processi dendritici tra i cheratinociti dello strato basale e della porzione più profonda dello strato spinoso. In questo campione i melanociti sono relativamente inattivi, come dimostra l'assenza di melanosomi visibili all'interno dei cheratinociti circostanti. (Per gentile concessione di Peter Helliwell e del Dr. Joseph Mathew, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK.)

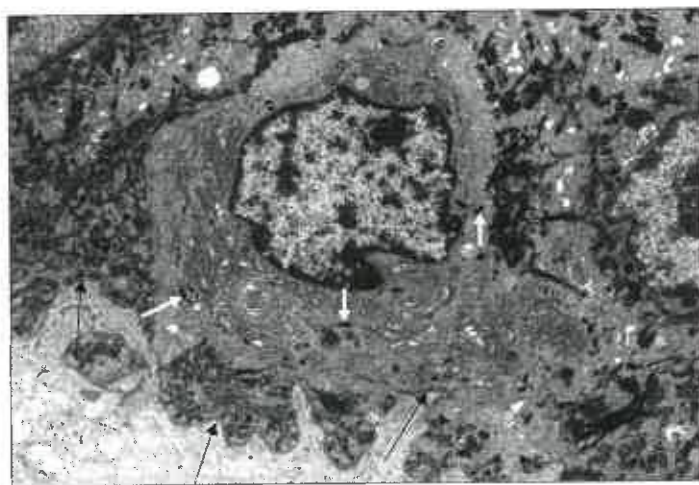


Fig. 7.10 Microfotografia elettronica di un melanocita nell'epidermide basale in cui si osservano il nucleo e il citoplasma contenente melanosomi (freccia bianca). Non si evidenziano giunzioni desmosomiali con i cheratinociti adiacenti. Il citoplasma dei cheratinociti contiene filamenti di cheratina elettron-densi (assenti nel melanocita) e melanosomi. Le frecce nere indicano la giunzione dermoepidermica. Tessuto umano. (Per gentile concessione del Dr. Bart Wagner, Histopathology Department, Sheffield Teaching Hospitals, UK.)

I melanociti sono cellule dendritiche prive di contatti desmosomiali con i cheratinociti adiacenti; contraggono tuttavia giunzioni emidesmosomiali con la lamina basale. Nei comuni preparati tissutali, i melanociti appaiono come cellule chiare nello strato basale dell'epidermide. Il numero per unità di area dell'epidermide varia da 2.300 per mm² nella cute delle guance a 800 per mm² nella cute addominale. Si stima che un singolo melanocita possa contrarre contatti funzionali tramite i suoi processi dendritici con fino a 30 cheratinociti. Il nucleo è grande, tondeggiante ed eucromatico e il citoplasma contiene filamenti intermedi, un complesso di Golgi ben sviluppato con vescicole, e reticolo endoplasmatico rugoso associato, mitocondri, vescicole rivestite, insieme a organelli caratteristici, i melanosomi.

Il melanosoma è un organello rivestito da membrana che va incontro a una sequenza di stadi maturativi durante i quali la melanina è sintetizzata e quindi depositata al suo interno per mezzo di una reazione tirosina-tirosinasi. I melanosomi maturi si spostano all'interno dei dendriti lungo la superficie dei microtubuli e sono trasferiti ai cheratinociti che li

assumono con un meccanismo fagocitico (si veda Wu e Hammer 2014). Ciascun melanocita rifornisce di melanina circa 35-40 cheratinociti vicini dello strato basale. I cheratinociti inglobano e internalizzano l'apice dei dendriti da cui sono prelevati i melanosomi che si accumulano quindi nel citoplasma del cheratinocita. Qui essi si osservano come granuli isolati (nella cute fortemente pigmentata) o impacchettati all'interno di lisosomi secondari, come complessi di melanosomi, nella cute scarsamente pigmentata. Nei cheratinociti basali possono accumularsi in forma di "cappucci" semilunari che sovrastano la porzione distale del nucleo. Con la progressione dei cheratinociti verso la superficie epidermica, i melanosomi vanno incontro a degradazione e i residui di melanina nello strato corneo sono visibili come particelle di aspetto polveroso. I melanosomi sono degradati più rapidamente nella cute dei caucasici, mentre nelle razze scure i melanosomi persistono anche nelle cellule degli strati più superficiali. I melanosomi sono acidi, il che spiega perché i più grandi melanosomi presenti nella pelle di tipo scuro si associno a una superficie epidermica più acida (pH 4,3) rispetto alla pelle di tipo chiaro (pH 5,3).

La melanina protegge contro gli effetti dannosi della radiazione UV sul DNA ed è inoltre un efficiente "spazzino" di radicali liberi potenzialmente lesivi. Tuttavia, un'alta concentrazione di melanina può influenzare negativamente la sintesi di vitamina D nei soggetti di cute più scura che vivono alle latitudini nordiche. La pigmentazione melanica può essere di tipo costitutivo o facoltativo. La pigmentazione costitutiva è il grado intrinseco di pigmentazione, geneticamente determinato, mentre la pigmentazione facoltativa è la manifestazione di cambiamenti reversibili nella produzione di melanina indotti da vari agenti ambientali, come le radiazioni UV e X, sostanze chimiche e ormoni. Le diverse pigmentazioni caratteristiche delle varie razze sono dovute a differenze nella morfologia e nell'attività dei melanociti piuttosto che a differenze nel loro numero o nella distribuzione. Nella cute che presenta un'intensa pigmentazione costitutiva, le cellule sono generalmente più grandi, presentano più estese arborizzazioni dendritiche e contengono melanosomi più grandi e a uno stadio maturativo più avanzato rispetto a quelli presenti nei melanociti degli individui di pelle più chiara. I cheratinociti contengono a loro volta un numero maggiore di melanosomi, presenti in forma di singoli granuli sparsi, mentre nella cute chiara la maggior parte è contenuta all'interno di lisosomi secondari in complessi di melanosomi.

La risposta alla luce ultravioletta consiste in una rapida abbronzatura con uno scurimento del pigmento che può verificarsi in pochi minuti, come probabile conseguenza della fotossidazione della melanina preesistente. Un'abbronzatura più tardiva compare dopo circa 48 ore e prevede la stimolazione della melanogenesi all'interno dei melanociti e il trasferimento di ulteriori melanosomi nei cheratinociti. I melanociti attivi possono aumentare di dimensioni, così come può incrementare il loro numero apparente, prevalentemente per l'attivazione di cellule dormienti. Si ritiene che le lentiggini caratteristiche degli individui con i capelli rossi siano in genere indotte dai raggi UV, ma nonostante una regolare esposizione, compaiono solo dopo vari anni dalla nascita. Paradossalmente, nelle lentiggini i melanociti sono presenti in numero significativamente minore rispetto alla circostante epidermide meno pigmentata, ma sono di dimensioni maggiori e più attivi.

Si ritiene che l'ormone adrenocorticotropo (ACTH) influenzi l'attività dei melanociti ed è probabilmente responsabile dell'iperpigmentazione che si associa a disturbi ipofisari e della corticale surrenalica. In gravidanza, sono i più alti livelli di estrogeni e progesterone i responsabili dell'aumentata melanizzazione del volto, della cute addominale e genitale, del capezzolo e dell'areola, che può in larga misura permanere indefinitamente.

Nell'albinismo, la tirosinasi necessaria per la sintesi della melanina è assente o inattiva e i melanociti, seppure presenti, appaiono come cellule relativamente quiescenti in un'epidermide altrimenti normale. In età avanzata, i melanociti diminuiscono notevolmente di numero e risultano assenti nei capelli grigio-bianchi. Per ulteriori approfondimenti sulle funzioni dei melanociti in condizioni normali e patologiche, si veda Hearing (2011).

Cellule di Langerhans

Le cellule di Langerhans (Fig. 7.11) sono cellule dendritiche presenti l'antigene regolarmente distribuite negli strati basale e spinoso dell'epidermide e negli annessi cutanei. Si ritrovano anche in altri

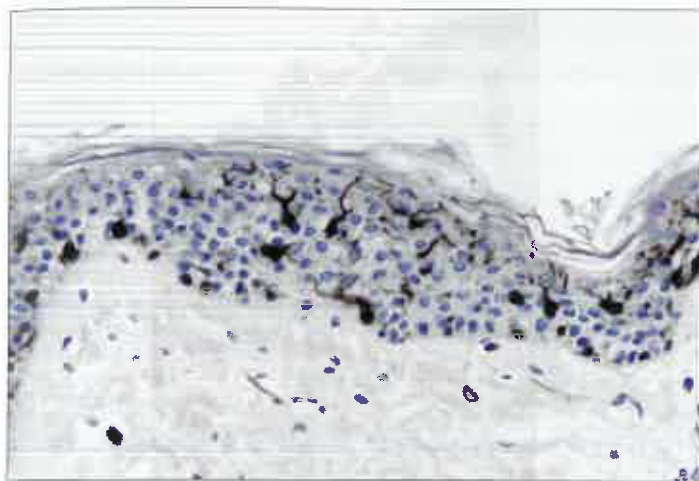


Fig. 7.11 Cellule di Langerhans immunomarcate per il marker proteico S100, con i loro dendriti si estendono tra i cheratinociti, soprattutto nello strato spinoso della cute sottile umana. Anche i melanociti dello strato basale e altri citotipi dermici sparsi (forse di origine nervosa) risultano positivi per S100 visualizzato con metodo della perossidasi. (Per gentile concessione di Peter Helliwell e del Dr. Joseph Mathew, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK.)

epiteli pavimentosi composti come nelle mucose buccale, tonsillare ed esofagea, nelle mucose cervicale e vaginale e nell'epitelio di transizione della vescica urinaria. Sono presenti anche nella congiuntiva, ma non nella cornea. Nelle preparazioni di routine esse appaiono come elementi chiari che occupano una posizione relativamente alta tra le stratificazioni di cheratinociti. Provengono dal midollo osseo e durante lo sviluppo migrano nell'epidermide fino a stabilire la popolazione postnatale (460-1.000/mm², equivalente, con alcune variazioni regionali, al 2-3% di tutte le cellule dell'epidermide) che è poi mantenuta costante dal continuo apporto di nuovi elementi dal midollo.

Il nucleo è eucromatico e presenta una marcata indentatura, e il citoplasma contiene un complesso di Golgi ben sviluppato, lisosomi (che spesso contengono al loro interno melanosomi fagocitati) e organelli caratteristici, i granuli di Birbeck, che sono la caratteristica ultrastrutturale della cellula di Langerhans. Questi ultimi sono discoidali, a forma di cupola, o presentano una vescicola appiattita che ricorda l'estremità di una racchetta da tennis; in sezione appaiono solitamente come formazioni bastoncellari striate trasversalmente, lunghe 0,5 µm e larghe 30 nm. In seguito alla stimolazione antigenica, le cellule di Langerhans abbandonano l'epidermide migrando verso i tessuti linfoidi (si veda Fig. 4.14). Il loro numero aumenta nelle malattie infiammatorie croniche della cute e, in particolare, in quelle a eziologia immune, come alcuni tipi di dermatite.

Cellule di Merkel

Le cellule di Merkel si osservano nello strato basale dell'epidermide come cellule chiare di forma ovale, isolate o in gruppi. Si ritrovano anche nella guaina esterna della radice di alcuni grandi follicoli piliferi. Le cellule di Merkel derivano embriologicamente dalla cresta neurale e non sono correlate con i cheratinociti, come ritenuto in passato. Istologicamente, possono essere distinte dalle altre cellule chiare (melanociti e cellule di Langerhans) solo sulla base di criteri immunoistochimici e ultrastrutturali.

Processi corti e rigidi della loro membrana plasmatica si interdigitano con i cheratinociti adiacenti dello strato basale, ai quali le cellule di Merkel risultano connesse per mezzo di piccoli desmosomi. Il citoplasma contiene numerosi filamenti intermedi fitamente impacchettati (cheratine epiteliali semplici, prevalentemente i tipi K8 e K18 ma anche K19 e K20) e caratteristici granuli densi di 80-110 µm. Al polo basale, la membrana plasmatica della cellula di Merkel è in stretto contatto con la membrana plasmatica di una terminazione assonica. Si ritiene che le cellule di Merkel funzionino come recettori sensitivi neuroendocrini: sono meccano-recettori a lento adattamento che rispondono alle deformazioni direzionali dell'epidermide, non-

ché alla direzione dello spostamento del pelo, rilasciando un trasmettitore dai loro granuli densi citoplasmatici. Vi sono evidenze secondo cui una sottopopolazione di cellule di Merkel è priva di contatti assonali e può svolgere localmente una funzione neuroendocrina. Per ulteriori approfondimenti circa le cellule di Merkel, si veda Lucarz e Brand (2007).

Le cellule di Merkel possono andare incontro a trasformazione maligna, eventualmente indotta dal polyomavirus delle cellule di Merkel, dando origine a una neoplasia rara e aggressiva che si presenta generalmente come un nodulo non dolente a rapida crescita in un'area esposta al sole.

DERMA

In prossimità dell'epidermide vi è il derma (si vedano Figg. 7.1, 7.4 e 7.17), un tessuto connettivo moderatamente denso e strutturalmente irregolare, composto da un intreccio di fibre collagene e fibre elastiche immerse in una sostanza fondamentale amorfa costituita da glicosaminoglicani, glicoproteine e acqua legata. Il derma contiene anche nervi, vasi ematici, linfatici e annessi epidermici. Da un punto di vista meccanico, il derma conferisce al tegumento una notevole resistenza grazie al numero e all'organizzazione delle sue fibre collagene (responsabili della resistenza alla trazione) ed elastiche (responsabili del ritorno elastico). La densità del reticolo fibroso e, quindi, le sue proprietà fisiche, varia nelle diverse parti del corpo e in funzione dell'età e del sesso. Il derma è essenziale per la sopravvivenza dell'epidermide e all'interfaccia dermoepidermica sono scambiati importanti segnali morfogenetici sia durante lo sviluppo sia dopo la nascita. Il derma può essere suddiviso in due zone: uno stretto strato papillare superficiale e uno strato reticolare più profondo. Il confine tra queste due zone è indistinto.

Nell'adulto, il collagene dermico appartiene prevalentemente ai tipi I e III, in proporzioni relative dell'80-85% e del 15-20% rispettivamente. Le fibre di tipo I, più grossolane, predominano nel derma reticolare, mentre le più sottili fibre di tipo III prevalgono nel derma papillare e intorno ai vasi sanguigni. Il collagene di tipo IV si ritrova nella lamina basale interposta tra l'epidermide e il derma, nonché intorno alle cellule di Schwann associate ai nervi periferici e alle cellule endoteliali dei vasi. I tipi V, VI e VII sono presenti nel derma come componenti minori. Le fibre elastiche si organizzano in un reticolo fibroso che si intreccia con i fasci di collageni in tutto il derma, risultando comunque più abbondanti in determinate regioni (ad es. nell'ascella). Deficit di collageni di tipo XVII e di collageni di tipo VII, per effetto di mutazioni patologiche dei geni *COL17A1* e *COL7A1*, determinano rispettivamente l'epidermolisi bollosa giunzionale e distrofica che si manifestano con fragilità cutanea indotta da traumi.

Dopo la nascita, nel derma sono presenti due categorie principali di cellule, permanenti e migranti, come di norma in tutti i tessuti connettivi non specializzati. Le cellule permanentemente residenti comprendono le cellule delle strutture organizzate, quali i nervi, i vasi, i muscoli erettori del pelo e i fibroblasti, responsabili della sintesi di tutte le componenti della matrice extracellulare del derma. Le cellule migranti, tutte di derivazione midollare (si veda Fig. 4.12), includono i macrofagi, i mastociti, i granulociti eosinofili e neutrofili, i linfociti T e B (comprese le plasmacellule secernenti anticorpi) e le cellule dendritiche interstiziali del derma, responsabili dell'immunosorveglianza e della presentazione dell'antigene.

Strati del derma

Strato papillare

Lo strato papillare si trova immediatamente sotto l'epidermide (si veda Fig. 7.4). Esso garantisce ancoraggio meccanico, supporto metabolico e mantenimento del trofismo dell'epidermide sovrastante, nonché l'apporto delle terminazioni nervose sensitive e dei vasi ematici. Il citoscheletro dei cheratinociti dell'epidermide basale è connesso alla matrice fibrosa del derma papillare tramite l'inserzione di fasci di cheratina agli emidesmosomi basali, quindi tramite i filamenti di ancoraggio della lamina basale, alle fibrille collagene di tipo VII che si estendono nel derma papillare (si veda Fig. 7.5). Questa organizzazione fornisce all'epidermide un substrato meccanicamente stabile.

La porzione superficiale del derma si organizza in numerosi rilievi papillari, le papille dermiche, che si interdigitano con gli adiacenti zaffi epidermici alla base dell'epidermide, andando a costituire la giunzione dermoepidermica alle loro interfacce. Le papille mostrano apici arrotondati o smussi, talvolta suddivisi in diverse cuspidi. Nella cute sottile, e in particolare nelle regioni sottoposte a scarse sollecitazioni meccaniche e dotate di una sensibilità minima, le papille sono piccole e poco numerose, mentre nella cute spessa palmare e plantare, esse sono molto più grandi, strettamente aggregate e organizzate in linee curve parallele che seguono l'andamento delle creste e dei solchi delle corrispondenti regioni superficiali (si veda Fig. 7.1). Profondamente a ciascuna cresta epidermica, decorrono due file longitudinali di papille, una su ciascun lato degli zaffi epidermici attraversati dai dotti sudoripari nel loro percorso per raggiungere la superficie. Le papille contengono sottili fasci, fittamente intrecciati, di fibre collagene di tipo I e III e una certa quantità di fibrille elastiche. Inoltre è presente un'ansa capillare (si veda Fig. 7.4) e, in alcune sedi, specialmente nella cute spessa e glabra, si osservano le terminazioni nervose dei corpuscoli di Meissner.

Strato reticolare

Lo strato reticolare si fonde con la porzione profonda dello strato papillare. I suoi fasci di fibre collagene sono, più spessi di quelli dello strato papillare e formano un reticolo tridimensionale molto resistente ma deformabile, che contiene un numero variabile di fibre elastiche. L'orientamento prevalentemente parallelo delle fibre collagene può essere collegato alle forze meccaniche locali sul derma e può essere coinvolto nello sviluppo delle linee cutanee.

Ipoderma

Conosciuto anche come fascia o tessuto sottocutaneo, l'ipoderma è uno strato di tessuto connettivo lasso di spessore variabile in continuità con la porzione profonda del derma. Si tratta spesso di tessuto adiposo, specie quello interposto tra il derma e la muscolatura parietale. Oltre a contribuire alla mobilità del piano cutaneo, la sua componente adiposa contribuisce all'isolamento termico, ammortizza i traumi meccanici e costituisce infine un'importante riserva energetica. È attraversato dai nervi e dai vasi sanguigni e linfatici sottocutanei, i cui tronchi principali decorrono nelle porzioni più profonde, dove il tessuto adiposo è più scarso. Nelle regioni della testa e del collo, l'ipoderma contiene anche muscoli, come il platysma, che rappresentano gli equivalenti vestigiali delle molto più estese lamine muscolari sottocutanee tipiche di altri mammiferi.

La quantità e la distribuzione del grasso sottocutaneo variano in base al genere: di solito, questo è più abbondante e più ampiamente distribuito nelle femmine, mentre diminuisce dal tronco alle estremità nei maschi. La quantità totale del grasso sottocutaneo tende ad aumentare sia nei maschi sia nelle femmine dopo la mezza età. Come in altre sedi, anche nell'ipoderma la quantità di tessuto adiposo riflette, più che una variazione nel numero delle cellule, la quantità totale di lipidi immagazzinata negli adipociti. Vi è un'associazione con il clima (piuttosto che con la razza): il grasso superficiale è più abbondante nelle aree geografiche più fredde. L'ipoderma è più evidente sulla parete addominale anteroinferiore, dove è ricco di tessuto elastico e appare pluristratificato nel passare, attraverso le regioni inguinali, alle cosce. È ben differenziato negli arti e nel perineo, ma si assottiglia passando sulle superfici dorsali delle mani e dei piedi, sui lati del collo e del viso, intorno all'ano e sul pene e sullo scroto. È quasi assente nell'orecchio esterno ed è atipico nel cuoio capelluto e nei palmi delle mani e nelle piante dei piedi.

UNITÀ PILOSEBACEA

L'unità pilosebacea è composta dal pelo e dal suo follicolo pilifero, cui si associano un muscolo erettore del pelo, una ghiandola sebacea e, talvolta, una ghiandola apocrina (si veda Fig. 7.1; Fig. 7.12). Gli elementi dell'unità pilosebacea non sono tutti necessariamente presenti nelle varie regioni del corpo.

Peli

I peli sono formazioni filamentose corneificate presenti su quasi tutta la superficie corporea. Essi emergono dal piano cutaneo con una certa angolazione (si veda Fig. 35.1), che è particolarmente evidente sulle

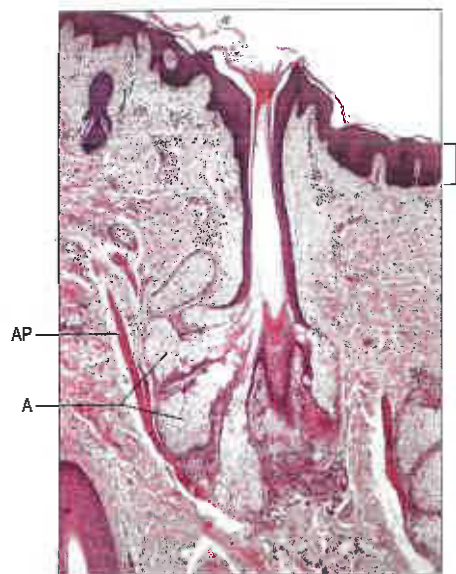


Fig. 7.12 Unità pilosebacea in campione di cute sottile e irsuta, basso ingrandimento. Il follicolo pilifero, il fusto e la radice del pelo, si estendono quasi verticalmente attraverso il campo, con il follicolo che raggiunge l'epidermide interfollicolare (E). Gli acini (A) di una ghiandola sebacea, sezionata anche tangenzialmente attraverso la propria capsula (in basso al centro, sotto la porzione del follicolo pilifero sezionato), si aprono nel follicolo al centro del campo. Si noti il muscolo liscio associato detto, erettore del pelo (Arrector Pili, AP). Si veda anche la Figura 7.15.

superfici dorsali di avambracci, mani e dita, dove i peli risultano inclinati verso il lato ulnare. I peli mancano in diverse parti del corpo, siano esse ricoperte da cute spessa (palmi delle mani, piante dei piedi, superfici flessorie delle dita) o sottile (ombelico, capezzoli, glande del pene e del clitoride, piccole labbra, superficie interna delle grandi labbra, prepuzio). La presenza, la distribuzione e la relativa abbondanza dei peli in determinate regioni come la faccia (nel maschio), il pube e le ascelle, sono caratteri sessuali secondari implicati nella comunicazione sociosessuale. Densità, forma, distribuzione e pigmentazione dei peli sono soggette a variazioni razziali e individuali. I peli hanno un ruolo, seppure marginale, nella termoregolazione; sullo scalpo, i capelli offrono una certa protezione contro i traumi e gli effetti dannosi della radiazione solare. Sono dotati di una funzione sensitiva.

La densità dei peli per unità di superficie varia dai circa 600/cm² sul volto, ai 60/cm² sul resto del corpo. La loro lunghezza varia da meno di un millimetro a più di un metro e lo spessore è generalmente compreso tra 0,005 e 0,6 mm. I peli possono essere dritti (o lisci), ondulati, elicoidali o a spirale e variano nel colore con il tipo e il grado di pigmentazione. I capelli ricci hanno una sezione trasversale appiattita e sono più deboli dei capelli dritti. Sulla maggior parte della superficie corporea i peli sono corti e sottili (peli vello) e in alcune aree non si proiettano oltre il proprio follicolo (ad es. cute palpebrale). In altre regioni sono più lunghi e spessi, in genere intensamente pigmentati (peli terminali) come i peli dello scalpo (capelli), le ciglia e le sopracciglia, i peli postpuberali dell'ascella e del pube, i baffi, la barba e i peli del torace nel maschio. La presenza, nella femmina, di spessi peli terminali che si sviluppano secondo un modello maschile va sotto il nome di irsutismo e può essere familiare o il segno di un disordine endocrino caratterizzato da eccessiva produzione di androgeni.

Follicolo pilifero

Il follicolo pilifero (si vedano Figg. 7.1 e 7.12; Fig. 7.13A) consiste in una crescita verso il basso dell'epidermide contenente un pelo. Può estendersi in profondità (3 mm), nell'ipoderma, o può essere superficiale (1 mm) all'interno del derma. L'asse maggiore del follicolo presenta tipicamente un decorso obliquo rispetto alla superficie cutanea e, nei peli ricci, risulta anche incurvato. La morfologia del follicolo pilifero varia con i cicli di crescita e caduta del pelo. Nella fase di anagen, il pelo è in attiva crescita e il follicolo raggiunge il suo massimo sviluppo.

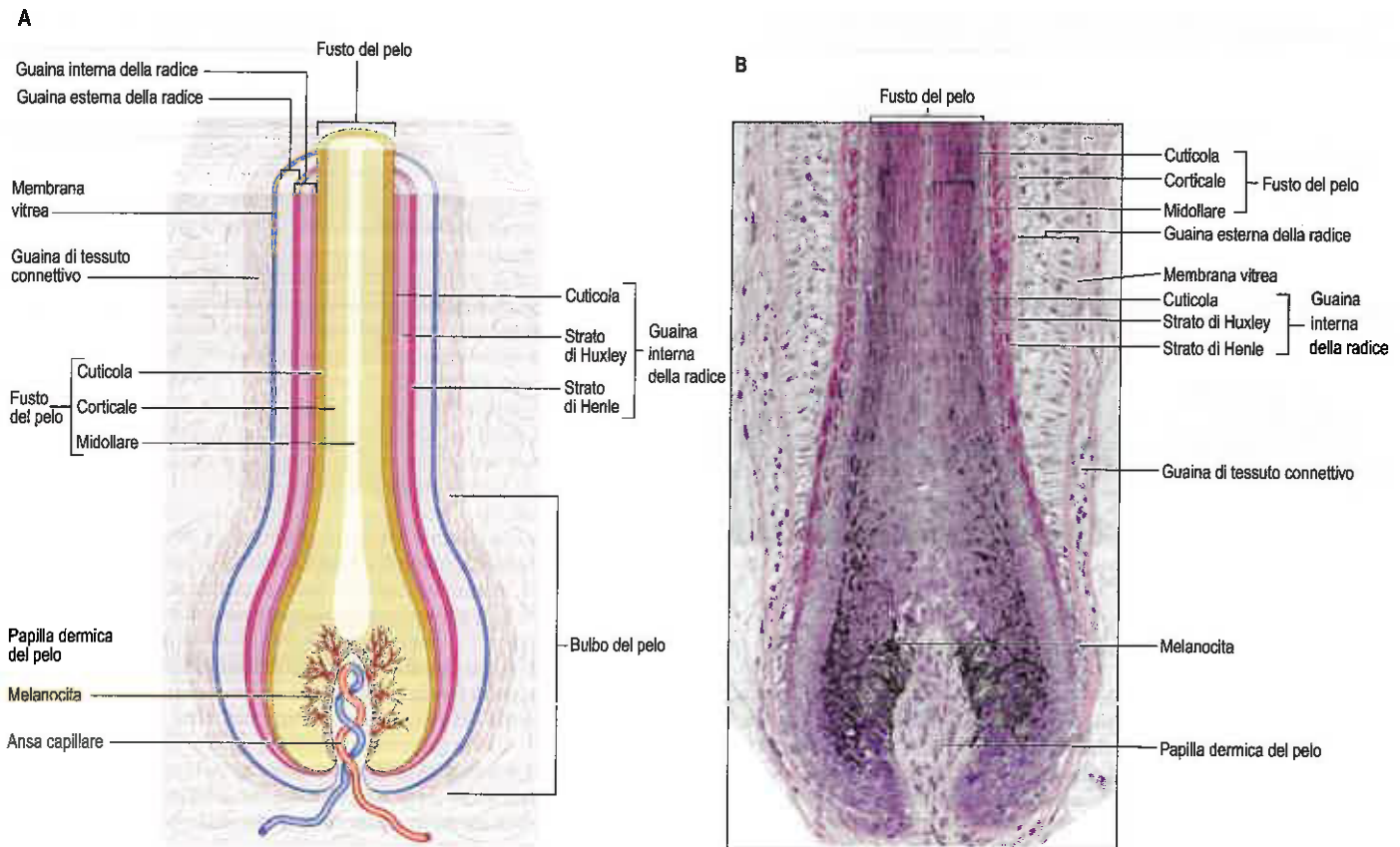


Fig. 7.13 A. Principali caratteristiche strutturali della porzione basale del follicolo pilifero, in cui si mostra l'organizzazione degli strati principali del pelo e delle guaine associate che originano nel bulbo pilifero. Una papilla dermica del pelo invagina il bulbo e, lungo lo strato basale dell'epidermide, alla sua interfaccia con il derma, i melanociti inseriscono i propri dendriti tra i cheratinociti che formano il pelo. **B.** Bulbo del pelo alla base del follicolo pilifero, nell'uomo. La papilla dermica invagina il bulbo dalla sua guaina fibrosa esterna, trasportando un'ansa capillare. I melanociti nella matrice germinativa (l'equivalente dello strato basale dell'epidermide interfollicolare) estendono i loro dendriti negli strati adiacenti di cheratinociti, ai quali trasferiscono melanosomi. Sono indicati anche gli strati che compongono il fusto del pelo e le guaine della radice. (B. Per gentile concessione di Peter Helliwell e del Dr. Joseph Mathew, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK.)

Nella fase involutiva di catagen, la crescita del pelo cessa e il follicolo si ritira. Nella fase di riposo, o di telogen, il fondo del follicolo risulta totalmente assente. Quest'ultimo stadio è seguito dalla fase di anagen del ciclo successivo. Ulteriori dettagli sul ciclo di crescita del pelo sono forniti di seguito.

Follicolo in anagen

Il follicolo in fase di anagen presenta molte regioni. La parte più profonda è il segmento inferiore che include la regione del bulbo del pelo, che si estende fino all'inserzione del muscolo erettore del pelo a livello del rigonfiamento follicolare. Il segmento follicolare compreso tra questo punto e il sito di ingresso del dotto sebaceo è noto come istmo, al di sotto del quale c'è l'infundibolo, o dotto pilifero dermico, che continua nel dotto pilifero intraepidermico. Al di sopra del dotto sebaceo, il fusto del pelo e la parete follicolare sono intimamente connessi ed è solo verso l'estremità superficiale dell'istmo che il pelo diviene libero all'interno del dotto pilifero. Al di sotto dell'infundibolo il follicolo risulta circondato da uno spesso strato di derma perifollicolare contenente collagene di tipo III, elastina, fibre nervose sensitive e vasti sanguigni, in cui confluiscono le fibre del muscolo erettore del pelo. Nei follicoli piliferi di grandi dimensioni, l'interfaccia tra il derma e il compartimento epiteliale è contraddistinta da una spessa membrana basale specializzata, la membrana vitrea.

Bulbo del pelo

Il bulbo pilifero costituisce la porzione più profonda dell'epitelio follicolare e riveste la papilla dermica del pelo, costituita da elementi cellulari connettivali (Fig. 7.13B). La papilla dermica del pelo è un importante raggruppamento di cellule mesenchimali induttive, necessario per la crescita del follicolo pilifero nei suoi vari stadi per tutta la vita adulta; è una continuazione dello strato di mesenchima avventi-

ziale che segue i contorni del follicolo pilifero. Il bulbo pilifero dà origine al pelo e alla sua guaina interna della radice. Tracciando un'ipotetica linea orizzontale attraverso la sua porzione più ampia, il bulbo può essere suddiviso in una matrice germinativa profonda e in una porzione superficiale. La matrice germinativa è costituita da un addensamento di cheratinociti pluripotenti in attiva proliferazione, tra i quali si riscontrano, sparsi, melanociti e alcune cellule di Langerhans. La porzione superiore del bulbo è costituita da cellule originate dalla matrice. Queste cellule migrano in direzione apicale e si differenziano lungo diverse linee. Le cellule che risalgono centralmente formano la midollare del pelo. Lamine cellulari concentriche si succedono in senso radiale generando la corteccia e la cuticola del pelo e, esternamente a queste, i tre strati della guaina interna della radice. Questi ultimi sono, dall'interno all'esterno, la cuticola della guaina interna della radice, lo strato di Huxley e lo strato di Henle. Lo strato di Henle è circondato dalla guaina esterna della radice, che costituisce la parete cellulare del follicolo (si veda Fig. 7.13). La differenziazione degli elementi cellulari nei vari strati del pelo e della guaina interna della radice ha inizio nella porzione superiore del bulbo e risulta essere asincrona, iniziando più precocemente negli strati di Henle e di Huxley.

Struttura del pelo e delle sue guaine

Il fusto di un pelo completamente sviluppato consiste di tre zone concentriche che, dall'esterno all'interno, sono note come cuticola, corticale e midollare del pelo. Ciascuna zona è caratterizzata da differenti tipi di filamenti cheratinici e da differenti modelli di corneificazione. La midollare è generalmente assente nei peli più sottili. La cuticola, il rivestimento superficiale del pelo, è formata da diversi strati di lamelle cornee sovrapposte, orientate in direzione apicale e leggermente verso l'esterno (Fig. 7.14). Le cellule immature della cuticola possiedono

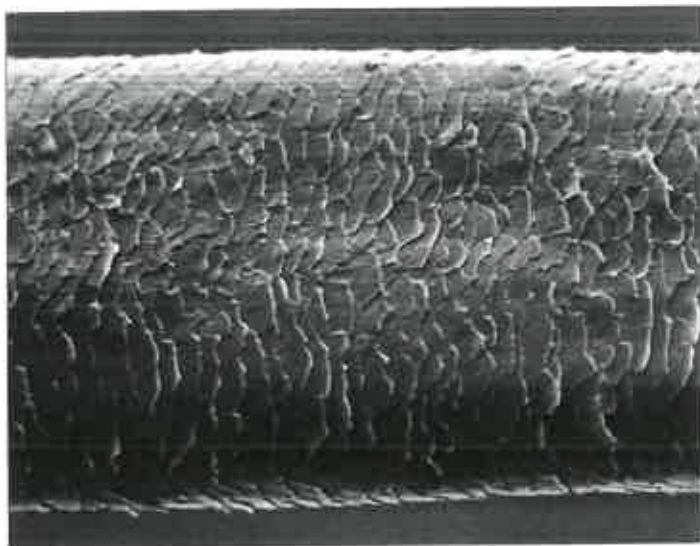


Fig. 7.14 Microfotografia elettronica a scansione di un capello in cui si mostrano i dettagli della struttura di superficie. Si noti come le cellule della cuticola si sovrappongono le une alle altre; le loro estremità libere puntano verso l'apice del capello. (Per gentile concessione di Michael Crowder MD.)

densi granuli amorfi, allineati prevalentemente lungo la membrana plasmatica esterna, insieme ad alcuni filamenti. La corticale costituisce la maggior parte del fusto del pelo ed è formata da un gran numero di lamelle cornee allungate, strettamente impacchettate, che possono contenere residui nucleari e melanosomi. Le cellule immature della corticale, prive di granuli densi, contengono fasci di filamenti fittamente stipati e, quando completamente corneificate, assumono un caratteristico aspetto a impronta di pollice, per l'organizzazione spiraliforme dei filamenti. La midollare, quando presente, è formata da colonne cellulari debolmente aggregate, spesso discontinue, ciascuna composta da cellule parzialmente degenerate contenenti vacuoli, filamenti sparsi, materiale granulare e melanosomi. Tra le cellule o anche al loro interno si riscontrano cavità aeree.

Gli strati di Henle e di Huxley della guaina interna della radice contengono granuli densi e irregolari di cheratoialina, associati a filamenti che precedono la corneificazione. Al livello della porzione superiore del bulbo, lo strato di Henle comincia a corneificarsi e così anche lo strato di Huxley nel segmento medio della porzione inferiore del follicolo. Una volta ultimato il processo di differenziazione, le cellule di entrambi gli strati possiedono uno spesso involucro corneo di filamenti di cheratina immersi in una matrice. Le cellule della cuticola della guaina interna della radice vanno incontro alla differenziazione terminale a un livello più prossimo al bulbo del pelo rispetto alle cellule dello strato di Huxley, ma non presentano una ben definita organizzazione filamentosa, come si osserva invece nelle cellule della corticale del fusto del pelo. Con la corneificazione, le cellule cuticolari del pelo e della guaina interna appaiono tra loro embricate. Approssimativamente all'altezza dell'ingresso del dotto sebaceo, al di sopra dell'istmo, la guaina interna della radice si frammenta e il pelo rimane libero nel canale follicolare.

La guaina esterna della radice inizia al livello della porzione superficiale del bulbo come uno strato singolo o doppio di cellule indifferenziate contenenti glicogeno. Nelle porzioni più superficiali del follicolo appare multistratificata. A livello dell'istmo, i rimanenti strati della guaina del follicolo divengono appiattiti, compressi, e attenuati. Emergendo dall'istmo, la guaina esterna della radice assume le caratteristiche differenziali e la struttura stratificata tipiche dell'epidermide interfollicolare, con la quale si continua. Superficialmente al sito di ingresso del dotto sebaceo, essa forma la parete del canale pilifero.

Ciclo e crescita del pelo

L'attività ciclica del follicolo pilifero consiste in un susseguirsi di fasi di crescita, riposo e perdita del pelo. Nell'uomo, queste fasi ricorrono in cicli irregolari, di durata variabile: la durata di ogni singola fase è infatti soggetta a variazioni regionali e di altro tipo. L'anatomia del follicolo e del pelo in fase di crescita (anagen) è stata descritta nei precedenti paragrafi. I melanociti, attivi solo in fase di medio-anagen, sono in grado di

produrre sia feomelanosomi sia eumelanosomi, che sono quindi trasferiti ai cheratinociti precorticali e midollari. I cambiamenti di colore, tipici dell'adolescenza, sono dovuti a variazioni nel tipo di melanosoma dominante prodotto.

La fase di anagen è seguita dalla fase di catagen o involutiva, durante la quale cessa l'attività mitotica della matrice germinativa, la base del pelo si condensa in una struttura a forma di clava che si sposta verso la superficie fino al livello del muscolo erettore del pelo, e tutto il segmento inferiore del follicolo degenera. Anche la papilla dermica si sposta in superficie rimanendo in prossimità della base del follicolo accorciato e del pelo a clava in esso contenuto, una situazione che persiste durante la fase di riposo o telogen. Nella fase di telogen i melanociti, divenuti amelanotici, possono essere identificati solo ultrastrutturalmente. All'inizio della successiva fase di anagen, le cellule epiteliali alla base del follicolo si dividono dando origine a un secondo abbozzo bulbare che si sviluppa fino a ricoprire la papilla dermica formando un nuovo bulbo pilifero. Quest'ultimo cresce dirigendosi in profondità, dove rigenera il fondo del follicolo da cui si sviluppa un nuovo pelo che fiancheggia il pelo clava, che infine cade.

Dopo la nascita, i peli mostrano asincronia regionale di durata del ciclo e di fase che porta a un quadro irregolare di crescita e sostituzione. In alcune regioni, come il cuoio capelluto, il ciclo si misura in anni, mentre in altre, come nel caso dei peli corporei comuni, il ciclo è molto più breve e i peli presentano conseguentemente una lunghezza limitata. Con la pubertà si assiste a un'intensa crescita pilare, con formazione di peli molto più spessi a livello del pube e delle ascelle in entrambi i sessi e anche sulla faccia e sul tronco nel maschio. Gli ormoni esercitano sulla crescita del pelo azioni complesse: oltre agli ormoni sessuali sono coinvolti anche gli ormoni tiroidei, corticosteroidi e ipofisari. Gli androgeni stimolano la formazione dei peli sul corpo e sul volto. All'incirca dopo i 30 anni, questi ormoni tendono a trasformare gli spessi peli terminali dello scalpo in piccoli peli; con conseguente ritiro della capigliatura dalla fronte fino talvolta allo sviluppo di un quadro di calvizie maschile completa. Nella femmina, gli estrogeni sono responsabili del mantenimento dei peli vello; la ridotta produzione di estrogeni dopo la menopausa può consentire la crescita di peli più robusti sul corpo e sulla faccia. Verso metà della gravidanza, la fase di crescita dei peli può risultare particolarmente attiva ma, successivamente, spesso nel post parto, un numero insolitamente elevato di peli va incontro alla fase di telogen e cade prima che ricominci un nuovo ciclo. Negli uomini in età avanzata, si assiste a un aumento della crescita pilare a livello delle sopracciglia, all'interno delle narici e nel canale auricolare esterno, mentre nel resto del corpo la crescita rallenta e i peli divengono molto più sottili.

Probabilmente a causa dell'influenza di tutti i fattori sopramenzionati, le misurazioni della velocità di crescita dei singoli peli risultano estremamente variabili. Nel maschio si ammette generalmente una velocità di crescita pari a 0,2-0,44 mm/24 ore, con valori massimi a livello dello scalpo. Contrariamente a quanto sostenuto da talune credenze popolari, la rasatura o il taglio di peli e capelli non comporta alcuna variazione della velocità di crescita e i peli cessano di crescere *post mortem*.

Ghiandole sebacee

Le ghiandole sebacee sono piccole strutture saccolari (si vedano Figg. 7.1 e 7.12; Fig. 7.15) localizzate nel derma. La maggior parte si associa a follicoli piliferi e a muscoli erettori del pelo a formare unità pilosebacee. Si ritrovano su tutto il corpo con l'eccezione della cute spessa e glabra palmare, plantare e delle superfici flessorie delle dita. Sono tipicamente costituite da un raggruppamento di acini secernenti che, per mezzo di un breve dotto comune, sboccano nel dotto pilifero dermico del follicolo pilifero. Esse rilasciano nel canale la loro secrezione lipidica, il sebo, con un meccanismo di tipo olocrino (si veda Cap. 2). In alcune aree, ricoperte da una cute sottile priva di follicoli piliferi, i loro dotti si aprono invece direttamente sulla superficie cutanea, ad esempio labbra e angoli della bocca, mucosa buccale, capezzoli (ghiandole di Montgomery), areole mammarie femminili, pene, superficie interna del prepuzio, clitoride e piccole labbra. Anche le grosse e complesse ghiandole tarsali delle palpebre (ghiandole di Meibomio), ai margini palpebrali, sono di questo tipo. Ghiandole sebacee si ritrovano anche nel meato acustico esterno (ghiandole ceruminose).

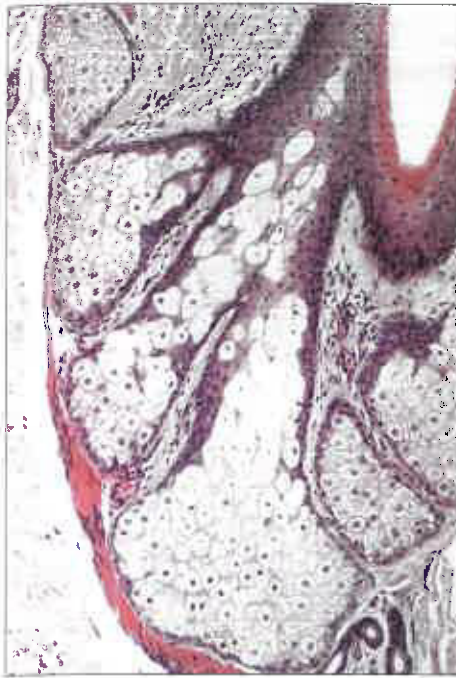


Fig. 7.15 Ghiandola sebacea in cui si osserva un gruppo di acini secernenti che sboccano in un follicolo pilifero (in alto a destra). I sebociti risultano dilatati per l'accumulo intracitoplasmatico della loro secrezione oleosa (sebo) che viene rilasciata nel follicolo pilifero a seguito della degenerazione oclcrina delle cellule secernenti. Si veda anche la Figura 7.12.

Il numero delle ghiandole sebacee in ogni data area riflette, in genere, la distribuzione dei follicoli piliferi, variando da una media di 100/cm² sulla maggior parte del corpo, a un numero pari a 400-900/cm² sul volto e sul cuoio capelluto. Sono molto numerose anche sulla linea mediana del dorso. Singole ghiandole sebacee particolarmente sviluppate si riscontrano sul volto, intorno al meato acustico esterno, su spalle e torace, e a livello delle superfici anogenitali. Sul volto, le ghiandole sono spesso associate a peli molto piccoli i cui follicoli presentano sbocchi superficiali particolarmente ampi.

All'osservazione microscopica, gli acini ghiandolari risultano circondati da una lamina basale sostenuta da una sottile capsula dermica contenente una ricca rete capillare. Ciascun acino è rivestito da un singolo strato di piccole cellule epiteliali piatte e poligonali (sebociti) che, quando differenziate, producono e accumulano sebo. Connesse le une alle altre per mezzo di desmosomi, queste cellule presentano nuclei eucromatici con grandi nucleoli e contengono filamenti sparsi di cheratina, ribosomi liberi, reticolo endoplasmatico liscio e mitocondri di forma rotondeggiante. Da un punto di vista funzionale, si tratta di elementi mitoticamente attivi la cui progenie migra gradualmente verso il centro dell'acino, aumentando di volume e accumulando vacuoli lipidici progressivamente più voluminosi. Una volta raggiunto lo stato di maturazione, il nucleo diviene picnotico. Infine le cellule, enormemente distese, degenerano riempiendo la cavità centrale e quindi il dotto di un ammasso di detriti cellulari e grasso (secrezione oclcrina; si vedano Figg. 2.6 e 7.15). L'intero processo dura 2-3 settimane. Attraverso un ampio dotto escretore rivestito da un epitelio pavimentoso stratificato cheratinizzato, i prodotti di secrezione passano nell'infundibolo del follicolo pilifero e quindi sulla superficie del pelo e sull'epidermide.

Il sebo è un componente importante della barriera epidermica e ha un ruolo chiave nel sistema immunitario della cute; tuttavia, non sono ancora state chiarite tutte le sue funzioni relativamente alla cute. Il sebo contribuisce anche al caratteristico odore corporeo. Appena formato, è una miscela complessa composta per oltre il 50% da di- e trigliceridi e contenente quantità minori di esteri delle cere, squalene, esteri del colesterolo, colesterolo e acidi grassi liberi. Piuttosto sviluppate alla nascita, le ghiandole sebacee regrediscono progressivamente fino alla pubertà, quando sono nuovamente stimulate. Nel periodo puberale, sia nei maschi sia nelle femmine, si assiste a un enorme incremento della crescita ghiandolare e dell'attività secretoria sebacea, sotto l'effetto degli androgeni (testicolari e surrenalici) che agiscono direttamente a livello ghiandolare. Un'eccessiva quantità di sebo può accumularsi nel dotto e questo, associato con l'ipercheratinizzazione, può portare al blocco e alla formazione del comedone. Questo può infettarsi e infiammarsi, rappresentando la lesione primaria dell'acne. L'acne è la patologia più

comune causata dalla disfunzione del sebocita. Gli estrogeni si oppongono agli effetti degli androgeni sulla secrezione sebacea, che risulta pertanto sensibilmente ridotta nella femmina; la secrezione sebacea si riduce drasticamente dopo i 50 anni.

Ghiandole apocrine

Le ghiandole apocrine sono ghiandole particolarmente grandi situate nel derma o nel grasso sottocutaneo. Sono classificate come un tipo di ghiandole sudoripare. Nell'adulto si ritrovano nelle ascelle, nella regione perianale, nelle areole, nella cute periombelica, nel prepuzio e nello scroto, nel monte del pube e nelle piccole labbra.

Le ghiandole apocrine sono costituite da una spirale secretoria basale e da un dotto rettilineo che sbocca nel dotto pilifero al di sopra del dotto sebaceo o, nel caso in cui non sia presente un follicolo associato, direttamente sulla superficie cutanea. La regione secernente può raggiungere un'ampiezza di 2 mm e le spire che lo compongono si anastomizzano frequentemente dando origine a una rete labirintica. Le spire sono rivestite da cellule epiteliali secernenti di tipo cubico, il cui citoplasma apicale si proietta nel lume; al polo basale le cellule sono in rapporto con uno strato di elementi mioepiteliali, delimitato da una spessa lamina basale. Le cellule secernenti contengono vacuoli, vescicole e granuli densi di dimensioni e struttura interna variabili. Quantità e caratteristiche degli organelli variano con il ciclo di sintesi e secrezione. Il meccanismo della secrezione non è stato ancora del tutto chiarito, ma può coinvolgere la secrezione merocrina dei granuli, la secrezione apocrina o la completa degenerazione oclcrina delle cellule (si veda Fig. 2.5).

L'attività apocrina, minima in età prepubere, successivamente diviene androgeno-dipendente e responsiva agli stimoli emotivi. È controllata dall'innervazione adrenergica, risultando pertanto sensibile all'adrenalina (epinefrina) e alla noradrenalina (norepinefrina). La secrezione, inizialmente sterile e inodore, va presto incontro a decomposizione batterica generando potenti sostanze odorose, composti muschiati, tra cui acidi grassi a catena corta e steroidi come il 5 α -androstenone. In molti animali queste sostanze sono potenti feromoni, ma il loro ruolo nella specie umana è meno certo. L'ostruzione dei dotti escretori delle ghiandole sudoripare apocrine e dei follicoli piliferi superiori associati a livello ascellare, mammario e nella regione pubica, soprattutto nelle donne, è ritenuta essere alla base della malattia di Fox-Fordyce. L'infiammazione cronica della cute dotata di ghiandole apocrine determina una condizione dolorosa, talora debilitante, detta idroadenite suppurativa.

Muscoli erettori del pelo

I muscoli erettori del pelo sono piccoli fasci di fibrocellule muscolari lisce strettamente addensate che connettono in senso obliquo le guaine dermiche del follicolo pilifero allo strato papillare del derma (si vedano Figg. 7.1 e 7.12). Tali fibrocellule mostrano le caratteristiche tipiche delle cellule muscolari lisce e sono separate le une dalle altre da stretti spazi contenenti fibre collagene e assoni simpatici adrenergici non mielinizzati.

Questi muscoli si inseriscono tramite fibrille di elastina nella zona del rigonfiamento follicolare e si dirigono obliquamente e dal lato verso cui il pelo si inclina superficialmente. La ghiandola sebacea occupa l'angolo compreso tra il muscolo erettore e il follicolo pilifero, cosicché la contrazione del muscolo contribuisce all'espulsione del contenuto ghiandolare. La contrazione muscolare esercita una trazione che fa assumere al pelo una posizione più verticale sollevando l'epidermide che circonda il pelo in una piccola protuberanza (aspetto "a pelle d'oca") e producendo una lieve depressione in corrispondenza dell'inserzione superficiale del muscolo. I muscoli erettori del pelo non sono presenti nei peli facciali, ascellari e pubici, nelle sopracciglia e nelle ciglia, e nemmeno nei peli intorno alle narici e in quelli del meato acustico esterno.

GHIANDOLE SUDORIPARE

Le ghiandole sudoripare (Fig. 7.16) sono classificate, nella maggior parte dei casi, come ghiandole eccrine, sebbene la loro modalità di secrezione comprenda meccanismi di tipo merocrino. Sono lunghe

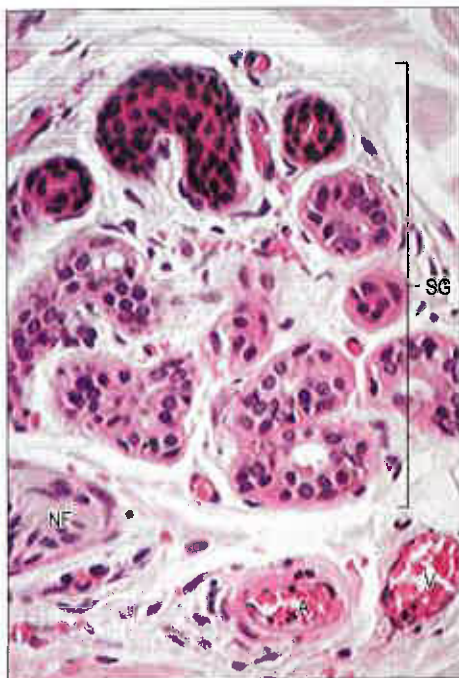


Fig. 17.16 Glomerulo secernente di una ghiandola sudoripara (SG) nel derma reticolare. I profili più intensamente colorati (in alto) corrispondono alla porzione iniziale del dotto escretore. In basso si evidenzia una fibra nervosa autonoma (NF) accompagnata da un'arteriola (A) e da una venula (V).

strutture tubulari non ramificate (ghiandole tubulari semplici), dotate di una porzione secernente altamente convoluta il cui diametro può raggiungere gli 0,4 mm, situata nel derma o nell'ipoderma. Da qui emerge una porzione duttale più ristretta, rettilinea o leggermente elicoidale (si veda Fig. 7.1). Le pareti del dotto si fondono con la porzione basale degli zaffi epidermici e il lume attraversa quindi i cheratinociti, spesso con un decorso a stretta spirale, soprattutto a livello della cute spessa e glabra (Fig. 7.17), e sbocca attraverso un orificio rotondeggiante (poro) sulla superficie cutanea (si veda Fig. 7.7). Nella cute spessa e glabra, le ghiandole sudoripare si svuotano al centro delle creste epidermiche, rendendo possibile, tra l'altro, la rilevazione delle impronte digitali per l'analisi forense. Le ghiandole sudoripare hanno un ruolo importante nella termoregolazione, e la loro secrezione potenzia la presa e migliora la sensibilità dei palmi delle mani e delle piante dei piedi.

Sono assenti nella membrana timpanica, nei margini labiali, nel letto ungueale, nel capezzolo, nella superficie interna del prepuzio, nelle piccole labbra, nel pene e nel clitoride, dove si ritrovano invece le ghiandole sudoripare apocrine. Nelle altre parti del corpo sono invece numerose e la loro densità, dipendente da fattori genetici e dalla localizzazione anatomica, varia da 80 a oltre 600/cm². Il numero totale si attesta tra 1,6 e 4,5 milioni, con una densità massima a livello plantare. Numerose anche sul volto e sulle superfici flessorie delle mani, sono scarsamente rappresentate a livello delle superfici degli arti. Le popolazioni indigene di regioni climatiche più calde tendono ad avere un numero maggiore di ghiandole sudoripare rispetto a quelle indigene delle regioni più fredde.

Microscopicamente, la spirale secernente è costituita da un epitelo pseudostratificato che circonda un lume. Sono stati descritti tre tipi di cellule: le cellule chiare, che producono la maggior parte della secrezione, le cellule scure, che condividono con le prime gli stessi spazi luminosi, e le cellule mioepiteliali. Le cellule chiare presentano una morfologia grossolanamente piramidale e il loro polo basale può poggiare direttamente su una lamina basale o porsi in contatto con gli elementi mioepiteliali. La porzione apicale della membrana plasmatica riveste canalicoli intercellulari laterali che si connettono al lume principale. Le membrane cellulari basolaterali sono fortemente ripiegate, si interdigitano con le cellule chiare adiacenti e possiedono inflessioni della membrana basale tipiche delle cellule implicate nel trasporto di fluidi ed elettroliti dai fluidi interstiziali al lume ghiandolaire. Il loro citoplasma contiene granuli di glicogeno, mitocondri, profi-

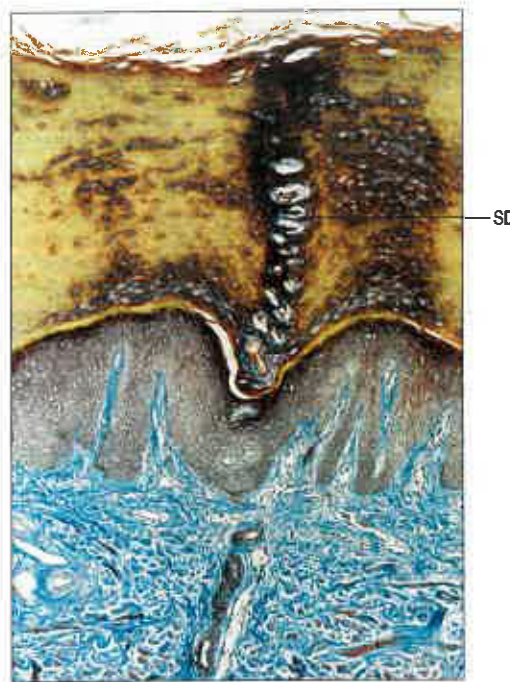


Fig. 7.17 Dotto escretore di ghiandola sudoripara in un campione di cute spessa (colorazione tricromica). Si apprezza il decorso a spirale dei segmenti intradermico e intraepidermico, particolarmente evidente a livello dello strato corneo superficiale.

li di reticolo endoplasmatico rugoso, un piccolo complesso di Golgi e pochi altri organelli. Il nucleo è iondeggiante e moderatamente eucromatico. Le cellule scure sono elementi piramidali localizzati più vicino al lume di modo che le loro ampie estremità apicali ne costituiscano il rivestimento luminale. Il loro citoplasma contiene un complesso di Golgi ben sviluppato, numerosi vacuoli, vescicole e densi granuli glicoproteici che sono secreti con un tipico meccanismo merocroino. Le cellule mioepiteliali contengono abbondanti miofilamenti e sono simili a quelle associate agli acini secernenti delle ghiandole salivari e mammarie.

La porzione intradermica del dotto sudoriparo è formata da uno strato basale esterno e da uno strato interno di cellule adluminale interconnesse mediante numerosi desmosomi. La porzione duttale intraepidermica (acrosiringio), a decorso generalmente elicoidale, è costituita da due strati di cellule embriologicamente non correlate con i cheratinociti circostanti, dai quali possono essere distinte per la presenza di cheratina K19. Le cellule dello strato esterno vicine alla superficie contengono granuli lamellari e di cheratoialina e vanno incontro a un tipico processo di corneificazione. Nella seconda metà del loro decorso intraepidermico, le cellule dello strato interno contengono numerose vescicole, vanno incontro a una forma di corneificazione incompleta e sono quindi in ampia misura rimosse al livello dello strato corneo dell'epidermide.

Il sudore è un fluido chiaro e inodore, ipotonico rispetto ai liquidi tissutali e contenente in prevalenza ioni sodio e cloro, ma anche potassio, bicarbonato, calcio, urea, lattato, aminoacidi, immunoglobuline e altre proteine. Una sudorazione eccessiva può dunque portare a una deplezione di sali. Con il sudore sono eliminati metalli pesanti e vari composti organici. Appena secreto, il sudore è simile per composizione al liquido interstiziale; viene modificato passando lungo il dotto escretore prevalentemente a opera delle cellule basali che riassorbono gli ioni sodio e cloro, insieme a una certa quantità di acqua. L'ormone aldosterone potenzia l'attività riassorbente di queste cellule. Le ghiandole sudoripare sono in grado di produrre fino a 10 litri di sudore al giorno, in risposta a stimoli termici, emotivi e gustativi, mediati da fibre simpatiche colinergiche amieliniche. Le ghiandole rispondono anche all'adrenalina (epinefrina). La termoregolazione prevede il coinvolgimento di un centro nervoso ipotalamico che reagisce ai cambiamenti della temperatura corporea e agli stimoli afferenti dalla cute, controllando la vascolarizzazione cutanea, la velocità di secrezione e il volume di sudore destinato all'evaporazione in superficie.

APPARATO UNGUEALE

Le unghie (Fig. 7.18) sono formazioni strutturalmente omologhe allo strato corneo dell'epidermide in generale. Sono formate da lamelle cornee nucleate, ricche di cheratina, compattate in due o tre strati orizzontali. Dal punto di vista ultrastrutturale, le lamelle contengono, immersi in una densa matrice proteica, filamenti fittamente stipati disposti trasversalmente rispetto alla direzione di crescita prossimo-distale. Diversamente da quanto avviene nell'epidermide comune, le lamelle cornee non desquamano dalla superficie del piatto ungueale. L'unghia contiene una grande varietà di elementi minerali, tra cui il calcio. Quest'ultimo non è responsabile della caratteristica durezza dell'unghia, che è invece determinata a livello molecolare dall'organiz-

zazione spaziale e dalla coesione degli strati cornei e delle fibre al loro interno. Nonostante il ridotto contenuto idrico, l'unghia è 10 volte più permeabile all'acqua rispetto all'epidermide interfollicolare. Morbidità ed elasticità del piatto ungueale sono caratteri legati al suo grado di idratazione.

L'apparato ungueale è costituito da piatto ungueale, pliche ungueali prossimale e laterali, matrice ungueale, letto ungueale e iponichio.

Piatto ungueale

Il piatto ungueale occupa lo spazio delimitato dalle pliche ungueali prossimale e laterali. Ha una forma approssimativamente rettangolare e presenta generalmente una doppia convessità su entrambi gli assi longitudinale e trasversale. Vi sono considerevoli variazioni inter- e intra-individuali (si veda Fig. 7.18). Lo spessore della lamina aumenta in direzione prossimo-distale da un minimo di circa 0,7 mm fino a 1,6 mm: lo spessore terminale varia nei diversi individui. La superficie del piatto ungueale si presenta generalmente sollevata in sottili creste longitudinali cui corrispondono, nel versante profondo, solchi longitudinali determinati a loro volta dalle creste del letto ungueale. Disturbi della crescita o condizioni patologiche possono comportare la formazione di creste o solchi trasversali. Piccole bolle di aria intrappolate possono produrre chiazze bianche. Queste lesioni si spostano distalmente con la crescita della lamina.

Il piatto ungueale origina da cellule epiteliali compattate e corneificate, derivate dalle matrici ungueali dorsale, intermedia e ventrale. La sua superficie profonda aderisce saldamente alle matrici, presentandosi come struttura libera solo distalmente alla banda onicodermica, a livello della quale si dissocia dal letto ungueale. La superficie dorsale della lamina origina dalle regioni più prossimali della matrice germinativa (matrici dorsale e intermedia), mentre la superficie più profonda, volante, trae origine dalla matrice ventrale.

Pliche ungueali

I lati del piatto ungueale sono delimitati dalle pliche ungueali laterali, in continuità con la plica prossimale (si veda Fig. 7.18). I limiti corrispondono all'attacco della cute alla superficie laterale del margine della falange distale e all'estremità laterale dell'unghia. La plica ungueale prossimale rappresenta il limite prossimale visibile dell'apparato ungueale. Consiste di uno strato epidermico superficiale e di uno profondo, tra cui si interpone una banda dermica. Questi due strati sono separati da un asse di derma. L'epidermide dello strato superficiale manca di follicoli piliferi e di creste epidermiche, e il suo margine distale corneificato si estende sul piatto ungueale per breve distanza formando la cuticola (o iponichio). Lo strato profondo si fonde con la matrice ungueale.

L'iponichio è fissato dall'attacco fasciale della cute alla base della falange distale, distalmente all'inserzione del tendine estensore, e al suo margine distale libero. Aderisce alla superficie dorsale del piatto ungueale sovrastando la radice ungueale.

Matrice ungueale

La matrice ungueale genera il piatto ungueale e può essere suddivisa in tre parti. Prossimalmente, si definisce matrice dorsale la superficie volante (superficie profonda) della plica ungueale prossimale. La matrice intermedia (matrice germinativa) inizia nel punto in cui la matrice dorsale si ripiega su se stessa, estendendosi fino alla porzione distale della lunula. La matrice ventrale (matrice sterile) è la parte rimanente del letto ungueale; essa inizia al bordo distale della lunula e termina alle estremità dell'iponichio.

L'epitelio della matrice è formato da tipici cheratinociti degli strati basale e spinoso, tra i quali sono dispersi melanociti e cellule di Langerhans. Le cellule cornee delle superfici dorsale e ventrale della matrice sono continuamente estruse distalmente a formare il piatto ungueale. Il 50% prossimale della matrice ungueale contribuisce a circa l'80% del piatto ungueale. Questo processo continua nel letto ungueale e al margine distale della lunula che si forma lì dove la parte distale della matrice ventrale si trova sotto il piatto ungueale.

La lunula appare pallida, opaca e convessa, e protrude maggiormente nel pollice che nelle altre dita. Non è noto il motivo per cui la lunula risulta così pallida rispetto alla parte rosea e traslucida più distale del

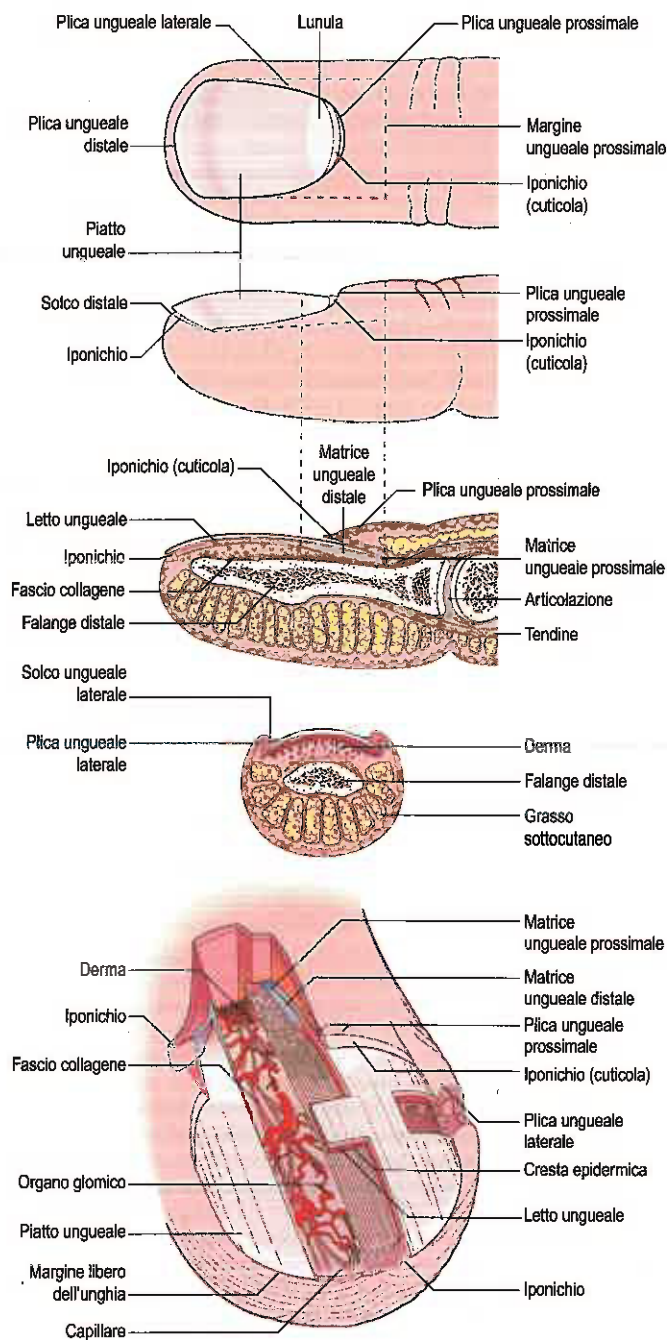


Fig. 7.18 Organizzazione strutturale e terminologia delle formazioni associate alle unghie delle dita delle mani. (Da Paus R, Peker S 2003 *Biology of hair and nails*. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds) *Dermatology*. London: Mosby, con autorizzazione.)

CUTE E ANNESSI CUTANEI

letto ungueale. La mancanza di pigmentazione può dipendere dallo spessore dell'epidermide della lunula e/o dalla scarsità dei capillari nel derma della lunula.

Letto ungueale

L'epidermide del letto ungueale si estende dal margine distale della lunula all'iponichio. Il margine distale del letto ungueale, che rappresenta il punto in cui il piatto ungueale comincia a distanziarsi dal letto ungueale, è detto banda onicodermica. La superficie del letto ungueale è dotata di creste e solchi longitudinali, corrispondenti a motivi analoghi sulla superficie inferiore del piatto ungueale. Ne risulta una stretta aderenza tra piatto ungueale e letto ungueale sottostante, che ha un ruolo protettivo nei confronti dell'invasione microbica e dell'accumulo subungueale di detriti. L'epidermide del letto ungueale è sottile e manca dello strato granuloso. È formata da 2-3 strati di cellule nucleate prive di granuli cheratoinali, e da un sottile strato corneo che si muove distalmente in seguito all'accrescimento del piatto ungueale. Distalmente presenta rare ghiandole sudoripare.

Il derma del letto ungueale è ancorato al periostio della falange distale senza uno strato sottocutaneo sottostante. Esso forma un compartimento stagno, nel senso che infezioni a carico del letto ungueale o aumenti di pressione, ad esempio in seguito a un ematoma, possono causare dolore intenso, cui si può arrecare sollievo con la rimozione parziale o totale del piatto ungueale. Il derma del letto ungueale è riccamente vascolarizzato. I vasi ematici sono disposti longitudinalmente e presentano molti corpi glomici che sono anastomosi arterovenose incapsulate, implicate nel controllo fisiologico del flusso ematico periferico in relazione alla temperatura. Il derma è bene innervato e contiene numerose terminazioni nervose sensitive, come terminazioni di Merkel e corpuscoli di Meissner. Le cellule del letto ungueale si differenziano in direzione del piatto ungueale e contribuiscono ventralmente al suo spessore.

Iponichio

L'iponichio è l'area al di sotto dell'estremità libera dell'unghia, compresa tra la banda onicodermica prossimalmente e il solco distale. È una cresta epidermica che demarca la giunzione tra il polpastrello e le strutture subungueali.

Crescita dell'unghia

L'accrescimento dell'unghia dipende dalla velocità del turnover delle cellule della matrice, variabile nelle singole dita e in rapporto a fattori quali l'età, la temperatura ambientale, la stagione, l'ora del giorno, lo stato nutrizionale, traumi e varie malattie. La velocità di crescita risulta in genere correlata positivamente con la lunghezza del dito: è dunque massima (circa 0,1 mm al giorno) nel dito medio della mano e minima a livello del dito mignolo. Le unghie delle dita delle mani crescono da tre a quattro volte più velocemente delle unghie dei piedi; la crescita è più rapida nei soggetti giovani e durante la stagione estiva. Il tempo di rinnovamento delle unghie della mano è di circa 6 mesi, mentre le unghie dei piedi vengono rinnovate, in media, in 18 mesi.

Malattie genetiche della cheratina (si veda Haines e Lane 2012) possono portare a distrofie ungueali come la pachionichia congenita, caratterizzata da un grossolano ispessimento delle unghie. Inoltre, mutazioni della linea germinale a carico del gene *RSPO4* che codifica per la R-spondina 4, sono risultate responsabili di anonichia (assenza di tutte le unghie delle mani e dei piedi). Ancora, mutazioni a carico del gene *FZD6*, che codifica per il recettore proteico *frizzled* 6 di Wnt, sono risultate responsabili delle alterazioni molecolari che si osservano nella displasia ungueale autosomica recessiva, nonché della trachionichia, o distrofia delle 20 unghie, una condizione che interessa tutte le unghie delle dita delle mani e dei piedi.

VASCULARIZZAZIONE, DRENAGGIO LINFATICO E INNERVAZIONE

VASCULARIZZAZIONE E DRENAGGIO LINFATICO

Il flusso ematico cutaneo è pari a circa il 5% della gittata cardiaca. La circolazione cutanea ha un'importante funzione termoregolatrice ed è

organizzata in modo tale che la sua entità può aumentare o diminuire rapidamente anche di 20 volte in risposta alla necessità di perdere o conservare il calore corporeo. La capacità di controllare il flusso ematico cutaneo si riduce con l'età, e ciò rende i soggetti più anziani meno capaci di una termoregolazione adeguata. Fattori legati allo stile di vita, come attività fisica, dieta e fumo, potrebbero interagire con l'invecchiamento nel modulare i "normali" cambiamenti legati all'età a livello del microcircolo cutaneo.

La vascolarizzazione cutanea proviene da tre principali sistemi vascolari: cutaneo diretto, muscolocutaneo e fasciocutaneo. Il sistema vascolare cutaneo diretto deriva dai tronchi arteriosi principali e dalle corrispondenti vene. I vasi maggiori decorrono nel grasso sottocutaneo, parallelamente alla superficie cutanea, in determinate regioni del corpo, ad esempio arteria sopraorbitaria, arteria iliaca circonflessa superficiale, arteria dorsale del piede. I vasi perforanti muscolocutanei originano dai vasi intramuscolari, attraversano la superficie del muscolo, quindi perforano la fascia profonda e raggiungono la cute distribuendosi ai tessuti sottocutanei. Il sistema vascolare fasciocutaneo è costituito da rami perforanti provenienti da vasi localizzati in profondità (al di sotto della fascia profonda), i quali decorrono lungo i setti intermuscolari per poi distribuirsi a ventaglio a livello della fascia profonda, raggiungendo infine la cute. Ne sono esempi i vasi perforanti fasciocutanei provenienti dalle arterie radiale e ulnare.

I vasi cutanei diretti e i vasi perforanti muscolocutanei e fasciocutanei prendono parte alla formazione di sei plessi reticolari anastomotici di arteriole a decorso orizzontale (Fig. 7.19) interconnessi tra loro, che sono in definitiva responsabili della vascolarizzazione della cute. Tre di questi plessi sono localizzati proprio nella cute e vascolarizzano tutte le strutture cutanee, comprese le ghiandole sudoripare e le unità pilosebacee. Il plesso subpapillare si localizza alla giunzione tra gli strati papillare e reticolare del derma e dà origine a piccoli rami che formano le caratteristiche anse capillari perpendicolari (generalmente un'unica ansa per ogni papilla) (si vedano Figg. 7.1 e 7.4; Fig. 7.20). Il plesso dermico reticolare, posto nella porzione intermedia del derma, è un plesso a prevalente componente venosa. Il plesso dermico profondo è localizzato nella parte più profonda del derma reticolare e sulla superficie inferiore del derma. L'intima associazione tra i plessi arterioli e venosi consente uno scambio di calore controcorrente tra vasi in cui il sangue scorre a differenti temperature e in direzioni opposte (scambio di calore in controcorrente).

I rimanenti tre plessi sono a localizzazione sottocutanea, due dei quali associati alla fascia profonda. La fascia profonda ha un plesso sulla sua superficie profonda e uno più esteso superficialmente. Questa organizzazione è molto più evidente a livello degli arti che del tronco.

La struttura generale e l'organizzazione della microvascolatura sono descritte dettagliatamente nel Capitolo 6, pertanto, in questa sede, si prenderanno in considerazione solo gli aspetti caratteristici dell'apparato tegumentario. Negli strati più profondi del derma le anastomosi arterovenose sono comuni, in particolare, a livello delle estremità (mani, piedi, orecchie, labbra, naso), dove i vasi sono circondati da spesse lamine muscolari. Quando, per effetto della stimolazione vasomotoria autonoma, questi shunt vascolari si rilasciano, dirottano il sangue lontano dal plesso superficiale riducendo in tale modo la perdita di calore e garantendo, al tempo stesso, una certa perfusione degli strati cutanei profondi, in modo da impedire l'anossia di importanti strutture sottocutanee quali i nervi. I capillari cutanei si anastomizzano estesamente. In generale, il flusso ematico cutaneo è regolato in funzione delle necessità termoregolative e, in alcune aree del corpo, anche degli stati emotivi. In condizioni di freddo estremo, la circolazione periferica è enormemente ridotta dalla vasocostrizione; questa si accompagna tuttavia a una vasodilatazione spontanea intermittente che porta a incrementi periodici della temperatura impedendo che si possa raggiungere il livello di congelamento. Si ritiene che ciò sia una conseguenza diretta dell'ipossia dei muscoli costrittori arterioli, piuttosto che di un meccanismo regolativo neurale.

Come in altre sedi, anche nella cute i vasi linfatici sono presenti come piccoli vasi terminali che raccolgono il fluido interstiziale in eccesso e varie macromolecole, rimettendoli in circolo attraverso vasi di calibro maggiore. Trasportano inoltre linfociti, cellule di Langerhans e macrofagi ai linfonodi regionali. Originano subito al di sotto del derma papillare come anse o strutture tubulari a fondo cieco rivestite da endotelio.

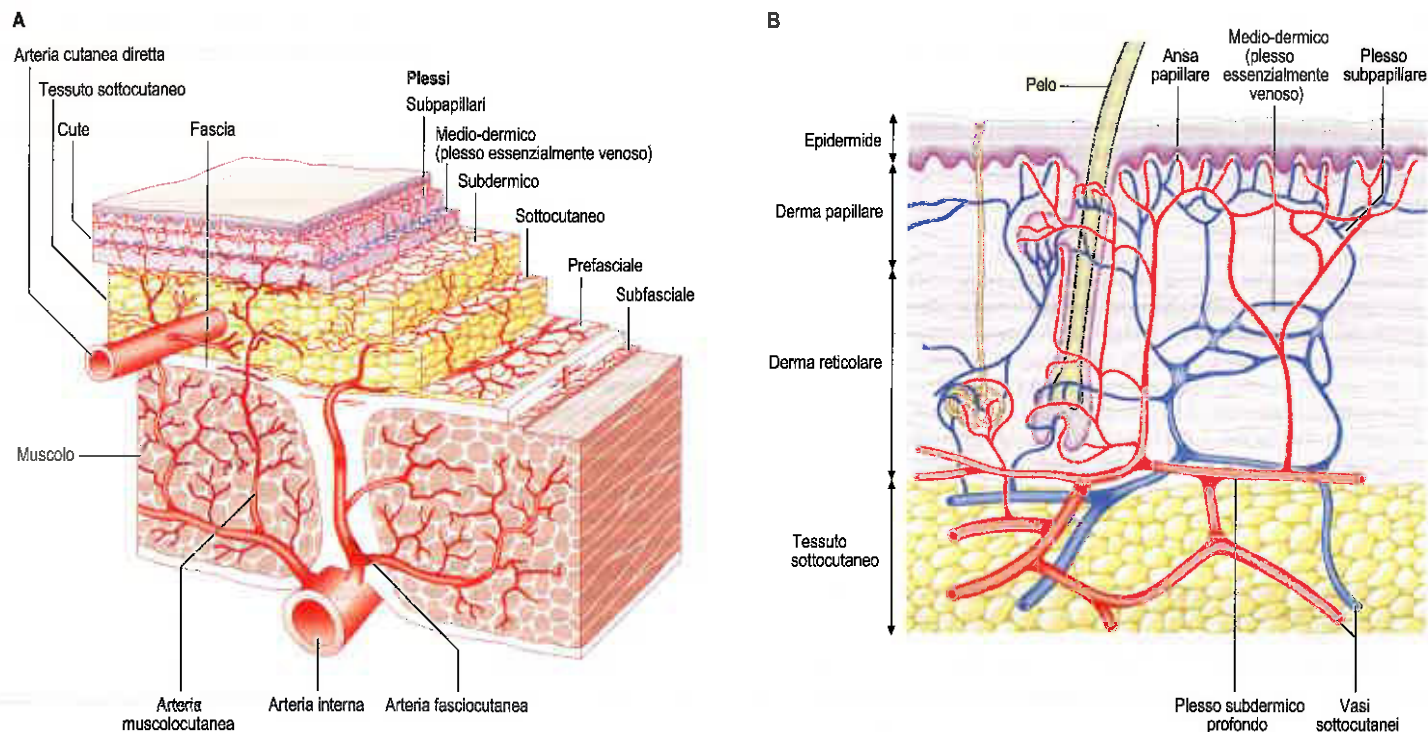


Fig. 7.19 Vascolarizzazione della cute. **A.** Si noti come i vari plessi orizzontali originino dalle arterie cutanea diretta, fasciocutanea e muscolocutanea. Si veda anche la Figura 79.6. **B.** Vascolarizzazione cutanea a maggiore ingrandimento. (A. Ridisegnata da McCarthy JG [ed] 1990 Chapter 9 in Plastic Surgery, Vol 1. Philadelphia: Saunders. B. Ridisegnata da Cormack GC, Lamberty BGH 1994 The Arterial Anatomy of Skin Flaps, 2nd edition. Edinburgh: Churchill Livingstone.)



Fig. 7.20 Una spessa sezione verticale di cute palmare in cui arterie, arteriole e capillari sono stati riempiti con una gelatina rossa per dimostrare l'organizzazione della vascolarizzazione dermica. L'esteso plesso arterioso orizzontale alla base del derma alimenta il plesso papillare più superficiale che, a sua volta, emana anse capillari che si insinuano nelle papille dermiche.

Queste drenano in un primo plesso superficiale posto al di sotto del plesso venoso subpapillare, che drena mediante vasi collettori, in un plesso più profondo posto a livello della giunzione tra il derma reticolare e il sottocute e, da qui, nei canali linfatici sottocutanei di calibro maggiore.

INNERVAZIONE

La cute è un'importante superficie sensitiva, la cui sensibilità ai differenti stimoli è soggetta a variazioni regionali. È dotata di una ricca innervazione la cui componente autonoma è coinvolta in particolare nella funzione termoregolativa. La sensibilità cutanea fornisce informazioni sull'ambiente esterno attraverso recettori che rispondono a

stimoli meccanici (stimolazione tattile rapida o lenta, pressione, vibrazione, stiramento, movimento dei peli ecc.), termici (caldo e freddo) o nocicettivi (percepiti come prurito, sensazione di disagio o dolore). I corpuscoli di Pacini, localizzati profondamente nel derma o nell'ipoderma (soprattutto a livello delle dita) mediano le sensazioni di pressione profonda e vibrazione. I corpuscoli di Meissner sono meccanorecettori altamente specializzati presenti sia nella cute glabra sia nella cute irsuta. Essi sono localizzati nelle papille dermiche in prossimità della giunzione dermoepidermica. Si tratta di meccanorecettori a rapido adattamento responsabili della sensibilità al tocco lieve. Sono coinvolti in particolare nella capacità di percepire la forma, la consistenza e la grana superficiale degli oggetti durante l'esplorazione tattile attiva e sono numerosi nei polpastrelli delle dita (la massima espressione si osserva nei soggetti capaci di leggere i caratteri Braille).

L'input primario è trasmesso da neuroni i cui corpi cellulari si trovano nei gangli cranici e spinali e i cui assoni, mielinici o amielinici, sono distribuiti terminalmente, soprattutto all'interno del derma. Le fibre autonome efferenti, amieliniche, possono essere noradrenergiche o colinergiche; innervano le arteriole, i muscoli erettori dei peli e le cellule mioepiteliali delle ghiandole sudoripare e apocrine. In alcune sedi (scroto, piccole labbra, cute perineale, capezzoli) innervano fascicoli muscolari lisci del derma e del connettivo che li circonda. Con l'eccezione dei capezzoli e dell'area genitale, l'attività dei nervi autonomi efferenti è volta principalmente alla regolazione delle perdite di calore attraverso la vasodilatazione e la vasocostrizione, la produzione di sudore e la piloerezione (funzione quest'ultima di minore importanza nell'uomo).

Nel raggiungere il derma, i fascicoli nervosi si ramificano estesamente dando origine a un profondo plesso reticolare che innerva gran parte del derma, inclusi la maggior parte delle ghiandole sudoripare, i follicoli piliferi e le arteriole di maggiore calibro. Partendo da questo plesso, un grande numero di piccoli fasci di fibre si porta in superficie ramificandosi nel plesso papillare, posto a livello della giunzione tra gli strati reticolare e papillare del derma. Da qui si dipartono rami che, dirigendosi ancora verso la superficie, raggiungono il derma papillare e si ramificano orizzontalmente e verticalmente terminando sia in rapporto con recettori incapsulati sia a livello della lamina basale. Alcune di queste fibre penetrano nell'epidermide come terminazioni libere

CUTE E ANNESSI CUTANEI

che rispondono a stimolazioni pressorie di lieve entità e al tatto, o ancora a stimoli nocicettivi. In prossimità delle terminazioni, i fascicoli perdono le loro guaine epinevriali e perinevriali: si osservano dunque solo associazioni di cellule di Schwann e assoni o assoni nudi circondati da una lamina basale, a contatto diretto con la matrice. Queste terminazioni distali dell'assone nudo possono essere vulnerabili agli agenti patogeni in grado di penetrare attraverso abrasioni cutanee. La struttura e la classificazione delle terminazioni sensitive sono descritte in dettaglio a pagina 66.

La disposizione metamERICA dei nervi spinali si riflette nell'innervazione sensitiva della cute: si definisce dermatomero l'area innervata da tutti i rami cutanei delle divisioni ventrale e dorsale di un dato nervo spinale (si vedano pag. 190 e Fig. 8.10). Ogni dermatomero si estende tipicamente dalla linea mediana posteriore alla linea mediana anteriore, circoscrivendo una data regione del corpo. La metà superiore di ciascuna zona è innervata dal nervo sovrastante, mentre quella inferiore dal nervo sottostante. I dermatomeri di nervi spinali adiacenti si sovrappongono notevolmente, soprattutto nei segmenti meno coinvolti nello sviluppo degli arti (Ladak et al. 2014). La relazione tra cute e sistema nervoso è importante per il dolore riferito in alcune polineuropatie e in seguito a lesioni di nervi cutanei.

SVILUPPO DELLA CUTE E DEGLI ANNESSI CUTANEI

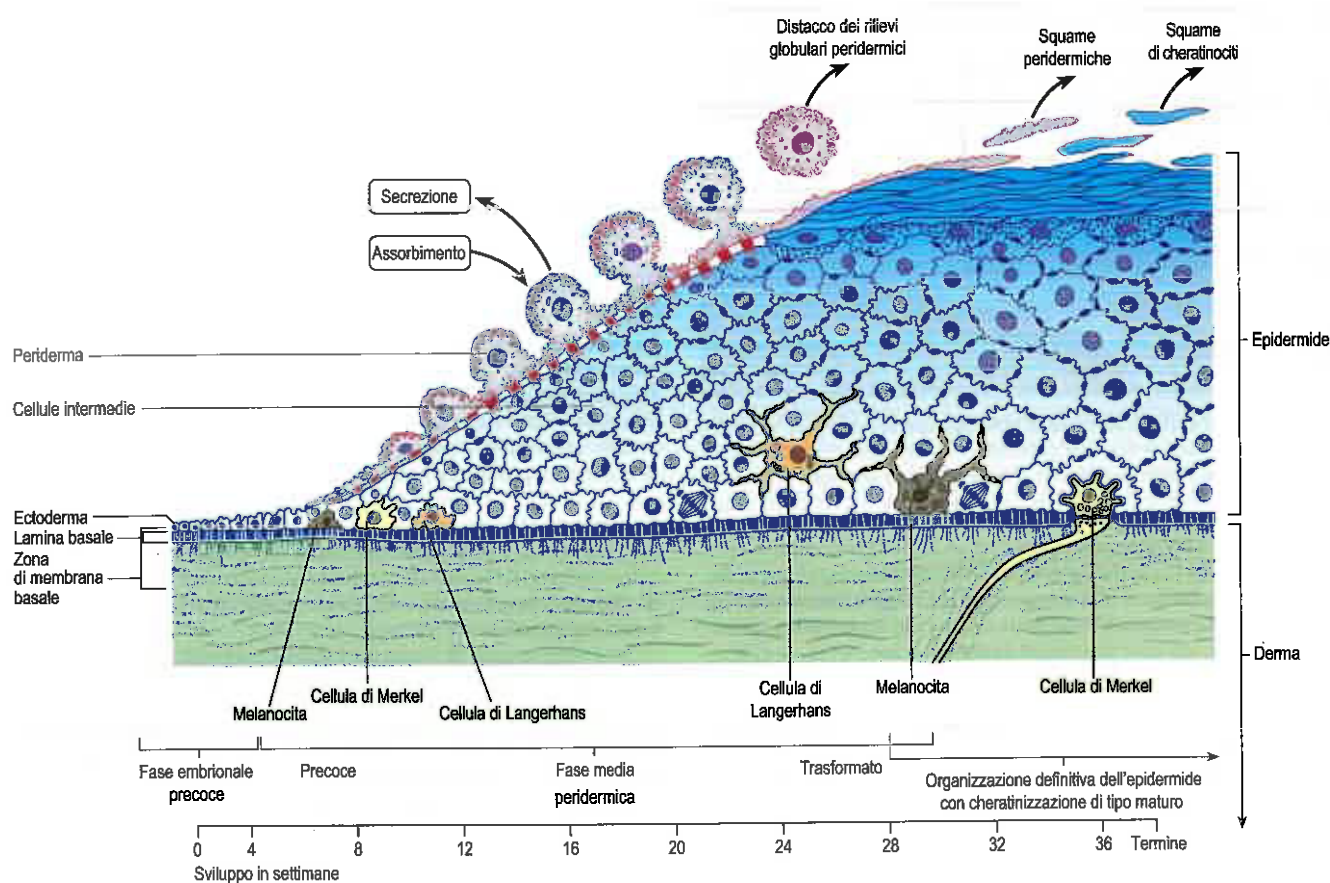
La cute si sviluppa dall'ectoderma superficiale e dal suo mesenchima sottostante. L'ectoderma superficiale dà origine all'epidermide e ai suoi annessi come unità pilosebacee, ghiandole sudoripare e unità ungueali. Le interazioni tra ectoderma e mesenchima danno origine agli epiteli orale e nasale, nonché ai denti. Le cellule ectodermiche si differenziano principalmente in cheratinociti e probabilmente in cellule di Merkel. I melanociti derivano dalla cresta neurale, mentre le cellule di Langerhans e i linfociti originano dal midollo osseo.

Il derma origina dal mesenchima somatopleurico (negli arti e nel tronco) e probabilmente dal mesenchima somitico (lì dove ricopre la muscolatura epiaissiale), nonché dalla cresta neurale (a livello della testa). Il mesenchima angiogenico dà origine ai vasi ematici del derma. I nervi e le cellule di Schwann associate, che derivano dalla cresta neurale, entrano nel derma e lo attraversano durante lo sviluppo.

EPIDERMIDE E ANNESSI

Epidermide comune (interfollicolare)

Nelle prime 4-5 settimane, la cute dell'embrione si presenta come un singolo strato di cellule ectodermiche poste superficialmente rispetto al mesenchima che contiene cellule di aspetto stellato-dendritico, interconnesse per mezzo di sottili processi e distribuite in ordine sparso nel contesto di una matrice microfibrillare lassa (Fig. 7.21). L'interfaccia tra ectoderma e mesenchima, nota come zona della membrana basale (BMZ), è un importante sito di interazione reciproca da cui dipende il mantenimento di entrambi i tessuti, sia nel periodo prenatale sia dopo la nascita. Le cellule ectodermiche, contenenti caratteristici depositi di glicogeno, si connettono le une alle altre per mezzo di *gap* e *tight junction* (giunzioni e *zonulae occludentes*). Questo primo strato cutaneo dell'embrione si evolve ben presto in un epitelio bilaminare e compaiono anche giunzioni desmosomiali. Lo strato basale, germinativo, dà origine all'epidermide postnatale, mentre lo strato superficiale genera il periderma, uno strato transitorio presente solo durante la vita fetale. Il periderma si automantiene, esprime differenti polipeptidi di cheratina e si accresce grazie alla proliferazione delle sue stesse cellule, indipendentemente dunque dalle cellule dello strato germinativo. Piatte in origine, le cellule del periderma aumentano presto di spessore: l'area centrale contenente il nucleo diviene rilevata e si proietta come un'espansione globulare verso la cavità amniotica. La membrana plasmatica sviluppa un gran numero di microvilli superficiali rico-



perti da uno strato esterno di glicosaminoglicani, profondamente al quale si rendono evidenti vescicole citoplasmatiche. Questa evoluzione morfologica delle cellule del periderma è massima tra la 12^a e la 18^a settimana, quando il periderma rappresenta uno dei principali determinanti della composizione del liquido amniotico, cui fornisce glucosio; ha anche una funzione assorbente. A partire dalla 20^a settimana circa, le protrusioni globulari si sfaldano e infine si staccano fluttuando libere nel liquido amniotico. Le cellule del periderma, ritornate appiattite, vanno incontro a differenziazione terminale, formando uno strato che protegge temporaneamente la sottostante epidermide in differenziazione dagli effetti del liquido amniotico, che va cambiando composizione per l'accumulo dei prodotti dell'escrezione del rene fetale. Fino al parto, le lamelle peridermiche desquamano continuamente nel liquido amniotico e contribuiscono alla formazione della vernice caseosa, uno strato di detriti cellulari che ricopre la cute fetale alla nascita.

La proliferazione dello strato germinativo dell'epidermide porta alla formazione di diversi strati adiacenti di cellule intermedie che si interpongono tra lo strato basale e il periderma. Fino dai primi stadi dello sviluppo, le cellule di tutti gli strati contengono abbondanti granuli di glicogeno, utilizzati probabilmente come fonte di energia durante le prime fasi (replicative) della differenziazione. La differenziazione di questi strati non è sincrona in tutte le regioni di sviluppo della pelle, essendo più avanzata nelle regioni craniali rispetto alle regioni caudali e procedendo sul corpo dalla linea ascellare media in direzione ventrale. Una riduzione del contenuto di glicogeno nelle cellule si associa a un cambiamento dell'attività biosintetica finalizzata alla differenziazione terminale (corneificazione), che si rende manifesta per la presenza di enzimi diversi e per l'espressione delle cheratine. Le cheratine epiteliali semplici presenti da prima dell'impianto (K8 e K18) sono sostituite dalle cheratine tipiche dei cheratinociti basali (K5 e K14), seguite nel primo strato soprabasale dalle forme a più alto peso molecolare associate agli stadi differenziativi più avanzati (K1 e K10), prodotte a 10-12 settimane. Subito dopo segue l'espressione di profilaggrina e filaggrina e, verso la 20^a settimana, compaiono i granuli di cheratoialina tra i fasci di filamenti delle cellule dello strato intermedio più superficiali. Poco dopo compaiono i primi cheratinociti completamente differenziati. Tra la 24^a e la 26^a settimana, alcune aree sono ricoperte da uno strato corneo e verso la 30^a settimana, a parte alcuni granuli di glicogeno residui nelle cellule degli strati intermedi, l'epidermide interfollicolare è essenzialmente simile all'epidermide postnatale.

I non cheratinociti si reperiscono nell'epidermide fetale approssimativamente a partire dall'8^a settimana di gestazione. Le cellule di Langerhans possono essere osservate già dopo 5-6 settimane e risultano completamente differenziate in 12-14 settimane. Il loro numero aumenta, almeno in parte, per proliferazione *in situ*, ma a 6 mesi sono solo il 10-20% di quelle dell'adulto. Non è noto se la cellula di Langerhans svolga una funzione di immunosorveglianza anche nella cute del feto. I melanociti, si ritrovano nell'epidermide bilaminare delle regioni cefaliche già all'8^a settimana. Tra la 12^a e la 14^a settimana, possono raggiungere una densità superficiale di 2.300/mm², che si riduce al valore di 800/mm² subito prima della nascita. Sono i cheratinociti a regolare il rapporto finale tra il loro numero e quello dei melanociti, attraverso fattori di crescita, macromolecole di superficie e altri segnali cellulari. I melanociti fetali producono melanosomi pigmentati e li trasferiscono ai cheratinociti. Questa è un'attività intrinseca indipendente dalla radiazione UV e suggerisce che le funzioni della melanina non siano limitate alla sola fotoprotezione.

Le cellule di Merkel cominciano a comparire nell'epidermide palmare e plantare tra l'8^a e la 12^a settimana, e più tardi si osservano in associazione con alcuni peli e con i complessi assone-cellule di Schwann del derma.

Unità pilosebacea

Le unità pilosebacee si sviluppano in direzione cranio-caudale a circa 9 settimane di gestazione inizialmente nelle regioni sopracciliari, della labbra e del mento. Il placode pilifero è un cumulo di cellule nello strato basale dell'epidermide e si sviluppa adiacente a un raggruppamento locale di cellule mesenchimali che diventerà la papilla dermica. L'ulteriore proliferazione e l'allungamento delle cellule generano, nelle settimane 13-15, un germe pilifero che protrude verso il basso, nel mesenchima, associato alla papilla dermica. Il germe pilifero di-

venta uno zaffo epiteliale all'interno della cute in via di sviluppo e la sua porzione bulbare inferiore, quando ingloba la papilla dermica, viene detta zaffo del bulbo. I melanociti, presenti come elementi isolati nel primo zaffo epiteliale, risultano abbondanti e piuttosto attivi nello zaffo del bulbo. A questo stadio (verso la 15^a settimana), compaiono due o tre rigonfiamenti sulla parete posteriore. Il rigonfiamento più superficiale è l'abbozzo della ghiandola apocrina (presente solo in alcuni follicoli), l'intermedio forma la ghiandola sebacea, quello più profondo il bulbo, su cui si inserisce successivamente il muscolo erettore del pelo (che si differenzia dal sottostante mesenchima). Le cellule della regione più profonda del bulbo, la matrice, si dividono attivamente organizzandosi in una formazione conica appuntita, il cono del pelo. Questo cresce in direzione della superficie canalizzando il tratto in via di sviluppo lungo il quale il pelo completamente formato, derivato dall'ulteriore differenziazione delle cellule provenienti dalla matrice, raggiunge la superficie verso la 18^a settimana di gestazione.

A livello delle narici, delle ciglia (ghiandole tarsali) e nella regione anale, le ghiandole sebacee si sviluppano indipendentemente dal follicolo pilifero. Le ghiandole sudoripare apocrine si formano contemporaneamente alle ghiandole eccrine (merocrine) e, all'inizio, sono distribuite ampiamente su tutto il corpo. Il loro numero diminuisce dal quinto mese di gravidanza, e ciò porta alla distribuzione dell'età adulta.

I peli prodotti in epoca prenatale sono chiamati peli lanugo: sono corti e soffici, privi di una regione midollare e, in alcune aree del corpo, sono organizzati con una disposizione a vortice. Nel periodo tardivo della gravidanza, i peli lanugo sono sostituiti dai peli vello e questi, a loro volta, da peli intermedi, che rappresentano il tipo predominante fino alla pubertà. Nella cute postnatale non si sviluppano nuovi follicoli.

Ghiandole sudoripare eccrine

Le ghiandole eccrine (merocrine) sono un tipo di ghiandola sudoripara. Abbozzi di queste ghiandole compaiono al 2° e 3° mese come gemmazioni cellulari associate alle creste epidermiche primarie dei polpastrelli delle dita delle mani e dei piedi. Si allungano progressivamente nel derma e alla 16^a settimana l'estremità profonda inizia a formare il glomerulo secernente, all'interno del quale cellule secernenti e mioepiteliali si rendono evidenti verso la 22^a settimana. Il cordone cellulare solido che connette il glomerulo all'epidermide forma il dotto intradermico, e il lume della porzione secernente e del dotto fa seguito alla dissoluzione dei contatti desmosomiali tra le cellule. La porzione intraepidermica del dotto escretore è preceduta da una colonna spiraleiforme formata da stratificazioni cellulari disposte concentricamente, nella quale si forma un lume, che si apre alla superficie alla 22^a settimana. Come per i follicoli piliferi, non si formano nuove ghiandole sudoripare eccrine dopo la nascita. Una sudorazione emotiva si osserva nei neonati pretermine a partire dalla 29^a settimana di gestazione.

Creste epidermiche

Le creste epidermiche sono precedute nel corso dello sviluppo da piccole introflessioni dell'epidermide distanziate regolarmente che compaiono ai polpastrelli delle dita di mani e piedi durante il 2° e il 3° mese di gestazione. Nel corso del 5° mese si sviluppano le creste secondarie, i loro caratteristici profili si rendono evidenti sulla superficie e saranno perfezionati da ulteriori processi di rimodellamento postnatale.

Unghie

Alle estremità dei segmenti terminali delle dita compaiono aree ectodermiche caratterizzate proliferanti. Esse raggiungono progressivamente una posizione dorsale dove, verso la 9^a settimana, si evidenzia un'area ungueale primitiva appiattita, delimitata dai solchi ungueali prossimale, distale e laterali. Dal campo ungueale primitivo si sviluppa infine il letto ungueale, e il primo abbozzo dell'unghia risulta costituito da una formazione cellulare cuneiforme che cresce diagonalmente, prossimalmente e in profondità nel mesenchima, dal solco prossimale verso la sottostante falange distale. Le cellule più profonde di questa formazione costituiscono la matrice primordiale, che genererà il piatto

CUTE E ANNESSI CUTANEI

ungueale. Quest'ultima comincia a emergere dalla plica ungueale (ora prossimale) verso la 14ª settimana e si accresce in direzione distale al di sopra di un letto ungueale già cheratinizzato. Nella matrice ungueale si distinguono di solito una componente dorsale e una ventrale (intermedia), ma vi sono opinioni discordanti sul ruolo di ciascuna componente nella formazione dell'unghia, sia nel corso dell'ontogenesi sia dopo la nascita: in generale si ritiene che la matrice ventrale fornisca il contributo più significativo.

A 20 settimane, il piatto ungueale riveste completamente l'area ungueale (il letto ungueale), limitata distalmente da una cresta distale, che, quando la lamina si aggetta oltre l'estremità, diventa l'iponichio sottostante. Alla nascita, la struttura microscopica dei componenti principali dell'unità ungueale è simile a quella postnatale.

DERMA

Il derma embrionale si caratterizza per la presenza di una componente cellulare più abbondante rispetto adulto e molti di questi elementi mesenchimali sono implicati in vie di segnale che regolano la differenziazione ectodermica. Le cellule mesenchimali al di sotto dell'ectoderma superficiale e dell'epidermide primitiva bi- e trilaminare prendono contatto le une con le altre attraverso sottili processi, formando una rete intercomunicante. Secernono una matrice ricca di ioni, acqua e macromolecole quali proteoglicani/glicosaminoglicani, fibronectina, vari tipi di collagene ed elastina. Le successive fasi di sviluppo di questi elementi cellulari intrinseci comportano la differenziazione nei vari tipi cellulari caratteristici del derma (fibroblasti, cellule endoteliali, mastociti) e l'assemblaggio delle componenti della matrice in una rete organizzata di collagene fibrillare e fibre elastiche. Nel corso dell'embriogenesi, la matrice si presenta eterogenea nelle sue componenti biochimiche e macromolecolari. I glicosaminoglicani più rappresentati nella cute embrionale e fetale sono l'acido glucuronico e il dermatansolfato. I collagene di tipo I, III, V e VI sono distribuiti in modo più o meno uniforme, indipendentemente dall'età fetale e ci sono alcune concentrazioni locali di collagene di tipo III e V, i cui livelli risultano più elevati che nella cute postnatale. Le fibre collagene di tipo IV e VII si trovano prevalentemente a livello della membrana basale (BMZ).

La progressiva differenziazione morfologica del derma include la sua separazione dal sottocute verso il 3° mese; le variazioni nella composizione e nelle dimensioni delle fibrille collagene e la loro organizzazione in fasci, tra i quali le cellule tendono a rarefarsi; la crescita in profondità di appendici epidermiche; la formazione dei plessi nervosi e vascolari; la comparsa, relativamente tardiva, delle reti di fibre elastiche. Le regioni papillare e reticolare sono distinguibili già dalla 14ª settimana, ma l'organizzazione generale del derma continua a perfezionarsi dopo la nascita.

Vascolarizzazione e drenaggio linfatico

In genere si ritiene che la vascolarizzazione del derma tragga origine *in situ* dalla differenziazione di cellule mesenchimali angiogeniche. Canali chiusi rivestiti da endotelio e contenenti eritrociti nucleati si rendono evidenti al di sotto dell'ectoderma verso la 6ª settimana ed entro l'8ª settimana si dispongono su un unico piano parallelo all'epidermide, costituendo da ultimo il plesso subpapillare. Un secondo plesso orizzontale, più profondo, si evidenzia entro 50-70 giorni. Entrambi i plessi si estendono per gemmazione, dando origine all'organizzazione finale in arteriole, vene e capillari che sarà stabilita poco dopo la nascita. Anche i periciti si sviluppano da cellule mesenchimali. I vasi linfatici si formano da cellule mesenchimali che si organizzano in formazioni endoteliali nel cui lume viene raccolto il fluido ricco in proteine che fuoriesce dai capillari ematici in via di sviluppo.

Innervazione

I nervi sensitivi della cute (assoni e cellule di Schwann) derivano dalle espansioni periferiche della cresta neurale (attraverso i gangli delle radici dorsali). Le fibre motorie che innervano vasi e ghiandole originano dalle cellule dei gangli simpatici. I nervi crescono e si allungano parallelamente allo sviluppo delle singole parti del corpo da essi innervate. Piccoli assoni si evidenziano negli strati superficiali già allo stadio di epidermide bilaminare e verso l'8ª settimana di gestazione risultano or-

ganizzati in un plesso cutaneo funzionante. Verso il 4° mese di gestazione, i plessi dermici sono molto ben sviluppati e compaiono i corpuscoli di Meissner e di Pacini.

INTERAZIONI EPITELIO-MESENCHIMALI NELLO SVILUPPO DELLA CUTE

Durante lo sviluppo e per tutta la vita avvengono interazioni epitelio-mesenchimali (dermiche) a livello della BMZ (zona della membrana basale). Allo stadio di ectoderma, la BMZ è composta dalla membrana plasmatica basale della cellula ectodermica – sul cui versante citoplasmatico si concentrano vari filamenti citoscheletrici – e, al di sotto di essa, da uno strato di materiale microfibrillare-amorfo (spesso 0,1-0,2 µm) prodotto dalla cellula. Allo stadio di epidermide bilaminare si evidenzia una lamina densa definita e continua, separata dalla membrana plasmatica basale mediante una lamina lucida attraversata da materiale fibrillare lasso; filamenti simili si estendono dalla lamina densa nella matrice mesenchimale.

I primi emidesmosomi (si veda Fig. 1.19) compaiono a 8 settimane, quando inizia la stratificazione, e le fibrille di ancoraggio a 9-10 settimane. Alla fine del 3° mese l'organizzazione morfologica di base della BMZ interfollicolare è essenzialmente comparabile a quella della BMZ postnatale.

La laminina e il collagene di tipo IV sono presenti nella lamina basale che si sta sviluppando a partire dalla 6ª settimana; l'antigene pemfigoide bolloso (BPAG, negli emidesmosomi) e le proteine fibrillari di ancoraggio sono espressi più tardi. Queste osservazioni immunocitochimiche e morfologiche sono di fondamentale importanza nella diagnosi prenatale di alcune malattie geneticamente determinate, come l'epidermolisi bollosa. La lamina basale costituisce l'infrastruttura di sostegno fisico e l'interfaccia di attacco dell'epidermide in via di sviluppo e si ritiene che sia dotata di permeabilità selettiva alle macromolecole e ai fattori solubili che regolano le interazioni morfogenetiche dermoepidermiche.

CRESCITA NEONATALE

L'area della superficie cutanea aumenta costantemente con la crescita dell'organismo. Si calcola che la superficie cutanea di un neonato prematuro di 1.505 g equivalga a circa 1.266 cm², mentre in un neonato di 2.980 g la superficie cutanea misura approssimativamente 2.129 cm². La cute del neonato è più sottile di quella dei neonati più maturi e dei bambini. Essa va incontro in 2-3 settimane alla formazione dello strato corneo, con funzioni protettive. Nel neonato prematuro lo strato epidermico ancora più sottile permette l'assorbimento di varie sostanze, come la clorexidina, e consente una perdita idrica transepidermica significativamente superiore rispetto ai neonati a termine. Alla nascita, la cute è riccamente vascolarizzata da un fitto plesso subepidermico. L'assetto maturo delle anse capillari e il plesso venoso subpapillare non sono presenti alla nascita, ma si sviluppano per gemmazione di nuovi capillari con migrazione di endoteli in alcuni siti e con il riassorbimento di capillari in altri. Alcune regioni maturano più precocemente di altre. Con l'eccezione della cute palmare e plantare e dei letti ungueali, nel neonato le anse papillari sono quasi del tutto assenti. La rete capillare, inizialmente poco organizzata, diviene più ordinata a partire dalla 2ª settimana, quando si formano le prime anse papillari; le anse definitive non compaiono prima di quattro o cinque settimane, distribuendosi infine a tutte le aree tra la 14ª e la 17ª settimana di vita postnatale.

Le ghiandole sudoripare eccrine maturano nei neonati secondo una sequenza regionale. La sudorazione si rinvia inizialmente nella fronte, quindi nel torace, negli arti superiori e, a uno stadio successivo, nelle regioni più caudali. La maturazione della risposta sudoripara avviene più precocemente nel neonato prematuro.

PIEGHE E RUGHE FISILOGICHE DELLA CUTE

LINEE CUTANEE

La superficie della cute e le sue strutture più profonde mostrano varie irregolarità, in forma di solchi, aree rilevate e direttrici di stiramento preferenziali.

Linee superficiali, linee di tensione e pieghe cutanee

Linee cutanee visibili esternamente sono correlate a diversi quadri di pieghe cutanee, increspature, cicatrizzazioni e pigmentazioni. Un'organizzazione di tipo reticolare si osserva nella maggior parte delle aree cutanee, tranne che nella cute spessa delle superfici volari e plantari. L'organizzazione di tipo reticolare consiste in poligoni formati da pieghe cutanee primarie relativamente profonde, visibili a occhio nudo, suddivisi irregolarmente in aree triangolari da pieghe secondarie più fini (Figg. 7.22 e 7.23). Queste aree sono suddivise a loro volta da pieghe terziarie limitate allo strato corneo dell'epidermide e, infine, a livello microscopico, a opera di linee quaternarie, che sono semplicemente i margini delle singole squame (si veda Fig. 7.7). A eccezione delle linee quaternarie, tutte le altre aumentano l'area di superficie della cute, consentendo stiramenti e ritorni elastici considerevoli e distribuendo più uniformemente le sollecitazioni. Le caratteristiche specifiche variano in base alla regione corporea; ad esempio sulla guancia le pieghe primarie si irradiano dai follicoli piliferi, sul cuoio capelluto formano esagoni, mentre a livello del polpaccio e della coscia formano parallelogrammi. Esiste una relazione tra il tipo di organizzazione e l'estensibilità locale della cute.



Fig. 7.22 La superficie cutanea palmare glabra mostra le creste di frizione (papillari) e le linee di flessione, di maggiori dimensioni (a sinistra).

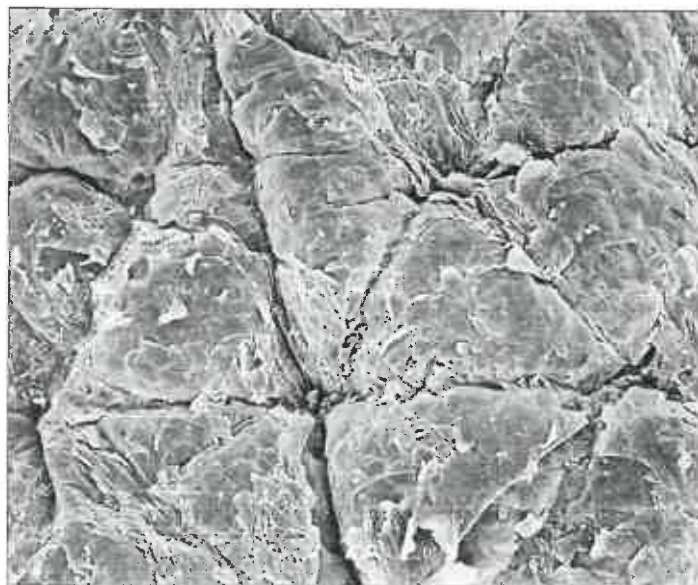


Fig. 7.23 Fotografia al microscopio elettronico a scansione di un campione di cute sottile del dorso che mostra il disegno reticolare dato dall'intreccio di sottili solchi cutanei delimitanti aree di forma prevalentemente triangolare.

Linee delle rughe

Le linee delle rughe sono determinate dalla contrazione dei muscoli sottostanti e, in genere, sono perpendicolari al loro asse di accorciamento. Sul viso, sono dette linee di espressione e, in seguito alla perdita progressiva dell'elasticità cutanea con l'invecchiamento, esse diventano permanenti. Le linee connesse all'attività lavorativa sono rughe determinate da contrazioni muscolari ripetute, associate a particolari lavori o attitudini. Le linee di contorno sono linee di divisione situate in corrispondenza di giunzioni tra piani corporei, ad esempio la guancia e il naso, mentre le linee di dipendenza sono legate agli effetti della gravità sulla cute lassa o sul tessuto adiposo, ad esempio le rughe associate alla plica pendula sottomentoniera in età più avanzata.

Linee di flessione (articolari)

Le linee di flessione (linee articolari) sono profondi solchi cutanei in vicinanza delle diartrosi, dove la cute si attacca saldamente alla sottostante fascia profonda (si veda Fig. 7.22). Sono particolarmente evidenti sulle superfici flessorie del palmo della mano, della pianta del piede e delle dita e, insieme alle pliche cutanee loro associate, agevolano i movimenti articolari. Le linee di flessione cutanee non coincidono necessariamente con i corrispondenti profili articolari sottostanti. Ad esempio, le linee di flessione che demarcano le dita in estensione rispetto al palmo della mano si trovano circa 12 mm distali rispetto alle articolazioni metacarpofalangee, la cui posizione è correlata maggiormente alla piega palmare distale. Il disegno delle linee di flessione palmari e plantari varia nei diversi individui, essendo in parte geneticamente determinato.

Crete papillari

Le creste papillari si ritrovano unicamente a livello palmare e plantare e sulle superfici flessorie delle dita, dove sono organizzate in serie sottili, parallele o curve, separate da stretti solchi (Figg. 7.24 e 7.25). I dotti escretori delle ghiandole sudoripare sboccano lungo la sommità di ciascuna cresta a intervalli regolari. Alle creste epidermiche corrisponde in profondità un sistema di rilievi papillari, un'organizzazione a incastro che contribuisce ad ancorare saldamente i due strati. L'organizzazione morfologica delle papille dermiche condiziona le prime fasi dello sviluppo delle creste epidermiche. Questa organizzazione, che rimane stabile per tutta la vita, è unica per ogni individuo e pertanto può essere utilizzata come mezzo di identificazione. Il disegno formato dalle creste può svilupparsi in modo anomalo in presenza di talune malattie genetiche, come la sindrome di Down, e di malformazioni scheletriche quali la polidattilia. Una totale assenza delle creste epidermiche è estremamente rara. Dal punto di vista funzionale, le creste epidermiche migliorano la presa delle mani e dei piedi, impedendo lo scivolamento. Il grande numero di terminazioni sensitive tattili che si addensano al di sotto delle creste indica che esse sono importanti anche per la funzione sensitiva.



Fig. 7.24 Superficie palmare di una falange distale in cui si evidenziano le creste epidermiche che costituiscono il disegno dell'impronta digitale. Si noti, in basso, la linea di flessione interfalangea.

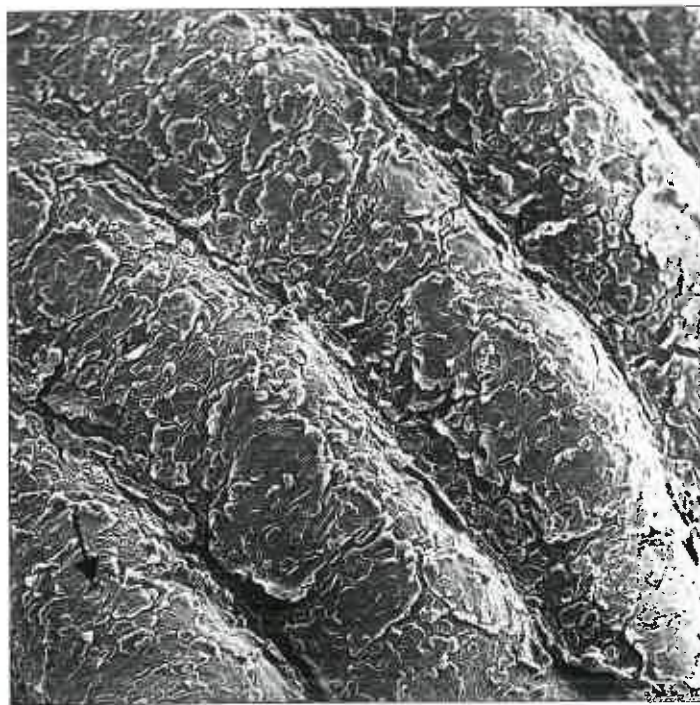


Fig. 7.25 Fotografia al microscopio elettronico a scansione di un campione di cute spessa e glabra proveniente dalla superficie palmare di un dito, che presenta creste cutanee lungo le quali si aprono, tramite pori, i dotti sudoripari (un poro è indicato da una freccia). (Per gentile concessione del Prof. Lawrence Bannister e del Dr. Caroline Wigley.)

L'analisi dei disegni prodotti dalle creste – noti come dermatoglifi – attraverso lo studio delle loro impronte (impronte digitali) riveste considerevole importanza forense. Parametri misurabili sono la frequenza di creste in determinati profili morfologici e la disposizione dei triradii, aree giunzionali dove si incontrano tre gruppi di creste parallele. L'andamento delle creste responsabili delle impronte digitali può essere distinto in tre tipi principali (si veda Fig. 7.24): ad archi (5%), ad anse (70%) e a spirali (25%). Gli archi non presentano triradii, le anse ne hanno uno e le spirali ne possiedono due o più. Il disegno a spirale è più comune sulle dita della mano destra e, in genere, i maschi presentano più spirali e meno archi rispetto alle femmine, nelle quali le creste sono relativamente più strette. La frequenza dei vari disegni varia a seconda del dito. È possibile osservare tipi di disegni simili sulle dita dei piedi. L'adermatoglifia è una condizione autosomica dominante estremamente rara, in cui sono assenti le creste digitali, causata da mutazione nel gene *SMARCA1*. Altri disordini genetici possono anche determinare dermatoglifi ridotti o assenti come parte delle manifestazioni cliniche.

Se le sollecitazioni meccaniche che agiscono a livello cutaneo eccedono la capacità massima di distensione delle pieghe cutanee e del derma, la coesione laterale delle fibre collagene dermiche viene meno, con conseguente emorragia e reazione cellulare e, da ultimo, con la formazione di un tessuto cicatriziale scarsamente vascolarizzato. Tali cambiamenti possono essere identificati come intrinseci per distinguerli dalle cicatrici da ferite esterne. Nelle sedi in cui si è verificata una rottura del derma compaiono caratteristiche linee o strie cutanee (*striae*). Inizialmente di colore rosa, queste si allargano in seguito assumendo una tonalità viola vivido o rosso (*striae rubrae*), per poi sbiadire divenendo più chiare rispetto alla circostante cute intatta (*striae albae*). Si sviluppano sulla parete addominale anteriore di alcune donne durante la gravidanza, nel qual caso vengono denominate strie gravidiche (*striae gravidarum*).

Anche variazioni della pigmentazione possono produrre linee visibili esternamente sulla cute. Le linee di Fitcher o di Voigt sono linee di demarcazione pigmentaria tra le superfici estensoria (più pigmentata) e flessoria (più chiara) delle braccia e si estendono dallo sterno al polso lungo la linea assiale anteriore. Sono più frequenti persone con pelle più scura.

Linee evidenziabili in seguito a manipolazione o incisione

In alcune regioni del corpo, le ferite chirurgiche, se orientate in una determinata direzione, guariscono lasciando cicatrici migliori e meno evidenti. Questo fenomeno è determinato da diversi elementi, tra i quali hanno un ruolo di rilievo le linee di tensione e le rughe naturali. La cute è normalmente in tensione e la direzione nella quale questa è maggiore varia regionalmente. La tensione dipende da diversi fattori, tra cui la direzione dei muscoli sottostanti, la protrusione verso la superficie di strutture profonde e i movimenti articolari. Molti chirurghi e anatomisti hanno quindi tentato di disegnare una mappa corporea per suggerire la direzione ottimale in cui eseguire un'incisione elettiva per ottenere la cicatrice esteticamente migliore. Queste mappe sono spesso differenti, specialmente nella regione del volto. Tra la moltitudine di linee di fenditura descritte, si fa riferimento più comunemente alle linee di tensione della cute rilassata (*Relaxed Skin Tension Line*, RSTL), alle linee di Langer e alle linee di Kraissl. Tra queste, le RSTL e le linee di Kraissl sono probabilmente le più indicate per le applicazioni chirurgiche.

Linee di tensione della cute rilassata

Le linee di tensione della cute rilassata (RSTL) corrispondono alle direttrici di trazione e ai solchi che queste formano quando la cute è rilassata e non sempre coincidono con le rughe. Pur mantenendosi normalmente costante persino durante il sonno, la tensione che caratterizza le RSTL può essere alterata (incrementata, ridotta o totalmente annullata) dalla contrazione della muscolatura sottostante. La direzione delle RSTL può essere determinata pizzicando la cute in differenti direzioni: se la direzione della presa è ortogonale rispetto alla RSTL, i solchi prodotti saranno più alti e meno numerosi rispetto a quando si solleva la cute parallelamente alle linee di tensione.

Linee di Langer e di Kraissl

Pungendo la cute dei cadaveri con un punteruolo circolare, Langer notò che l'apertura derivante aveva forma ellittica. Connettendo gli assi maggiori di questi fori cutanei, egli identificò le linee di fenditura che portano il suo nome. Queste sono linee di tensione caratteristiche del *rigor mortis*, che spesso non coincidono con le linee scelte in chirurgia per praticare incisioni. In effetti, le linee di Langer del volto decorrono spesso ortogonalmente alle RSTL.

Le linee di Kraissl sono essenzialmente delle rughe esagerate ottenute studiando la cute flaccida tipica della faccia degli anziani durante la contrazione dei muscoli mimici. Queste linee corrispondono in gran parte alle RSTL, con piccole variazioni che riguardano, nel volto, le superfici laterali del naso e delle orbite, e il mento.

Linee di Blaschko

Le linee di Blaschko identificano in un quadro di mosaicismismo cutaneo che si può osservare in una varietà di condizioni congenite e acquisite della pelle. Non sembrano corrispondere a elementi vascolari o neurali della cute. Le linee di Blaschko sono probabilmente espressione di una forma di mosaicismismo i cui confini si delineano nelle prime fasi dello sviluppo.

CAMBIAMENTI CUTANEI CORRELATI ALL'ETÀ

Due fattori principali, uno di ordine cronologico e l'altro ambientale, condizionano l'invecchiamento cutaneo. I cambiamenti cronologici hanno un'origine, fisiologica o intrinseca. Uno dei più importanti fattori ambientali è l'esposizione cronica alla radiazione solare, descritto come fotoinvecchiamento, che può essere in una certa misura prevenuto.

Invecchiamento intrinseco

A partire dalla terza decade la cute va incontro a graduali cambiamenti in termini di aspetto e proprietà meccaniche che riflettono il naturale processo di invecchiamento. Questi diventano molto evidenti in età avanzata. Il normale invecchiamento cutaneo si accompagna ad atrofia del derma e dell'epidermide, responsabile di alterazioni nell'aspetto, nella microstruttura e nella funzione della cute. Queste alterazioni in-

cludono tipicamente la comparsa di rughe, secchezza, perdita di elasticità, assottigliamento e tendenza alla porpora anche in conseguenza di traumi di lieve entità. L'atrofia dell'epidermide si esprime con un generale assottigliamento e con la scomparsa delle interdigitazioni tra il derma e l'epidermide basale. L'assottigliamento della giunzione riduce la resistenza allo scivolamento, che porta a scarsa adesione dell'epidermide e alla sua separazione dopo traumi lievi. Lo spessore dello strato corneo non si riduce in età avanzata, e le sue caratteristiche di permeabilità sembrano modificarsi poco. L'attività proliferativa dell'epidermide e l'entità del rinnovo cellulare si riducono con l'età, fino al 50% nella cute dell'anziano. Anche la sintesi di vitamina D appare ridotta. Dopo la mezza età vi è una riduzione del 10-20% del numero dei melanociti e le cellule di Langerhans diventano più diradate, un cambiamento associato alla riduzione della risposta immunitaria. La depigmentazione e la perdita dei peli, insieme ad alcuni aumenti localizzati (sopracciglia, naso e orecchie nei maschi e labbro superiore nelle femmine), si osservano comunemente. Le alterazioni degli elementi non cheratinocitici possono essere aggravate dall'esposizione cronica alle radiazioni ultraviolette.

I cambiamenti strutturali del derma sono i principali responsabili dell'aspetto della cute senile e delle sue caratteristiche: rigidità, flaccidità, rugosità e perdita di estensibilità e di elasticità. La riduzione generale dello spessore del derma è dovuta al declino della sintesi del collagene da parte di una ridotta popolazione di fibroblasti, tuttavia accompagnato da un aumento della concentrazione relativa del collagene di tipo III. L'elastosi senile è una patologia degenerativa del collagene che può essere in parte dovuta a un'eccessiva esposizione alla radiazione solare. La riduzione della vascolarizzazione cutanea interessa particolarmente le anse capillari delle papille dermiche e la tendenza a piccole emorragie purpuriche spontanee indica una generale fragilità della microvascolarizzazione cutanea. Si verifica, infine, un abbassamento della soglia di percezione sensitiva, dovuto a un certo grado di perdita di recettori sensitivi specializzati. L'invecchiamento si associa anche alla ridistribuzione del grasso, che può contribuire alle caratteristiche fisiche di lassità e cedevolezza della cute.

Fotoinvecchiamento

L'invecchiamento cutaneo è influenzato anche da fattori esterni, quali l'esposizione al tabacco, la malnutrizione, sostanze particolate dell'aria e le radiazioni UV. Il fotoinvecchiamento, anche detto invecchiamento estrinseco della cute, consegue all'effetto dannoso dei raggi UV sulla cute umana. Esso rappresenta un problema importante in quanto si associa al cancro della cute. La luce ultravioletta B (UVB) è assorbita in primo luogo dall'epidermide e la si è vista indurre angiogenesi e disfunzioni linfatiche nella cute. Essa danneggia il DNA generando dimeri di pirimidina ciclobutano e 6,4 fotoprodotto, che sono fotocancerogeni. L'ultravioletto A è assorbito dai cromofori cellulari, come melanina, riboflavina e acido urocranico, con conseguente generazione di forme reattive dell'ossigeno le quali, a loro volta, danneggiano lipidi, DNA e proteine (si veda, Kohl et al. 2011).

GUARIGIONE E CICATRIZZAZIONE DELLE FERITE CUTANEE

Lo stadio terminale della guarigione delle ferite cutanee, in genere, è la cicatrizzazione. Le cicatrici cutanee si formano in seguito a lesioni contemporanee dell'epidermide e del derma sottostante. L'epidermide si rigenera ampiamente, ma l'architettura del derma è anomala dopo la riparazione, e non si ha nuovamente la disposizione ondulata della rete *ridges* in corrispondenza della giunzione dermoepidermica. Il tessuto cicatriziale è inferiore alla cute normale dal punto di vista biomeccanico. Gli annessi come i follicoli piliferi, le ghiandole sebacee e le ghiandole sudoripare, che derivano dall'epidermide, non si rigenerano in seguito a una ferita.

La biologia molecolare della riparazione cutanea comporta l'azione coordinata di molti tipi cellulari, molecole di segnale e proteine della matrice. Molte di queste molecole di segnale hanno effetti pleiotropici ed è il complesso equilibrio di questi mediatori, piuttosto che la loro azione individuale che determina gli eventi della riparazione delle ferite. La guarigione delle ferite, spesso, si verifica in quattro fasi temporali che si sovrappongono: ovvero emostasi, infiammazione, proliferazione

e rimodellamento (Fig. 7.26). Questi eventi saranno discussi separatamente per ragioni di chiarezza, sebbene si tratti di una distinzione artificiosa di processi complessi e correlati che rappresentano la guarigione in risposta alle ferite. Per ulteriori approfondimenti, si vedano Miller e Nanchahal (2005) e Rozen et al. (2009).

EMOSTASI

Una ferita che causa danno vascolare innesca il processo di formazione di un coagulo di fibrina/fibronectina. Il coagulo è costituito da piastrine (la cui aggregazione è promossa dal collagene fibrillare di tipo I e III) intrappolate in un reticolo di fibre di fibrina e fibronectina tra loro legate. Tale coagulo funge da tappo emostatico, proteggendo la ferita aperta con uno scudo fisico temporaneo, e forma una matrice provvisoria attraverso e sopra la quale le cellule migrano durante il processo di riparazione. Esso serve inoltre da reservoir di fattori di crescita e citochine che, rilasciati con la degranulazione piastrinica, contribuiscono al reclutamento delle cellule infiammatorie.

INFIAMMAZIONE

Entro pochi minuti dal danno, neutrofili e monociti vengono richiamati nel sito della ferita da un grande numero di segnali chemotattici, tra cui fattori del complemento, polisaccaridi di origine batterica, citochine e fattori di crescita come il fattore della necrosi tumorale (TNF- α), l'interleuchina (IL)1, il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF), il fattore di crescita trasformante TGF- α e TGF- β 1,2, il fattore di crescita basico dei fibroblasti (bFGF/FGF-2), la serotonina e la proteina chemotattica per i monociti-1 (MCP-1).

I neutrofili agiscono contro i contaminanti batterici. I monociti si differenziano in macrofagi che fagocitano non solo organismi patogeni, ma anche neutrofili in degenerazione, detriti cellulari e della matrice. Sia i neutrofili sia i macrofagi rappresentano un'ulteriore fonte di citochine e fattori di crescita allo scopo di amplificare gli stimoli già presenti nel sito della lesione. I macrofagi producono inoltre fattori aggiuntivi quali il TGF- α , l'FGF e il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) che attivano i fibroblasti residenti, le cellule endoteliali e i cheratinociti, a loro volta investiti di un ruolo centrale nei processi di riepitelizzazione e di formazione del tessuto di granulazione, come illustrato nei paragrafi seguenti.

PROLIFERAZIONE

La fase di proliferazione del processo di guarigione delle ferite comprende la riepitelizzazione e la formazione del tessuto di granulazione, eventi più o meno simultanei.

Riepitelizzazione

La riepitelizzazione inizia a distanza di qualche ora dal danno, in seguito alla proliferazione e quindi alla migrazione di cheratinociti dai margini della ferita e dagli annessi cutanei. Citochine, come il fattore di crescita dell'epidermide (EGF), il fattore di crescita dei fibroblasti (FGF), il fattore di crescita dei cheratinociti (KGF, FGF-7), il fattore di crescita insulino-simile-1 (IGF-1) e il TGF- α , sono rilasciate dai cheratinociti e dai fibroblasti attivati e stimolano il processo di riepitelizzazione. I meccanismi della migrazione dei cheratinociti non sono del tutto compresi, ma la disgregazione dei desmosomi e degli emidesmosomi, il contatto con la matrice extracellulare, la formazione di filamenti intracitoplasmatici di actina e la degradazione della matrice di fibrina costituiscono probabilmente fattori importanti. È stato provato che l'espressione da parte dei cheratinociti di metalloproteinasi della matrice (MMP) si associa alla riepitelizzazione. Durante questa fase del processo di guarigione della ferita cutanea, si pensa che la proliferazione dei cheratinociti venga sovraregolata successivamente all'inizio della migrazione; cellule proliferanti e cellule migranti si ritrovano nello strato basale e nel primo strato soprabasale dell'epidermide. L'attività delle MMP è regolata dalla produzione di inibitori tissutali delle MMP (TIMP) e un relativo squilibrio, con conseguente sovraregolazione di determinate MMP, può associarsi ad anomalie della guarigione.

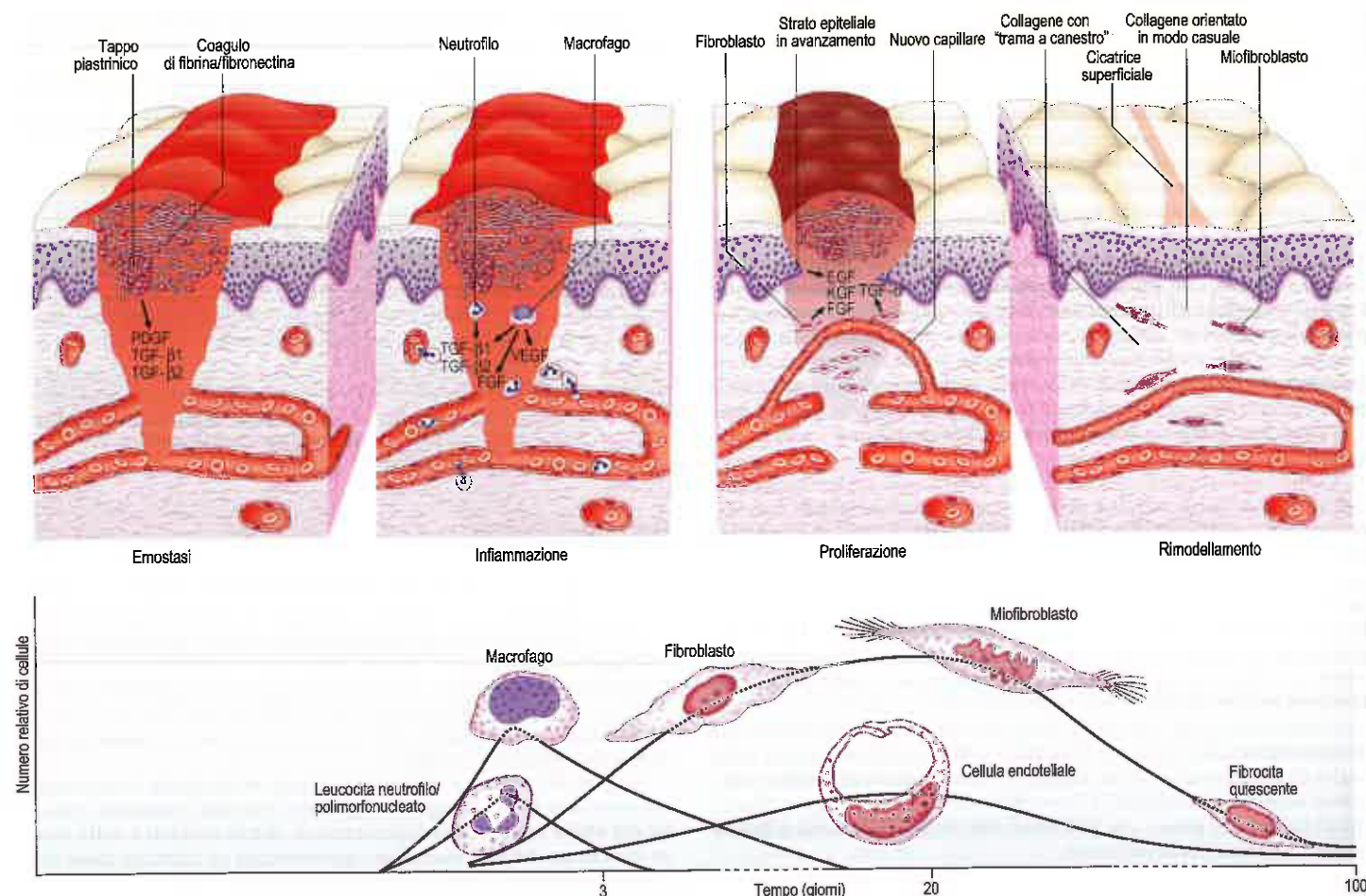


Fig. 7.26 Il processo di guarigione di una comune ferita cutanea. Abbreviazioni: EGF, fattore di crescita epidermico; FGF, fattore di crescita dei fibroblasti; KGF, fattore di crescita dei cheratinociti; PDGF, fattore di crescita di derivazione piastrinica; TGF, fattore di crescita trasformante; VEGF, fattore di crescita dell'endotelio vascolare.

La migrazione cessa quando la superficie della ferita viene completamente ricoperta da un monostato di cheratinociti. L'epidermide stratificata e la sottostante lamina basale vengono rigenerate a partire dai margini della ferita verso l'interno. Il raggiungimento della piena maturazione della neoepidermide è testimoniato dalla comparsa delle fibrille di ancoraggio che legano la lamina basale al sottostante tessuto connettivo.

Formazione del tessuto di granulazione

Il termine tessuto di granulazione si riferisce all'aspetto macroscopico del tessuto connettivo caratteristico della ferita in riparazione, che appare rosso e, appunto, granuloso. Esso contiene numerosi capillari che invadono il coagulo iniziale organizzandosi in una rete microvascolare (angiogenesi), insieme alle cellule e alle molecole necessarie per stimolare la neodeposizione di matrice. L'angiogenesi è un fenomeno complesso che dipende da un insieme di interazioni dinamiche tra cellule endoteliali, citochine angiogeniche (FGF-2, VEGF prodotto in prevalenza dai cheratinociti, PDGF, TGF- β 1,2) e l'ambiente extracellulare (matrice).

Studi al microscopio elettronico hanno dimostrato che l'epidermide, la lamina basale e il derma papillare si sviluppano tutti sulla superficie del tessuto di granulazione. Le ferite caratterizzate da una granulazione deficitaria non hanno una guarigione soddisfacente, suggerendo che la formazione del tessuto di granulazione sia un fattore fondamentale del riparo della ferita. Anche un'eccessiva granulazione si associa a riepitelizzazione ritardata.

I fibroblasti attivati presenti nella ferita in via di guarigione proliferano in risposta a vari fattori di crescita, quali TGF- β 1, IGF-1, PDGF, FGF ed EGF. Entro 72 ore dalla lesione, questi fibroblasti sintetizzano i componenti della nuova matrice extracellulare, che vengono depositati nella giusta sequenza. La matrice neoformata contiene inizialmente fibronectina e acido ialuronico, che formano un substrato provvisorio

per la migrazione cellulare. La fibronectina funge da sito per l'inizio della genesi delle fibrille di collagene e come punto di ancoraggio per i miofibroblasti perché possa aversi la contrazione della ferita. L'acido ialuronico forma una matrice fortemente idratata in cui entrano facilmente le cellule che migrano. Infine, questo e altri componenti della matrice neoformata sono sostituiti, prima dal collagene di tipo III, e quindi dal collagene di tipo I, che conferisce resistenza alla cicatrice matura (si veda oltre). Nella matrice neoformata delle ferite in via di guarigione si trovano anche proteine strutturali, come la tenascina, che forniscono segnali organizzativi per i processi di riparazione.

La cellularità si riduce durante l'evoluzione del tessuto di granulazione in una cicatrice matura (e durante altre fasi della guarigione delle ferite), soprattutto per effetto dell'apoptosi.

RIMODELLAMENTO

Il rimodellamento della matrice extracellulare è un fenomeno importante nel corso dell'intero processo di riparazione e persiste per un certo periodo anche dopo la chiusura della ferita. Responsabili del rimodellamento della matrice, come della sua deposizione, sono i fibroblasti. Questi sostituiscono inizialmente l'acido ialuronico nella matrice neoformata con proteoglicani solforati, come la decorina, il biglicano e il versicano, che contribuiscono alla elasticità del tessuto. Con la deposizione del collagene, il tessuto acquisisce caratteristiche di maggiore resistenza meccanica. Dopo circa tre settimane dalla ferita, la sintesi e la degradazione del collagene sono in equilibrio; il successivo e più graduale incremento della resistenza dipende dal rimodellamento del collagene, con la formazione di legami crociati tra le molecole e l'associazione delle fibrille in fasci di maggiori dimensioni. La progressiva maturazione della cicatrice si associa a un graduale incremento della concentrazione del collagene di tipo I rispetto al tipo III. Le fibre

collagene del derma cicatriziale presentano un'organizzazione irregolare e il carico di rottura delle cicatrici cutanee equivale al massimo al 70% di quello della cute integra.

Contrazione della ferita

La contrazione della ferita è un momento importante nel processo di rimodellamento. Una volta formatosi il tessuto di granulazione, alcuni dei fibroblasti attivati si differenziano in miofibroblasti, investiti di un ruolo primario nel fenomeno della contrazione della ferita; si pensa che siano in grado di generare forze che traggono i tessuti dermico e adiposo nella sede della ferita.

GUARIGIONE DELLE FERITE SENZA ESITI CICATRIZIALI

In alcuni casi la ferita si ripara con residui cicatriziali ridotti o assenti, in particolare, nelle ferite cutanee durante le prime fasi dello sviluppo fetale. Lo sviluppo di un'imponente risposta infiammatoria a livello del sito di lesione sembra essere un determinante significativo perché avvenga la cicatrizzazione. La guarigione non cicatriziale delle ferite fetali si caratterizza in effetti per la presenza di un ridotto numero di cellule infiammatorie (le quali sono meno differenziate rispetto alle loro controparti nell'adulto e rimangono nella ferita per un lasso di tempo più breve); inoltre, si osservano una rapida riepitelizzazione, una ridotta angiogenesi e il ripristino dell'architettura del tessuto connettivo in cui il collagene riacquisisce la normale organizzazione reticolare.

Il periodo di transizione ontogenetica, durante il quale i processi riparativi della cute cambiano da non cicatriziali a cicatriziali, è stato identificato nel terzo trimestre di gestazione. Studi su questo periodo di transizione hanno portato all'identificazione di molecole di fondamentale importanza nel processo di cicatrizzazione; il fattore a oggi meglio caratterizzato è il TGF- β . Nei mammiferi sono state identificate tre isoforme di TGF- β : TGF- β 1, TGF- β 2 e TGF- β 3. Dal confronto tra ferite fetali prive di cicatrice e ferite dell'adulto in cui si forma la cicatrice, si evidenzia che il TGF- β 1 e il TGF- β 2 sono assenti nelle ferite fetali, il che suggerisce che la ferita priva di cicatrice, in via di guarigione, si associa all'attività del TGF- β 3, anziché a quella del TGF- β 1 e 2. Le isoforme β 1 e β 2 predominano nelle ferite fetali, neonatali e dell'adulto che vanno incontro a cicatrizzazione. La principale fonte di TGF- β 3 sono i fibroblasti e i cheratinociti, mentre i TGF- β 1 e 2 sono rilasciati dalla degranulazione delle piastrine e, in seguito, dai monociti e dai macrofagi; il basso livello di TGF- β 1 che si osserva nelle ferite fetali viene attribuito alla relativa mancanza di degranulazione piastrinica e di formazione del coagulo di fibrina.

INNESTI E LEMBI CUTANEI

Per innesto cutaneo si intende una porzione di tessuto che è stata staccata dalla sua naturale vascolarizzazione e che, per sopravvivere una volta trapiantata, dovrà dunque ricevere il sangue dal nuovo letto. Un lembo è invece una porzione di tessuto che viene sollevata chirurgicamente e trapiantata in altra sede senza privarla della sua vascolarizzazione originaria, la quale viene mantenuta anche dopo il trapianto preservando un peduncolo vascolare alla base del lembo.

INNESTI

Gli innesti possono essere composti da cute, grasso, fascia o osso, sia separatamente sia in un insieme composto di più tessuti. Si distinguono innesti a tutto spessore e innesti a spessore parziale. Gli innesti a tutto spessore sono costituiti da epidermide e dall'intero spessore del derma. Gli innesti a spessore parziale sono costituiti da epidermide e da una quantità variabile di derma. Una sostanziale differenza consiste nel fatto che, dopo il prelievo di un innesto a tutto spessore, l'area donatrice viene totalmente privata degli elementi epidermici potenzialmente in grado di rigenerare la cute. Questi innesti sono quindi prelevati in genere da aree del corpo dove il difetto dovuto alla donazione può essere convenientemente richiuso. L'area donatrice di un innesto a spessore parziale contiene invece annessi residui (in particolare follicoli

li piliferi) che hanno la capacità di proliferare e rigenerare nuova epidermide così da rivestire la superficie dell'area di donazione.

La rivascolarizzazione degli innesti dipende dalla connessione precoce e diretta tra i vasi dell'area ricevente e i vasi dell'innesto (inosculazione), prima della quale la sopravvivenza dell'innesto dipende unicamente dall'assorbimento di fluidi (imbibizione). La rivascolarizzazione, che si osserva già dopo le prime 48 ore, comprende sia la formazione di anastomosi (tra le estremità tronche dei vasi dell'innesto e i vasi del sottostante letto della ferita) sia da un processo di neovascolarizzazione, o angiogenesi, che procede dal letto della ferita verso l'innesto. Nelle prime due settimane i vasi sanguigni dell'area ricevente invadono i margini dell'innesto lungo i preesistenti canali vascolari, in direzione dello stimolo ischemico, mentre la vascolarizzazione propria dell'innesto comincia a regredire. I precursori endoteliali, attratti dal gradiente ischemico, sembrano avere un ruolo importante nei processi angiogenetici. L'inosculazione ripristina il flusso ematico nella microcircolazione dell'innesto. All'inizio della 3ª settimana, il flusso ematico nella vascolarizzazione dell'innesto risulta completamente ristabilito e, in assenza di un continuo stimolo ischemico, l'angiogenesi cessa.

LEMBI

Si distinguono vari tipi di lembi a seconda del tipo di tessuto trasferito, ad esempio un lembo fasciocutaneo contiene cute e fascia, un lembo muscolocutaneo contiene tessuto muscolare e la cute sovrastante, mentre lembi composti da singoli componenti tissutali contengono solo il tessuto da cui prendono il nome (lembo cutaneo, lembo fasciale, lembo muscolare). La vascolarizzazione di un lembo di cute può presentare un orientamento casuale, e questo limita le proporzioni tra lunghezza e larghezza del lembo a un rapporto non superiore a 2:1 (con l'eccezione della regione facciale, dove è possibile preparare lembi di maggiore lunghezza). Lembi molto più lunghi possono essere sollevati in siti in cui la vascolarizzazione sia fornita da un'arteria cutanea diretta e dalla corrispondente vena; in questo caso si parla di lembi assiali, che si basano sull'angiosoma locale. Un angiosoma è un territorio anatomico vascolarizzato da un'arteria nutritizia e drenato da vene e vasi linfatici comitanti (si veda pag. 149). Esso può comprendere fascia, nervo, muscolo, osso e anche cute. Il concetto è importante nell'analisi delle modalità con cui si instaura l'ischemia e nel pianificare le incisioni, consentendo di sollevare lembi tissutali liberi, composti e vascolarizzati. (Per ulteriori approfondimenti circa il concetto di angiosoma, si vedano Taylor e Palmer 1987, Taylor et al. 1994, e Yin et al. 2013.)

Un lembo libero (trapianto di tessuto libero) è un tipo specifico di lembo in cui il tessuto, sia esso cute, fascia, muscolo, osso o una combinazione di questi, viene prima completamente rimosso dalla sua sede originaria nel corpo insieme con una singola identificabile arteria o vena e quindi trapiantato in un sito distante. I vasi del lembo vengono anastomizzati microchirurgicamente con i vasi dell'area ricevente. La possibilità di ottenere lembi liberi consente una maggiore flessibilità negli interventi di chirurgia ricostruttiva.

CELLULE STAMINALI CUTANEE

Per mantenersi, ripararsi e rigenerarsi, la cute contiene cellule staminali che risiedono in varie zone del follicolo pilifero, tra cui l'area sporgente dell'istmo, lo strato basale dell'epidermide interfollicolare, la base delle ghiandole sebacee e la parte interna delle ghiandole sudoripare. Le cellule staminali sono in grado di autorinnovarsi e di dare origine a cellule che si differenziano. Comunque, non è chiaro se tutti i cheratinociti basali o solo una parte delle cellule abbiano funzione di cellule staminali. Circa il rinnovo dell'epitelio sono emerse due ipotesi possibili. Una teoria, nota come divisione cellulare simmetrica, distingue i cheratinociti basali in unità epidermiche proliferative, che comprendono una cellula staminale capace di autorinnovarsi e circa 10 cellule di amplificazione transitoria, strettamente addossate, capaci di dividersi un numero limitato di volte prima di lasciare la lamina basale per andare incontro a differenziazione. Questa unità dà origine a una colonna di cellule più grandi e appiattite che culmina in un'unica superficie esagonale. Secondo la teoria alternativa, nota come divisione cellulare asimmetrica, alcune cellule staminali interfollicolari (forse il 70% delle cellule) possono modificare l'orientamento del loro fuso da laterale a

perpendicolare, per cui una cellula figlia diviene commissionata per la differenziazione terminale mentre l'altra mantiene la sua capacità di proliferare. Le divisioni cellulari asimmetriche, pertanto, possono evitare la necessità delle cellule di amplificazione transitoria.

Le cellule staminali del follicolo pilifero (si veda Hsu et al. 2011) si trovano nelle aree sporgenti al di sotto delle ghiandole sebacee, ma anche in altre parti del follicolo pilifero. Queste cellule staminali vanno incontro a diversi gradi di crescita, degenerazione e quiescenza, regolati in parte da segnali Wnt e dall'inibizione della proteina morfogenetica ossea (*Bone Morphogenetic Protein*, BMP). Le cellule staminali dell'area sporgente generano cellule delle guaina esterna della radice la quale incanala nelle papille mesenchimali le cellule della matrice in attiva proliferazione. Dopo la proliferazione, le cellule della matrice si differenziano a formare il canale del pelo, la guaina interna della radice e il fusto del pelo. Le cellule staminali del follicolo pilifero possono anche differenziarsi in sebociti e in epidermide interfollicolare. Pur essendo multipotenti, le cellule staminali del follicolo funzionano solo nell'omeostasi dell'unità pilosebacea e non contribuiscono all'epidermide interfollicolare a meno che la cute non subisca lesioni. Le cellule staminali si trovano anche alla base delle ghiandole sebacee; la progenie di queste cellule si differenzia in sebociti carichi di lipidi. Le cellule staminali delle ghiandole sudoripare possono differenziarsi in cellule figlie epiteliali, luminali o mioepiteliali per mantenere l'integrità e l'omeostasi della cute.

Oltre alle cellule staminali epiteliali, altre cellule del derma e sottocutanea possono avere proprietà di cellule staminali. Alcune cellule staminali, denominate cellule del foglietto dermico, si trovano nelle vicinanze del follicolo pilifero; altre cellule staminali, note come cellule MUSE (*MUlti-lineage differentiating Stress-Enduring*), sono cellule staminali pluripotenti. I traumi e/o l'ipossia a livello della cute, ad esempio durante la guarigione delle ferite o gli innesti cutanei, possono determinare il reclutamento di progenitori epiteliali ed endoteliali da fonti di cellule staminali diverse dalla cute, come il midollo osseo, soprattutto dal pool di cellule mesenchimali stromali. Per ulteriori approfondimenti circa le cellule staminali epidermiche, si vedano Beck e Blanpain (2012) e Ghadially (2012).

Bibliografia

- Beck B, Blanpain C 2012 Mechanisms regulating epidermal stem cells. *EMBO J* 31:2067-75.
A detailed review of mechanisms regulating epidermal stem cell renewal and differentiation.
- Brown SJ, McLean WH 2012 One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol* 132:751-62.
An overview of the anatomical, biochemical and clinical relevance of the skin barrier protein filaggrin in health, atopy and allergy.

- Elias PM, Gruber R, Crumrine D et al 2014 Formation and functions of the corneocyte lipid envelope (CLE). *Biochim Biophys Acta* 1841:314-18.
An update on the structure, composition and functions of the corneocyte lipid envelope with new insights from inherited and acquired disorders of lipid metabolism.
- Fuchs E 2007 Scratching the surface of skin development. *Nature* 445:834-42.
A well-illustrated review explaining how epidermal stem cells contribute to hair follicle regeneration and also wound healing.
- Ghadially R 2012 25 years of epidermal stem cell research. *J Invest Dermatol* 132:797-810.
A concise summary of the recent progress in understanding stem cell niches in the skin and their potential clinical significance.
- Haines RL, Lane EB 2012 Keratins and disease at a glance. *J Cell Sci* 125:3923-8.
A compact description of keratin intermediate filament biology and diseases associated with keratin gene mutations.
- Hearing VJ 2011 Milestones in melanocytes/melanogenesis. *J Invest Dermatol* 131:E1.
A short summary of landmarks in melanin biology with links to six other short reviews on key historical discoveries and insights germane to melanocytes in health and disease.
- Hsu Y-C, Pasolli HA, Fuchs E 2011 Dynamics between stem cells, niche and progeny in the hair follicle. *Cell* 144:92-105.
A detailed original study that defines the point at which stem cells in the hair follicle become irreversibly committed along a differentiation lineage.
- Kohl E, Steinbauer J, Landthaler M et al 2011 Skin ageing. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 25:873-84.
An account of the key intrinsic and extrinsic factors that contribute to skin ageing.
- Ladak A, Tubbs RS, Spinner RJ 2014 Mapping sensory nerve communications between peripheral nerve territories. *Clin Anat* 27:681-90.
- Lucarz A, Brand G 2007 Current considerations about Merkel cells. *Eur J Cell Biol* 86:243-51.
A review of some of the controversies in Merkel cell biology, ontology and possible functions.
- Miller M-C, Nanchahal J 2005 Advances in the modulation of cutaneous wound healing and scarring. *Biodrugs* 19:363-81.
An overview of wound healing and scarring mechanisms, and how recombinant growth factors and cytokines might be used therapeutically.
- Pan X, Hobbs RF, Coulombe PA 2013 The expanding significance of keratin intermediate filaments in normal and diseased epithelia. *Curr Opin Cell Biol* 25:47-56.
A comprehensive review of the cell biology of keratins in healthy skin and in diseases such as cancer.

NEUROANATOMIA

8. Visione d'insieme del sistema nervoso	185	Vascolarizzazione venosa	232
Sistema nervoso centrale	185	Vene cerebrali	232
Midollo spinale	186	Vene della testa	233
Encefalo	186	10. Sistema ventricolare e spazio subaracnoideo	235
Visione d'insieme delle vie sensitive ascendenti	187	Topografia e rapporti del sistema ventricolare	235
Visione d'insieme delle vie motorie discendenti	189	Ventricolo laterale	235
Sistema nervoso periferico	190	Terzo ventricolo	236
Nervi spinali	190	Acquedotto cerebrale	237
Nervi cranici	190	Quarto ventricolo	238
Sistema nervoso autonomo	190	Organi circumventricolari	239
sistema nervoso simpatico	192	Plesso corioideo e liquor	239
Sistema nervoso parasimpatico	193	Plesso corioideo	239
Sistema nervoso enterico e neuroni intrinseci	194	Liquor cefalorachidiano	241
Vie afferenti viscerali	195	Spazio subaracnoideo e circolazione liquorale	241
Paragangli	196	Spazio subaracnoideo	241
Anatomia di superficie	196	Circolazione liquorale	242
Solchi e lobi cerebrali	197	Villi e granulazioni aracnoidee	242
Colonna vertebrale, midollo spinale e meningi	197	Idrocefalo	242
Seni venosi durali	197	Pia madre	243
Arteria meningea media	197	11. Vascolarizzazione e drenaggio linfatico dell'encefalo	244
9. Sviluppo del sistema nervoso	198	Arterie dell'encefalo	244
Neurulazione	198	Arteria carotide interna	244
Regioni cerebrali precoci	199	Arteria cerebrale anteriore	246
Organizzazione cellulare precoce del tubo neurale	200	Arteria cerebrale media	246
Anomalie della neurulazione	200	Arteria vertebrale	248
Cresta neurale	200	Arteria basilare	248
Placodi ectodermici	202	Arteria cerebrale posteriore	249
Ghiandola pituitaria (ipofisi cerebrale)	203	Circolo arterioso	249
Neuroglia	205	Arterie centrali e perforanti	249
Mecanismi di sviluppo neurale	206	Arterie regionali dell'encefalo	250
Istogenesi del tubo neurale	206	Tronco encefalico	250
Linee cellulari e crescita del sistema nervoso	207	Cervelletto	250
Coni di crescita	207	Chiasma ottico, tratto ottico e radiazione ottica	250
Alberi dendritici e sinaptogenesi	206	Diencefalo	250
Neurotrofine	208	Nuclei della base	250
Induzione e modellamento		Capsula interna	250
dell'encefalo e del midollo spinale	208	Corteccia cerebrale	250
Segmentazione del tubo neurale	209	Flusso sanguigno cerebrale	251
Sistema nervoso periferico	210	Vene dell'encefalo	252
Nervi somatici	210	Vene della fossa posteriore	253
Nervi spinali	210	Vene dell'emisfero cerebrale	253
Nervi cranici	210	12. Midollo spinale: organizzazione interna	256
Sistema nervoso autonomo	211	Caratteristiche esterne e rapporti anatomici	256
Gangli parasimpatici	212	Organizzazione interna	256
Gangli simpatici	212	Sostanza grigia del midollo spinale	257
Sistema nervoso enterico	212	Gruppi cellulari neuronali del midollo spinale	257
Cellule cromaffini	213	Corno posteriore	258
Sistema nervoso centrale	213	Corno laterale	260
Midollo spinale	213	Corno anteriore	260
Colonna grigia anteriore (ventrale)	213	Sostanza bianca del midollo spinale	261
Colonna grigia laterale	213	Vie ascendenti	262
Colonna grigia posteriore (dorsale)	214	Vie discendenti	268
Maturazione del midollo spinale	214	Vie propriospinali	271
Encefalo	214	Riflessi spinali	271
Rombencefalo	214	Lesioni del midollo spinale	273
Mesencefalo	218	13. Tronco encefalico	276
Prosencefalo	219	Tronco encefalico in un contesto clinico	276
Encefalo neonatale e riflessi neonatali	227	Visione d'insieme dei nervi cranici e dei nuclei dei nervi cranici	277
Meningi	229	Bulbo (o midollo allungato)	277
Vascolarizzazione	230	Caratteristiche esterne e rapporti anatomici	277
Vascolarizzazione arteriosa	230		
Arterie del cranio	230		

SEZIONE 2 NEUROANATOMIA

Organizzazione interna	278	Subtalamo	333
Sezione trasversale del bulbo a livello della decussazione delle piramidi	278	Nucleo subtalamico	333
Sezione trasversale del bulbo a livello della decussazione sensitiva della colonna posteriore - Sistema del lemnisco mediale	279	Zona incerta e campi di Forel	333
Sezione trasversale del bulbo a livello dell'estremità caudale del quarto ventricolo	279	Eptalamo	333
Ponte	285	Nuclei abducenti e stria midollare del talamo	333
Caratteristiche esterne e rapporti anatomici	285	Commissura posteriore	334
Organizzazione interna	285	Ghiandola pineale	334
Sezione trasversale del ponte	285	16. Nuclei della base	336
Parte basilare del ponte	285	Corpo striato	336
Tegmento pontino	287	Complesso lentiforme	337
Mesencefalo	290	Striato	337
Caratteristiche esterne e rapporti anatomici	290	Nucleo caudato	337
Organizzazione interna	290	Striato ventrale	337
Sezione trasversale del mesencefalo	290	Connettività striatale	338
Piede del peduncolo cerebrale	292	Globo pallido	340
Sostanza nera	292	Nucleo subtalamico	341
Tegmento del mesencefalo	292	Substantia nigra	342
Tetto	294	Nucleo peduncolopontino	342
Formazione reticolare del tronco encefalico	295	Fisiopatologia dei disturbi dei nuclei della base	342
Colonna mediana dei nuclei reticolari	295	17. Emisferi cerebrali	346
Colonna mediale dei nuclei reticolari	296	Superfici, solchi e circonvoluzioni dell'emisfero cerebrale	346
Colonna laterale dei nuclei reticolari	297	Struttura microscopica della corteccia	347
Lesioni del tronco encefalico	298	Organizzazione laminare	347
Concetti generali	298	Struttura neocorticale	347
Sindrome da erniazione	298	Laminazione e connessioni della corteccia	348
14. Cervelletto	300	Colonne e moduli	349
Caratteristiche esterne e rapporti anatomici	300	Lobi cerebrali	349
Peduncoli cerebellari	302	Lobo frontale	349
Organizzazione interna	303	Solchi e circonvoluzioni del lobo frontale	349
Corteccia cerebellare	303	Struttura interna e connettività del lobo frontale	351
Cellule di Purkinje	303	Lobo parietale	353
Interneuroni corticali	305	Solchi e circonvoluzioni del lobo parietale	354
Nuclei cerebellari	306	Struttura interna e connettività del lobo parietale	354
Circuiti cerebellari	307	Lobo occipitale	355
Organizzazione modulare del cervelletto e proiezioni corticonucleari e olivocerebellari	307	Solchi e circonvoluzioni del lobo occipitale	355
Connessioni dei nuclei cerebellari: organizzazione reciproca del sistema cortico-olivare	309	Struttura interna e connettività del lobo occipitale	355
Connessioni di fibre muscolari afferenti al cervelletto	314	Lobo temporale	356
Fibre spinocerebellari, trigeminocerebellari, reticulocerebellari e vestibolocerebellari	314	Solchi e circonvoluzioni del lobo temporale	356
Proiezione corticopontocerebellare	315	Struttura interna e connettività del lobo temporale	357
"Cervelletto oculomotore"	316	Lobo insulare	357
Riflesso vestibolo-oculare	316	Solchi e circonvoluzioni del lobo insulare	357
Neuroimaging e divisioni funzionali del cervelletto	318	Struttura interna e connettività del lobo insulare	358
15. Diencefalo	320	Lobo limbico	359
Talamo	320	Solchi e circonvoluzioni del lobo limbico	359
Nuclei talamici anteriori	321	Struttura interna e connettività del lobo limbico	360
Nuclei talamici mediali	322	Sistema limbico	362
Nuclei talamici laterali	322	Formazione ipocampale	362
Nucleo anteriore ventrale	322	Setto	363
Nucleo ventrale laterale	322	Amigdala	364
Nucleo ventrale posteriore	323	Vie olfattive	365
Nucleo genicolato mediale	324	Bulbo olfattivo	365
Nucleo genicolato laterale	324	Tratto olfattivo e sostanze perforate anteriori	366
Nucleo laterale dorsale	325	Sostanza bianca degli emisferi cerebrali	366
Nucleo laterale posteriore	325	Fibre associative	366
Pulvinar	325	Fascicolo longitudinale superiore	366
Nuclei intralaminari	325	Fascicolo longitudinale inferiore	367
Nuclei mediani	326	Fascicolo fronto-occipitale inferiore	367
Nucleo reticolare	326	Fascicolo uncinato	367
Ipotalamo	326	Fascicolo longitudinale medio	367
Nuclei ipotalamici	327	Cingolo	367
Nucleo soprachiasmatico	327	Fornice	368
Nuclei sopraottico e paraventricolare	329	Area di intersezione delle fibre temporoparietali	368
Connessioni dell'ipotalamo	330	Fibre commissurali	368
Connessioni afferenti	330	Corpo calloso	368
Connessioni efferenti	330	Commissura anteriore	369
Ghiandola pituitaria	331	Commissura ipocampale	369
Neuroipofisi	331	Commissura posteriore	369
Adenoipofisi	332	Commissura abducenti	369
Arterie e vene dell'ipofisi	333	Fibre proiettive	370
		Capsula interna	370
		Visione d'insieme della connettività corticale	371
		Tronco temporale e strato sagittale	372
		Nucleo centrale dell'encefalo	372
		Asimmetria cerebrale	372
		Funzioni cognitive	373

Visione d'insieme del sistema nervoso

Il sistema nervoso umano è il prodotto più complesso dell'evoluzione. L'attività dei suoi miliardi di neuroni e cellule gliali costituisce la base fisica della coscienza, dell'esperienza, del pensiero e del comportamento. La ricerca svolta con l'obiettivo di spiegare i sistemi e i circuiti coinvolti nel normale sviluppo e nella normale funzione neurale è una delle aree più attive della biologia e della medicina contemporanea, eppure la conoscenza che abbiamo di questi processi, essenziale ai fini del progresso della scienza traslazionale, è ben lungi dall'essere completa.

Il sistema nervoso è suddiviso in due parti principali, il sistema nervoso centrale (SNC) e il sistema nervoso periferico (SNP). Il SNC comprende l'encefalo e il midollo spinale e contiene la maggior parte dei corpi cellulari delle cellule nervose. Il SNP comprende tutto il tessuto nervoso esterno al SNC e coinvolge i nervi cranici e spinali, il sistema nervoso autonomo (SNA) periferico e i sensi specifici (gusto, olfatto, vista, udito ed equilibrio). Il SNP è costituito prevalentemente dagli assoni dei neuroni sensitivi e motori che decorrono tra il SNC e le varie parti del corpo. Il SNA è suddiviso in componenti simpatici e parasimpatici. Comprende i neuroni che innervano le ghiandole secretorie, il muscolo cardiaco e la muscolatura liscia e svolge in primo luogo la funzione di controllo dell'ambiente interno. I neuroni siti nella parete del tratto gastrointestinale costituiscono il sistema nervoso enterico (SNE) e sono in grado di sostenere l'attività riflessa locale indipendente dal SNC. Il SNE contiene nei suoi gangli tanti neuroni intrinseci quanti ne sono nell'intero midollo spinale, non è connesso direttamente con il SNC e può essere considerato separatamente come una terza divisione del sistema nervoso.

Nel Capitolo 3 troviamo la descrizione in dettaglio della microstruttura del sistema nervoso, mentre il Capitolo 9 ne illustra le fasi di sviluppo.

SISTEMA NERVOSO CENTRALE

L'encefalo e il midollo spinale (si veda Fig. 37.1A) contengono la maggior parte dei corpi cellulari neuronali del sistema nervoso. In numerose parti del SNC, i corpi cellulari neuronali sono aggregati e, in misura maggiore o minore, isolati dagli assoni. Il termine generico che si usa per indicare questi accumuli di corpi cellulari è sostanza grigia. Con nuclei si intendono invece minuscoli aggregati di corpi cellulari neuronali, che solitamente svolgono un ruolo funzionale comune. I dendriti neuronali e le interazioni sinaptiche sono sostanzialmente limitati alla sostanza grigia. Gli assoni tendono a raggrupparsi formando sostanza bianca, cosiddetta poiché gli assoni sono spesso rivestiti di mielina, che conferisce una colorazione più pallida. Gli assoni che passano da simili origini o destinazioni all'interno del SNC tendono a decorrere parallelamente in vie definite, o tratti. Tali vie spesso incrociano la linea mediana (decussano). Ciò significa che una metà del corpo è, sotto molti aspetti, controllata dal lato opposto dell'encefalo, al quale invia anche informazioni.

Alcuni gruppi di neuroni nel midollo spinale e nel tronco encefalico che svolgono funzioni analoghe sono strutturati in colonne longitudinali. I neuroni presenti in queste colonne possono essere concentrati in nuclei distinti e discontinui in alcune aree, ad esempio i nuclei dei nervi cranici del tronco encefalico, oppure possono formare fasci longitudinali più o meno continui, come in gran parte del midollo spinale (Fig. 8.1). I neuroni efferenti costituiscono tre di queste colonne. Gli assoni dei motoneuroni nella colonna motrice somatica innervano i muscoli derivati dai somiti cefalici. Le altre due colonne sono correlate a funzioni specializzate della morfologia cefalica: i neuroni della colonna motrice branchiale innervano i muscoli derivati dalla parete della faringe embrionale (muscoli branchiali), mentre la colonna motrice viscerale trasmette le fibre pregangliari del sistema parasimpatico alle ghiandole e alla muscolatura liscia viscerale. Quattro colonne cellulari longitudinali correlano a funzioni sensitive. La colonna sensitiva somatica generale gestisce essenzialmente le informazioni sensitive generali

di origine cefalica; i neuroni sensitivi somatici specifici correlano ai sensi specifici e ricevono lo stimolo vestibolare e uditivo; i neuroni sensitivi viscerali generali gestiscono le informazioni che originano da diffuse e varie terminazioni sensitive viscerali, mentre i neuroni sensitivi viscerali specifici correlano al senso specifico del gusto.

Il midollo spinale e l'encefalo comunicano con il resto del corpo rispettivamente attraverso i nervi spinali e cranici. Questi nervi contengono fibre afferenti che trasmettono informazioni al SNC dai recettori sensitivi e fibre efferenti che impartiscono istruzioni dal SNC agli organi effettori periferici. Il midollo spinale e il tronco encefalico sono in grado di controllare numerosi aspetti della funzione del corpo attraverso un'azione riflessa mediata da interconnessioni di varia complessità tra i componenti afferenti ed efferenti dei nervi spinali e cranici. Tale attività può essere modulata da fitte connessioni discendenti di origine encefalica. Lo stimolo afferente al midollo spinale e al tronco encefalico è incanalato in varie vie ascendenti, alcune delle quali convergono nella corteccia cerebrale, conferendo la consapevolezza cosciente.

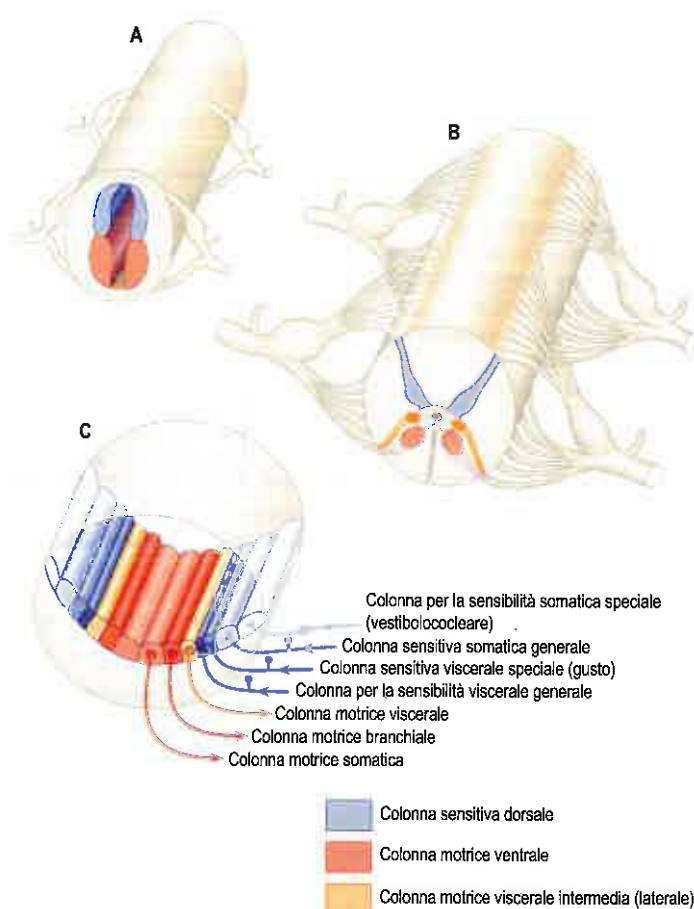


Fig. 8.1 Organizzazione delle colonne cellulari sensitive e motorie nel midollo spinale e nel tronco encefalico. In ciascuna delle parti A, B e C la direzione dorsale è verso la parte superiore del diagramma. **A.** Organizzazione del midollo spinale primitivo con una colonna sensitiva dorsale, una colonna motrice ventrale e radici nervose dorsali e ventrali a struttura segmentale. **B.** Midollo spinale toracico adulto con colonne sensitive e somatiche motorie e un'ulteriore colonna intermedia (laterale) motoria viscerale. **C.** Organizzazione di molteplici colonne longitudinali nel tronco encefalico, dove la colonna motrice è adesso suddivisa in tre, mentre la colonna sensitiva in quattro. Per ulteriori informazioni sugli aspetti embriologici delle prime fasi di sviluppo del sistema nervoso, si veda il Capitolo 9.

Ai fini dell'erogazione dell'energia richiesta dalla costante attività neuronale, il SNC è caratterizzato da un'elevata attività metabolica e da un ricco apporto di sangue (Cap. 11). Una barriera tra sangue ed encefalo, detta barriera ematoencefalica, provvede al controllo dell'ambiente neuronale e impone severe restrizioni ai tipi di sostanze ai quali è consentito passare dal torrente circolatorio nel tessuto nervoso.

MIDOLLO SPINALE

Il midollo spinale risiede all'interno della colonna vertebrale, nei due terzi superiori del canale vertebrale, e prosegue rostralmente nel bulbo del tronco encefalico. Per la maggior parte, il midollo spinale riceve uno stimolo afferente dal tronco e dagli arti, dei quali controlla anche le funzioni. Le connessioni afferenti ed efferenti tra la periferia e il midollo spinale decorrono in 31 paia di nervi spinali strutturati segmentalmente, che si connettono al midollo come serie lineare di radichette dorsali e ventrali. Gruppi adiacenti di radichette si uniscono a formare radici dorsali e ventrali che si combinano a costituire i nervi spinali propriamente detti (Fig. 8.2). Le radici dorsali e ventrali sono distinte dal punto di vista funzionale. Le radici dorsali inviano le fibre nervose afferenti primarie dai corpi cellulari neuronali siti nei gangli delle radici dorsali, mentre le radici ventrali inviano le fibre efferenti dai corpi cellulari neuronali siti nella sostanza grigia spinale.

Internamente, il midollo spinale è composto da un nucleo centrale di sostanza grigia circondato da sostanza bianca. La sostanza grigia è configurata in una caratteristica forma a H, o farfalla, con proiezioni note come corna dorsali (posteriori) e ventrali (anteriori) (Fig. 8.3). In linea generale, i neuroni localizzati nel corno dorsale sono principalmente coinvolti nelle funzioni sensitive, mentre quelli presenti nel corno ventrale sono nella maggior parte associati alle attività motorie. A livello toracico e lombare superiore del midollo spinale si osserva la presenza di un ulteriore piccolo corno laterale, che delimita la sede dei corpi cellulari dei neuroni pregangliari del sistema simpatico. Il canale centrale, componente vestigiale del sistema ventricolare, ha sede al centro della sostanza grigia spinale e decorre lungo il midollo. La sostanza bianca del midollo spinale consiste di tratti ascendenti e discendenti che collegano i segmenti del midollo spinale l'uno con l'altro e il midollo spinale all'encefalo.

ENCEFALO

L'encefalo risiede all'interno del cranio. Esso riceve informazioni dal tronco e dagli arti, di cui controlla le attività, principalmente attraverso connessioni con il midollo spinale. Possiede inoltre 12 paia di nervi cranici attraverso i quali comunica principalmente con le strutture encefaliche e cervicali. È suddiviso in regioni basilari in funzione dello

sviluppo ontogenetico e di principi filogenetici (Figg. 8.4-8.6). Ascendendo in sequenza dal midollo spinale, le principali divisioni sono il rombencefalo, il mesencefalo e il prosencefalo.

Il rombencefalo è suddiviso in mielencefalo o bulbo, metencefalo o ponte e cervelletto. Il bulbo, il ponte e il mesencefalo sono collettivamente detti tronco encefalico, localizzato sopra le porzioni basali dell'osso occipitale e sfenoide (clivo). Il bulbo è la parte più caudale del tronco encefalico e prosegue nel midollo spinale sotto il livello del forame magno. Il ponte ha sede rostralmente al bulbo e si contraddistingue per una massa di fibre nervose trasversali che lo mettono in rapporto con il cervelletto. Il mesencefalo è un breve segmento di tronco encefalico, posizionato rostralmente al ponte. Il cervelletto consiste di emisferi accoppiati uniti da un verme mediano e ha sede all'interno della fossa cranica posteriore, dorsalmente al ponte, al bulbo e al mesencefalo caudale, a tutti questi è collegato attraverso numerose connessioni fibrose.

Il prosencefalo si suddivide nel diencefalo e nel telencefalo. Il diencefalo corrisponde sostanzialmente al talamo e all'ipotalamo, ma comprende anche i minori epitalamo e subtalamo. Il telencefalo è principalmente composto dai due emisferi cerebrali o cervello. Il diencefalo è quasi interamente avvolto nel cervello ed è, pertanto, in larga parte celato all'esterno. Il cervello umano costituisce la porzione principale dell'encefalo. Occupa la fossa cranica anteriore e media e correla direttamente alla volta cranica e consiste di due emisferi cerebrali. La superficie di ciascun emisfero è caratterizzata dalla presenza di circonvoluzioni organizzate in una complessa struttura di giri (creste) e solchi. Internamente, ogni emisfero possiede uno strato esterno di sostanza grigia, la corteccia cerebrale, sotto la quale risiede una massa spessa di sostanza bianca (Fig. 8.7). Uno dei componenti più importanti della sostanza bianca cerebrale, la capsula interna (si veda Fig. 8.9), contiene fibre nervose che passano nella e dalla corteccia cerebrale e livelli inferiori di nevrassa. Numerosi ed estesi nuclei di sostanza grigia, i nucleidei base, sono parzialmente avvolti dalla sostanza bianca sottocorticale. Le connessioni delle fibre nervose tra le aree corrispondenti su ambo i lati dell'encefalo attraversano la linea mediana all'interno delle commessure, la più vasta delle quali è certamente il corpo calloso.

Nel corso dello sviluppo prenatale, le pareti del tubo neurale si ispessiscono sensibilmente, senza tuttavia mai obliterare del tutto il lume centrale. Benché il lume centrale rimanga nel midollo spinale

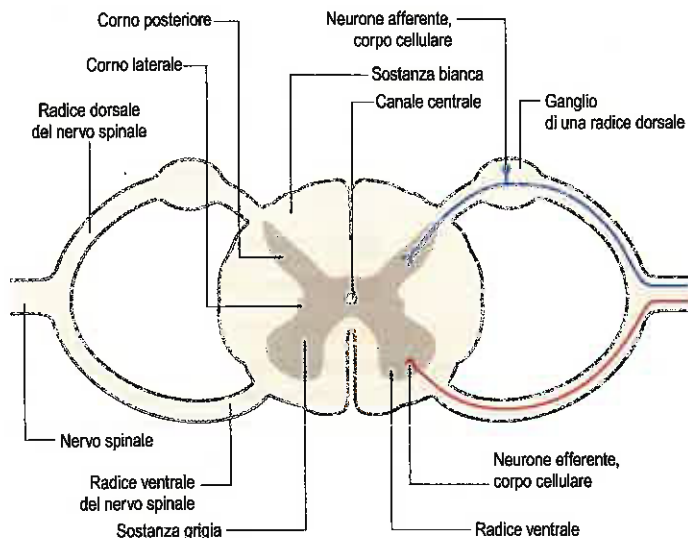


Fig. 8.2 Sezione trasversale del midollo spinale, che illustra la disposizione della sostanza grigia e di quella bianca e il punto di congiunzione delle radici nervose spinali dorsali e ventrali.

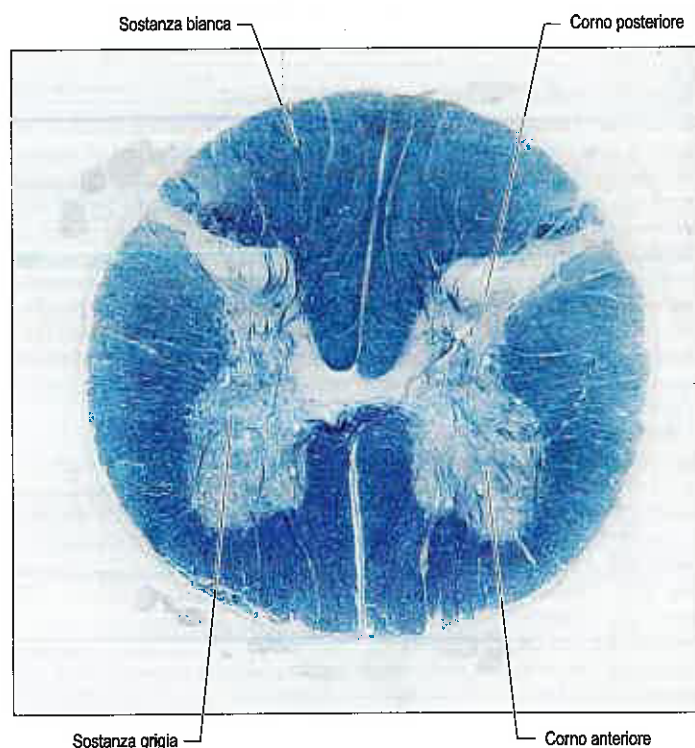


Fig. 8.3 Sezione trasversale del midollo spinale a livello lombare. La sezione è stata colorata per le fibre nervose, lasciando la sostanza grigia relativamente priva di colorazione. (Da B Crossman.)

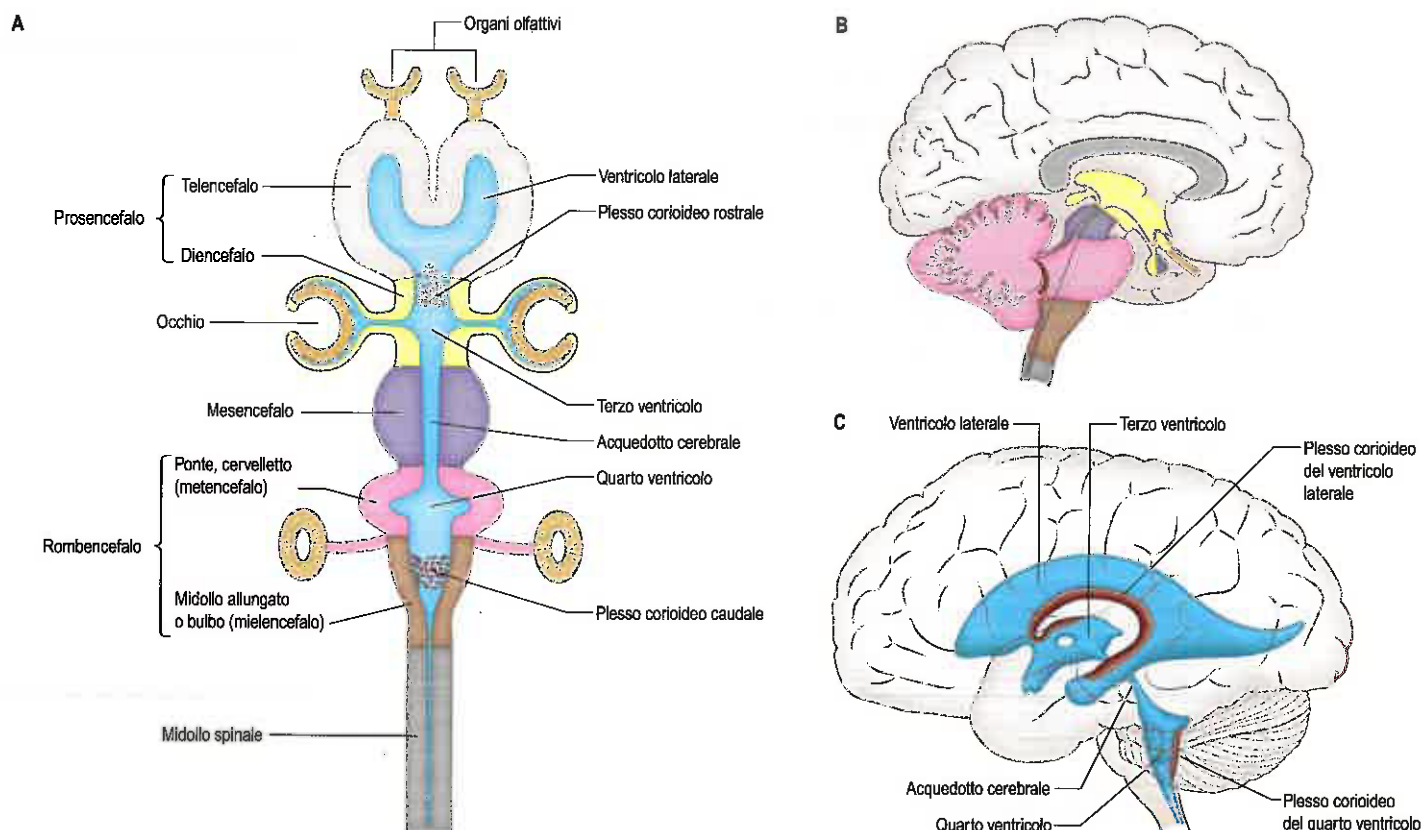


Fig. 8.4 Nomenclatura e organizzazione delle principali divisioni cerebrali. **A**, Principali caratteristiche del piano cerebrale di base, compresi i rapporti con i principali organi di senso specifici nella testa. **B**, Regioni corrispondenti nell'encefalo adulto, viste in sezione sagittale. **C**, Organizzazione del sistema ventricolare nell'encefalo.

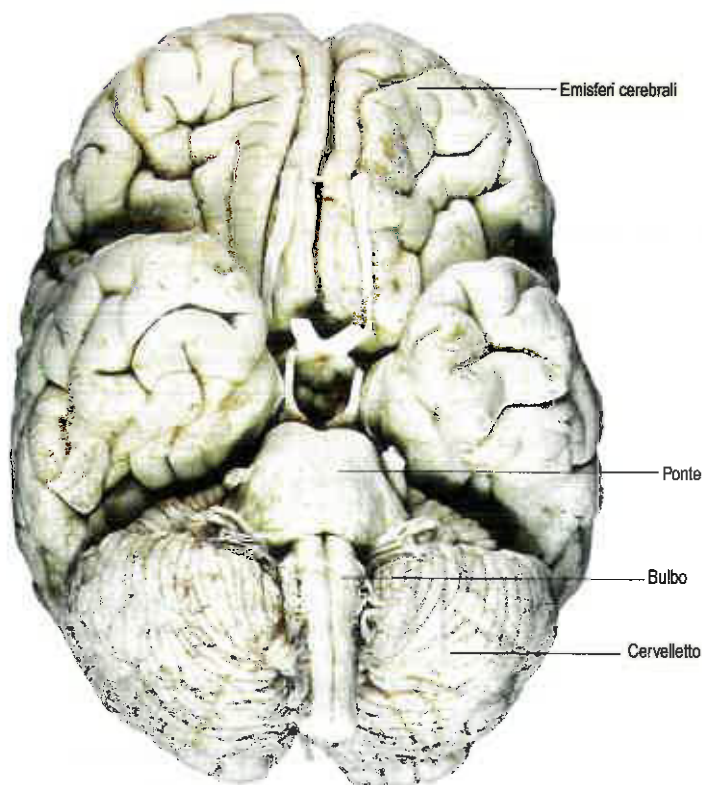


Fig. 8.5 Base dell'encefalo, che mostra le principali divisioni e nervi cranici (si veda anche Fig. 11.2). (Da B Crossman.)

come canale vestigiale centrale, si espande notevolmente nell'encefalo a formare una serie di cavità o ventricoli interconnessi (Cap. 10). In due regioni, nel proencefalo e nel rombencefalo, porzioni del tetto del

tubo neurale non generano cellule nervose ma diventano sottili fogli ripiegati di tessuto secretore altamente vascularizzato, detti plessi corioidei, che secernono il liquor cefalorachidiano che riempie i ventricoli. La cavità del rombencefalo si espande a formare il quarto ventricolo, che decorre dorsalmente al ponte e alla metà superiore del bulbo. Caudalmente, il quarto ventricolo continua in un canale nel midollo caudale e, attraverso questo canale, nel canale centrale del midollo spinale. Il quarto ventricolo prosegue nello spazio subaracnoideo attraverso tre fori sul tetto (fori di Lushka e di Magendie). All'estremità rostrale, il quarto ventricolo continua con un canale angusto, l'acquedotto cerebrale, che attraversa il mesencefalo. L'estremità rostrale dell'acquedotto cerebrale si apre nel terzo ventricolo, stretta cavità simile a una fessura, sulla linea mediana connessa lateralmente con il diencefalo. Sull'estremità rostrale del terzo ventricolo, un minuscolo foro su ciascun lato conduce nell'ampio ventricolo laterale posto all'interno di ciascun emisfero cerebrale (si veda Fig. 8.4C).

VISIONE D'INSIEME DELLE VIE SENSITIVE ASCENDENTI

Le modalità sensitive sono convenzionalmente descritte come sensi specifici o sensi generali. I sensi specifici sono l'olfatto, la vista, il gusto, l'udito e la funzione vestibolare. Le informazioni afferenti sono codificate da organi di senso altamente specializzati e trasmesse all'encefalo attraverso il I, II, VII, VIII e IX nervo cranico.

I sensi generali comprendono il tatto, la pressione, la vibrazione, il dolore, la sensibilità termica e la proprioccezione (percezione di postura e movimento). Gli stimoli provenienti da ambienti esterni e interni attivano una vasta serie di recettori localizzati nella cute, nei visceri, nei muscoli, nei tendini e nelle articolazioni (Cap. 3). Gli impulsi afferenti originanti da tronco e arti sono trasmessi al midollo spinale attraverso i nervi spinali, mentre quelli di derivazione cefalica sono inviati all'encefalo per mezzo dei nervi cranici. L'anatomia in dettaglio delle complesse vie attraverso le quali i vari sensi generali raggiungono livelli di coscienza si comprende meglio facendo riferimento a una serie di principi organizzativi comuni. Benché senz'altro



Fig. 8.6 Sezione sagittale dell'encefalo. (Da B Crossman.)

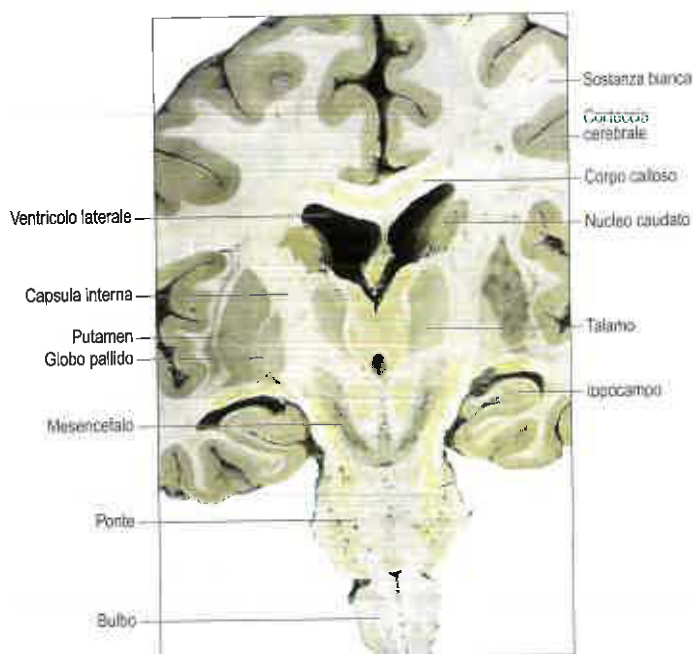


Fig. 8.7 Sezione dell'emisfero cerebrale e del tronco encefalico, che mostra la disposizione della sostanza grigia e di quella bianca, dei nuclei della base e della capsula interna. (Dissezione di EL Rees; fotografia di Kevin Fitzpatrick, London.)

estremamente semplificato e soggetto a eccezioni, questo schema è utile a porre in evidenza le analogie essenziali che esistono tra i sistemi sensitivi ascendenti.

In sostanza, le proiezioni sensitive ascendenti correlate ai sensi generali consistono di una sequenza di tre neuroni che decorrono da un recettore periferico nella corteccia cerebrale controlaterale (Fig. 8.8). Essi sono spesso indicati come neuroni primari, secondari e terziari o neuroni di primo ordine, secondo ordine e terzo ordine. Gli afferenti primari possiedono terminazioni sensitive poste a livello periferico e corpi cellulari che risiedono nei gangli dorsali della radice o gangli sensitivi associati a certi nervi cranici. I loro assoni penetrano nel SNC at-

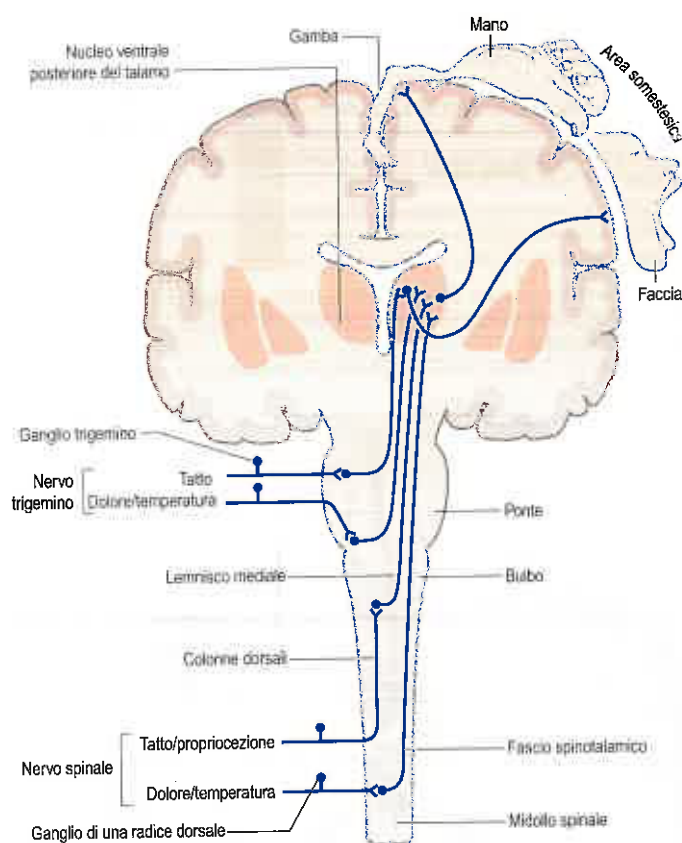


Fig. 8.8 Organizzazione delle vie sensitive generali che mostra i neuroni di primo ordine, di secondo ordine e di terzo ordine.

traverso i nervi spinali o cranici e terminano con sinapsi sui corpi cellulari dei neuroni ipsilaterali di secondo ordine; la sede esatta di questa terminazione dipende dalla modalità.

Le fibre afferenti primarie che inviano le informazioni di dolore, temperatura e la sensibilità tattile grossolana/pressione dal tronco e dagli arti terminano nel corno dorsale della sostanza grigia spinale, in prossimità del punto di ingresso nel midollo spinale. Le fibre omologhe di origine cefalica terminano nel nucleo sensitivo del trigemino del tronco encefalico. I corpi cellulari dei neuroni di secondo ordine hanno sede o nel corno dorsale o nel nucleo sensitivo del trigemino. I loro assoni decussano e ascendono il nucleo posteriore ventrale del talamo controlaterale rispettivamente come tratto spino-talamico o trigemino-talamico; entrano in sinapsi sui corpi cellulari dei neuroni di terzo ordine nel talamo. Gli assoni dei neuroni di terzo ordine passano attra-

verso la capsula interna fino a raggiungere la corteccia cerebrale, per terminare nella circonvoluzione postcentrale del lobo parietale, che è anche noto come corteccia somatosensitiva primaria.

Le fibre afferenti primarie che inviano le informazioni propriocettive e la sensibilità tattile fine (discriminatoria) dal tronco e dagli arti ascendono ipsilateralmente nel midollo spinale come colonne dorsali (fascicolo gracile e fascicolo cuneato); terminano entrando in sinapsi sui neuroni di secondo ordine nei nuclei della colonna dorsale (nucleo gracile e nucleo cuneato) del midollo. Gli assoni dei neuroni di secondo ordine decussano nel midollo per ascendere successivamente come lemnisco mediale verso il nucleo posteriore ventrale del talamo controlaterale, dove stringono un contatto sinaptico sui corpi cellulari dei neuroni di terzo ordine. Gli assoni dei neuroni di terzo ordine attraversano la capsula interna fino a raggiungere la corteccia cerebrale e terminano nella corteccia somatosensitiva primaria. Esiste un'analoga proiezione omologa per le afferenti di origine cefalica.

VISIONE D'INSIEME DELLE VIE MOTORIE DISCENDENTI

Le fibre corticofughe discendono attraverso la capsula interna e attraversano il tronco encefalico, dove molte di loro terminano, innervando i nuclei nervosi cranici e altri nuclei del tronco encefalico come il nucleo rosso, i nuclei reticolari, i nuclei olivari ecc. Il termine "corticobulbare" è in uso da diversi anni per descrivere le proiezioni corticali nei nuclei del tronco encefalico ma è un misnomero. Il suffisso "bulbare" deriva da "bulbo", termine obsoleto per midollo allungato: chiaramente, le fibre corticofughe che terminano nel mesencefalo e/o nel ponte non possono essere descritte come corticobulbari. Il termine "corticobulbare" è stato sostituito da "corticonucleare".

La *Terminologia Anatomica* specifica gli assoni corticali che innervano i nuclei motori o sensitivi dei nervi cranici in funzione delle rispettive connessioni nel modo seguente: fibre corticonucleari del bulbo, fibre corticonucleari del ponte e fibre corticonucleari del mesencefalo.

Le fibre corticospinali (tratto piramidale) originano da diffuse regioni della corteccia cerebrale, fra cui la corteccia motoria primaria del lobo frontale in cui la metà opposta del corpo è rappresentata con un dettagliato modello somatotopico. Le fibre discendono lungo l'intero tronco encefalico. La maggior parte attraversa quindi il lato controlaterale nella decussazione motoria della piramide nella porzione midollare. Successivamente, proseguono in direzione caudale come tratto corticospinale laterale del midollo spinale, che termina in associazione agli interneuroni e ai motoneuroni della sostanza grigia spinale (Fig. 8.9). La funzione principale del tratto corticonucleare e corticospinale è il controllo della funzione motoria fine, frazionata, segnatamente quelle parti del corpo in cui è richiesto un delicato controllo muscolare. Questi tratti sono particolarmente importanti nel linguaggio (tratto corticonucleare) e nei movimenti delle mani (tratto corticospinale).

Il concetto di motoneuroni "superiori" e "inferiori" è fondamentale nella neurologia clinica, perché i segni e i sintomi motori di una lesione a carico di ciascuna categoria sono diversi e sono indicativi della sede anatomica della lesione. I motoneuroni inferiori sono i motoneuroni α siti nel tronco encefalico e nel midollo spinale che innervano le fibre muscolari extrafusali del muscolo scheletrico. Il termine motoneuroni superiori indica collettivamente tutte le vie discendenti che incidono sull'attività dei motoneuroni inferiori ma, nel linguaggio comune, il termine è spesso usato per indicare i tratti corticonucleare e corticospinale. I termini lesione di motoneuroni superiori e lesione di motoneuroni inferiori sono usati in ambito clinico per distinguere, ad esempio, tra gli effetti di un ictus nella capsula interna (tipica lesione di motoneuroni superiori) e quelli di patologia a carico dei motoneuroni (tipica lesione dei motoneuroni inferiori).

Le lesioni dei motoneuroni inferiori determinano la paralisi o la paresi di muscoli specifici, conseguente alla perdita della loro innervazione diretta. Si osserva inoltre una perdita o una riduzione dell'attività riflessa dei tendini e un calo del tono muscolare, e si determinano contrazioni muscolari spontanee (fascicolazioni), che, nel corso del tempo, causano atrofia dei muscoli interessati. Le lesioni dei motoneuroni superiori provocano una paralisi o paresi dei movimenti in conseguenza della perdita di controllo superiore. L'attività riflessa dei

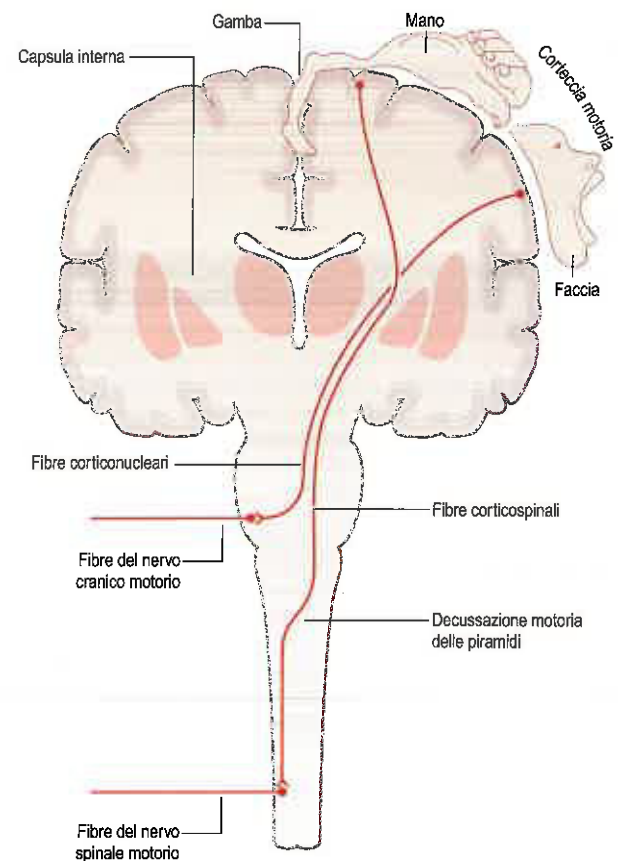


Fig. 8.9 Tratti corticospinale e corticonucleare.

tendini si intensifica e il tono muscolare aumenta, ma non si determina atrofia muscolare. È presente un riflesso plantare (di Babinski) positivo. La combinazione di paralisi, aumentata attività riflessa dei tendini e ipertonia è detta spasticità.

La fisiopatologia sottostante i sintomi di una lesione a carico dei motoneuroni superiori è complessa. Ciò si deve all'esistenza di numerose vie discendenti, diverse dai tratti corticonucleare e corticospinale, che incidono anche sull'attività dei motoneuroni inferiori. Queste vie comprendono proiezioni corticofughe nel tronco encefalico (ad es. corticoreticolare e corticopontina) che attraversano la capsula interna e numerose vie che originano all'interno del tronco encefalico medesimo (ad es. reticolospinale, vestibolospinale). Chiaramente, tali tratti possono essere compromessi a vari gradi, in funzione della sede della lesione. Si ritiene che il loro coinvolgimento sia importante ai fini dello sviluppo dei meccanismi fisiopatologici sottostanti la generazione di spasticità. Le lesioni pure del tratto corticospinale, che sono estremamente rare nell'uomo poiché le fibre del tratto corticospinale sono in stretto rapporto con altre vie nella maggior parte del loro percorso, sono considerate nello specifico origine di deficit nei delicati movimenti frazionati e causa della positività del riflesso plantare.

Altri due importanti sistemi che contribuiscono al controllo del movimento sono i nuclei della base e il cervelletto. I nuclei della base sono un gruppo di estesi nuclei subcorticali, i cui componenti primari sono il nucleo caudato, il putamen e il globo pallido (si veda Fig. 8.7; Cap. 16). Queste strutture hanno importanti connessioni con la corteccia cerebrale, certi nuclei del talamo e del subtalamo e con il tronco encefalico. Pare siano coinvolte nella selezione dei modelli comportamentali/motori più adatti e nella soppressione di quelli inopportuni. Le affezioni dei nuclei della base danno luogo o a una riduzione dell'attività motoria (acinesia) o ad anomalie dei movimenti involontari (discinesia) nonché a tremore e anomalie del tono muscolare (Crossman e Newary 2014). I nuclei della base sono talora descritti come parte del cosiddetto "sistema (motorio) extrapiramidale"; questo termine si usa per distinguere tra gli effetti di una patologia a carico dei nuclei della base e quelli prodotti da una lesione al sistema (corticospinale) "piramidale". Tuttavia, la progressiva scoperta dell'anato-

mia dei nuclei della base e della fisiopatologia delle patologie motorie ha svelato la stretta interrelazione funzionale che intercorre tra i due "sistemi" e ha reso i termini che li distinguevano in larga parte obsoleti (Brodal 1981). Il cervelletto (Cap. 14) presenta strette connessioni con il tronco encefalico, in particolare con i nuclei reticolare e vestibolare, e con il talamo. È coinvolto nella coordinazione del movimento; le patologie che interessano il cervelletto causano atassia, tremore intenzionale e ipotonia.

SISTEMA NERVOSO PERIFERICO

Il SNP è composto principalmente dai nervi spinali, dai nervi cranici, dai rispettivi gangli e dalle rispettive ramificazioni che trasportano i neuroni afferenti ed efferenti tra il SNC e il resto del corpo. Comprende anche la porzione periferica del sistema nervoso autonomo, e più precisamente i tronchi e i gangli del sistema simpatico, e il sistema nervoso enterico, composto dai plessi delle fibre nervose e dai corpi cellulari nella parete del tratto gastrointestinale.

NERVI SPINALI

I nervi spinali sono i mezzi attraverso i quali il SNC riceve informazioni dal tronco e dagli arti e ne controlla le attività. Sono descritti in dettaglio oltre che in funzione della regione di appartenenza (Sezioni 3-8).

Si contano 31 paia di nervi spinali (8 cervicali, 12 toracici, 5 lombari, 5 sacrali, 1 coccigeo) contenenti fibre sensitive e motorie miste. Essi originano dal midollo spinale come serie continua di radichette nervose dorsali e ventrali. Gruppi adiacenti di radichette si fondono a formare radici dorsali e ventrali, che successivamente si uniscono a formare i nervi spinali propriamente detti. Le radici dorsali dei nervi spinali contengono fibre nervose afferenti originanti in corpi cellulari siti nei gangli delle radici dorsali. Tali cellule terminano a livello sia centrale sia periferico con processi diretti e non presentano sinapsi sui propri corpi cellulari. Le radici ventrali dei nervi spinali contengono fibre efferenti da corpi cellulari siti nella sostanza grigia spinale. Sono ivi compresi i motoneuroni che innervano il muscolo scheletrico e i neuroni pregangliari del sistema nervoso autonomo.

I nervi spinali originano dal canale vertebrale attraverso i corrispondenti fori intravertebrali. Si suddividono successivamente a formare un ampio ramo ventrale (anteriore) e un minore ramo dorsale (posteriore). In termini generali, il ramo ventrale innerva gli arti insieme ai muscoli e alla cute della porzione anteriore del tronco e il ramo dorsale innerva i muscoli postvertebrali e la cute della schiena. Le fibre nervose all'interno dei rami ventrali che innervano gli arti superiori e inferiori sono ridistribuite all'interno rispettivamente del plesso brachiale e del plesso lombosacrale.

NERVI CRANICI

I nervi cranici sono il mezzo attraverso il quale l'encefalo riceve informazioni dalla testa e dal collo, dei quali controlla anche le attività, e in minore misura dai visceri toracici e addominali. Le fibre che li compongono, la relativa via di uscita dalla cavità cranica, il loro successivo percorso periferico e la distribuzione e le funzioni dei nervi cranici sono descritti in dettaglio oltre che in funzione della regione di appartenenza (Sezioni 3, 6 e 7). Le loro origini, destinazioni e connessioni all'interno del SNC sono prese in esame all'interno di questa sezione.

Esistono 12 paia di nervi cranici, ciascuno dei quali ha una denominazione specifica (con i numeri romani) in sequenza rostrocaudale (Tabella 8.1). Diversamente dai nervi spinali, solo alcuni nervi cranici esplicano una funzione mista, trasportando fibre sia sensitive sia motorie; gli altri sono o puramente sensitivi o puramente motori. Il primo nervo cranico (I; olfattivo) ha antica origine e deriva dal precursore dell'emisfero cerebrale. Mantiene questa sede unica attraverso le connessioni del bulbo olfattivo ed è l'unico nervo cranico sensitivo a proiettare direttamente alla corteccia cerebrale, piuttosto che indirettamente attraverso il talamo. Le aree della corteccia cerebrale che ricevono uno stimolo olfattivo presentano un'organizzazione cellulare primitiva e sono parte integrante del sistema limbico, che è coinvolto negli aspet-

ti emotivi del comportamento. Il secondo nervo cranico (II; ottico) consiste degli assoni dei neuroni visivi di secondo ordine, che terminano nel talamo. Le altre dieci paia di nervi cranici emergono dal tronco encefalo e la maggior parte delle fibre che le compongono origina o termina in suoi nuclei specifici.

Le fibre sensitive nei singoli nervi spinali e cranici hanno distribuzioni periferiche caratteristiche, ma spesso sovrapposte. Per quanto riguarda l'innervazione della superficie corporea, l'area innervata da un nervo spinale o cranico specifico è detta dermatoma (Greenberg 2003), mentre le aree cutanee innervate da specifici nervi periferici sono spesso dette campi nervosi periferici (o distribuzioni nervose cutanee). Si osserva una marcata sovrapposizione tra i dermatomi di nervi spinali adiacenti, in particolare per i segmenti meno interessati dallo sviluppo degli arti, ovvero dal secondo toracico fino al primo lombare (Ladak et al. 2013). In neurologia clinica le mappe di distribuzione dermatomerica sono utili come guida all'identificazione della sede patologica in pazienti affetti da deficit sensitivi periferici, ma è importante ricordare che si tratta di approssimazioni. Gli autori le riportano con diverse discrepanze, a indicare che si tratta di composti compilati in larga misura sulla base di osservazioni cliniche effettuate su pazienti affetti da una patologia dei nervi cranici o spinali e che altresì esiste un'elevata normale variabilità individuale (Fig. 8.10) (Lee et al. 2008). Elemento comune a tutte le mappe pubblicate sono le aree di sovrapposizione sensitiva lungo i confini di nervi spinali contigui e linee assiali in cui si incontrano nervi spinali non contigui e attraverso i quali la sovrapposizione è molto scarsa o nulla. La descrizione in dettaglio delle mappe dermatomeriche è riportata in funzione della regione di appartenenza. Gli assoni motori dei singoli nervi spinali e cranici tendono a innervare gruppi di muscoli scheletrici correlati dal punto di vista anatomico e funzionale, detti miotomi.

SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

Il sistema nervoso autonomo rappresenta la componente viscerale del sistema nervoso. È composto dai neuroni siti all'interno sia del SNC sia del SNP che sono coinvolti nel controllo dell'ambiente interno, attraverso l'innervazione delle ghiandole secretorie e del muscolo cardiaco e della muscolatura liscia. Le sue funzioni sono, tuttavia, strettamente integrate a quelle del sistema nervoso somatico.

Le vie efferenti viscerali differiscono dai relativi equivalenti somatici in quanto le prime sono interrotte da sinapsi periferiche, con una sequenza di almeno due neuroni tra il SNC e la struttura target (Fig. 8.11). Sono rispettivamente dette neuroni pregangliari e postgangliari. I somi dei neuroni pregangliari hanno sede nei nuclei viscerali efferenti del tronco encefalico e nelle colonne grigie laterali del midollo spinale. I relativi assoni, che sono di norma finemente mielinici, emergono dal SNC in certi nervi cranici e spinali e passano successivamente nei gangli periferici, dove entrano in sinapsi con i neuroni postgangliari. Gli assoni dei neuroni postgangliari sono generalmente amielinici. I neuroni postgangliari sono più numerosi di quelli pregangliari; un neurone pregangliare può entrare in sinapsi con 15-20 neuroni postgangliari, il che permette la vasta distribuzione di molti effetti prodotti dal sistema autonomo.

Il sistema nervoso autonomo è suddiviso in tre parti principali: simpatico, parasimpatico ed enterico. Esse differiscono per organizzazione e struttura ma sono integrate dal punto di vista funzionale. La maggior parte delle strutture innervate dal sistema nervoso autonomo, ma non tutte, riceve fibre sia simpatiche sia parasimpatiche, mentre il sistema nervoso enterico è una rete di neuroni intrinseca alla parete del tratto gastrointestinale.

L'attività autonoma non è avviata né controllata unicamente dalle connessioni di riflesso delle vie viscerali afferenti generali; né gli impulsi in queste vie attivano necessariamente le efferenti viscerali generali. Ad esempio, in molti quadri che richiedono un'attività simpatica generale, l'elemento scatenante è somatico e generalmente origina dai sensi specifici o dalla cute. Un aumento della pressione sanguigna e la dilatazione pupillare può originare dalla stimolazione dei recettori somatici nella cute o in altri tessuti. L'attività autonoma periferica è integrata a livelli superiori nel tronco encefalico e nel cervelletto, tra cui vari nuclei della formazione reticolare del tronco encefalico, talamo e ipotalamo, lobo limbico e neocorteccia prefrontale, insieme alle vie ascendenti e discendenti che interconnettono queste regioni.

Tabella II.1 Riepilogo dei nervi cranici

N.	Nome	Componenti	Cellule di origine	Principali connessioni centrali	Uscita dal cranio	Distribuzione e funzione
I	Olfattivo	Afferente somatico specifico	Cellule recettori olfattivi nella mucosa nasale	Al bulbo olfattivo, sostanza perforata anteriore, corteccia piriforme	Forame della piastra cribiforme	Olfatto
II	Ottico	Afferente somatico specifico	Cellule gangliari della retina	Al nucleo genicolato laterale del talamo, area pretettale del mesencefalo	Canale ottico	Vista
III	Oculomotore	Efferente somatico	Nucleo oculomotorio	Dalle aree corticali visive, fascicolo longitudinale mediale	Fessura orbitaria superiore	Motono ai muscoli (retto mediale, retto inferiore, retto superiore, obliquo inferiore, elevatore della palpebra superiore)
III	Oculomotore	Efferente viscerale generale	Nucleo di Edinger-Westphal	Dall'area pretettale del mesencefalo	Fessura orbitaria superiore	Parasimpatico allo sfintere della pupilla e ai muscoli ciliari, attraverso il ganglio ciliare, mediante costrizione e accomodamento pupillare
IV	Trocleare	Efferente somatico	Nucleo trocleare	Dalle aree corticali visive, fascicolo longitudinale mediale	Fessura orbitaria superiore	Motono al muscolo obliquo superiore
Divisione del trigemino:						
V	Olfattivo (V ₁)	Afferente somatico generale	Ganglio trigemino (semilunare)	Al nucleo sensitivo del trigemino	Fessura orbitaria superiore	Sensibilità da fronte, cuoio capelluto, palpebra, naso e occhio, anche congiuntiva
	Mascellare (V ₂)	Afferente somatico generale	Ganglio trigemino (semilunare)	Al nucleo sensitivo del trigemino	Forame rotondo	Sensibilità da porzione mediofaciale, palpebra inferiore, cavità nasale e seni paranasali, labbro superiore, denti mascellari e palato
	Mandibolare (V ₃)	Afferente somatico generale	Ganglio trigemino (semilunare)	Al nucleo sensitivo del trigemino	Forame ovale	Sensibilità da porzione facciale inferiore e cuoio capelluto, lingua e pavimento orale, denti mandibolari e parte dell'orecchio esterno
		Afferente somatico generale	Porzione mesencefalica del nucleo sensitivo del trigemino	Al nucleo sensitivo del trigemino, cervelletto	Forame ovale	Propriocezione dai muscoli della masticazione, infrazione temporo-mandibolare
	Mandibolare (V ₃)	Efferente branchiale (viscerale specifico)	Nucleo motore del trigemino	Dalla circolazione precentrale	Forame ovale	Motono ai muscoli della masticazione: temporale, massetere, pterigodi mediale e laterale, tensore del timpano
VI	Abducente	Efferente somatico	Nucleo abducente	Dalle aree corticali visive, fascicolo longitudinale mediale	Fessura orbitaria superiore	Motono al muscolo retto laterale
VII	Faciale	Afferente somatico generale	Ganglio genicolato	Al nucleo sensitivo del trigemino, cervelletto	Meato acustico esterno	Sensibilità da parte della membrana del timpano, meato acustico esterno e orecchio medio e interno Propriocezione dai muscoli facciali
VII	Faciale	Afferente viscerale specifico	Ganglio genicolato	Al nucleo solitario	Meato acustico interno	Gusto dai due terzi anteriori della lingua
VII	Faciale	Efferente viscerale generale	Nucleo salivare superiore	Dalle aree olfattive, nucleo solitario	Meato acustico interno	Parasimpatico alle ghiandole lacrimali e alla membrana mucosa della cavità nasale e orale (attraverso il ganglio pterigopalatino e ghiandole salivari sottomandibolari e sottomassillari) (attraverso il ganglio sottomandibolare), che causa secrezione e vasodilatazione
VII	Faciale	Efferente branchiale (viscerale specifico)	Nucleo facciale	Dalla circolazione precentrale	Meato acustico interno	Motono ai muscoli dell'espressione facciale e stapedio, al ventre posteriore dei muscoli digastrico e stiloideo
VIII	Vestibolococleare					
	Divisione vestibolare	Afferente somatico specifico	Ganglio vestibolare	Al nuclei vestibolari, cervelletto	Meato acustico interno	Sensibilità di equilibrio e movimento
	Divisione cocleare	Afferente somatico specifico	Ganglio spirale	Al nuclei cocleari	Meato acustico interno	Udito
IX	Glossofaringeo	Afferente somatico generale	Gangli glossofaringei	Al nucleo sensitivo del trigemino	Forame giugulare	Sensibilità generale dal terzo posteriore della lingua, dell'orofaringe e dell'orecchio medio
IX	Glossofaringeo	Afferente viscerale generale	Gangli glossofaringei	Al nucleo solitario	Forame giugulare	Sensitivo dal corpo carotideo (chemorecettori) e seno carotideo (barorecettori)
IX	Glossofaringeo	Afferente viscerale specifico	Gangli glossofaringei	Al nucleo solitario	Forame giugulare	Gusto dal terzo posteriore della lingua
IX	Glossofaringeo	Efferente viscerale generale	Nucleo salivare inferiore	Dalle aree olfattive, nucleo solitario	Forame giugulare	Parasimpatico alle ghiandole salivari parotidi (attraverso il ganglio otico) che causa secrezione e vasodilatazione

Tabella 8.1 Riepilogo dei nervi cranici – Seguito

IX	Glossofaringeo	Efferente branchiale (viscerale specifico)	Nucleo ambigu	Dalla circonvoluzione precentrale	Forame giugulare	Motore al muscolo stiloaringeo
X	Vago	Afferente somatico generale	Ganglio (giugulare) superiore	Al nucleo sensorio del trigemino	Forame giugulare	Sensibilità generale da faringe, laringe, trachea, esofago, parte del padiglione auricolare e del meato uditivo esterno
X	Vago	Afferente viscerale generale	Ganglio (nodoso) inferiore	Al nucleo solitario	Forame giugulare	Sensitivo dai visceri toracici e addominali Sensitivo dall'arco aortico (barorecettori e corpi aortici) (chemorecettori)
X	Vago	Efferente viscerale generale	Nucleo motorio dorsale del vago	Dal ipotalamo, nucleo solitario	Forame giugulare	Parasimpatico alle ghiandole e alla muscolatura lissa in faringe, laringe, visceri toracici e addominali
X	Vago	Efferente branchiale (viscerale specifico)	Nucleo ambigu	Dalla circonvoluzione precentrale, nuclei sensorio del tronco encefalico	Forame giugulare	Motore ai muscoli striati faringei, laringei, esterni ed esofagei
XI	*Accessorio					
	Radice cranica	Efferente branchiale (viscerale specifico)	Nucleo ambigu	Dalla circonvoluzione precentrale, nuclei sensorio del tronco encefalico	Forame giugulare	Motore ai muscoli del palato molle e muscoli intrinseci della laringe (distribuiti attraverso il vago)
	Radice spinale	Efferente branchiale (viscerale specifico)	Segmenti di midollo spinale C1-C5	Dalla circonvoluzione precentrale	Forame giugulare	Motore ai muscoli sternocleidomastoideo e trapezio
XII	Ipoglosso	Efferente somatico	Nucleo ipoglosso	Alta circonvoluzione precentrale	Canale ipoglosso	Motore a tutti i muscoli intrinseci ed estrinseci della lingua, eccetto il muscolo palatoglosso

Legenda:

	Afferente somatico generale
	Afferente somatico speciale
	Afferente viscerale generale
	Afferente viscerale speciale
	Efferente somatico
	Efferente viscerale generale
	Efferente branchiale (viscerale speciale)

*L'esistenza di una "radice cranica" del nervo accessorio, con relativi corpi cellulari nel nucleo ambigu e una distribuzione così come illustrata nella Tabella 8.1, è controversa. Si tratta di una tesi secondo la quale la "radice spinale" del nervo accessorio è da considerarsi come nervo accessorio propriamente detto (a volte definito "nervo accessorio spinale") e il nervo vago innerva i muscoli del palato molle e i muscoli intrinseci della laringe. Per ulteriori dettagli, si veda il Capitolo 13.

Secondo il concetto classico di neurotrasmissione autonoma, i neuroni pregangliari del sistema simpatico e del sistema parasimpatico sono colinergici e i neuroni postgangliari del sistema parasimpatico sono altrettanto colinergici, mentre quelli del sistema nervoso simpatico sono noradrenergici. La scoperta di neuroni che non usano acetilcolina o norepinefrina (norepinefrina) come trasmettitore primario e il riconoscimento di una molteplicità di sostanze nei nervi autonomi che soddisfano i criteri di neurotrasmettitore o neuromodulatore hanno sensibilmente complicato i concetti neurofarmacologici del sistema nervoso autonomo (Burnstock 2013). Pertanto, l'adenosina 5'-trifosfato (ATP), numerosi peptidi e l'ossido nitrico sono tutti stati coinvolti nei meccanismi di segnalazione cellulare nel sistema nervoso autonomo. I principali cotrasmettitori nei nervi del sistema simpatico sono l'ATP e il neuropeptide Y, nei nervi del sistema parasimpatico il polipeptide intestinale vasoattivo (VIP), mentre nei nervi del sistema enterico l'ATP, VIP e la sostanza P.

SISTEMA NERVOSO SIMPATICO

I tronchi simpatici sono due funicoli nervosi dotati di gangli che si estendono su entrambi i lati della colonna vertebrale dalla base cranica al coccige. I gangli sono uniti ai nervi spinali attraverso nervi di breve connessione detti rami comunicanti bianchi e grigi. Gli assoni pregangliari uniscono il tronco attraverso i rami comunicanti bianchi, mentre gli assoni postgangliari emergono dal tronco nei rami grigi. Nel collo, ciascun tronco simpatico decorre posteriormente alla guaina carotidea e anteriormente ai processi trasversi delle vertebre cervicali. Nel torace, i tronchi sono anteriori alle teste delle coste, nell'addome decorrono anterolateralmente ai corpi delle vertebre lombari e nella pelvi sono

posti anteriormente al sacro e medialmente ai fori sacrali anteriori. Anteriormente al coccige i due tronchi si incontrano in un unico ganglio mediano terminale. I gangli simpatici cervicali sono solitamente ridotti a tre per fusione. Il nervo carotideo interno, continuazione del tronco simpatico, emerge dal polo cranico del ganglio superiore e accompagna l'arteria carotide interna attraverso il relativo canale nella cavità cranica. Si contano 10-12 gangli toracici (generalmente 11), 4 gangli lombari e 4 o 5 gangli nella regione sacrale.

I corpi cellulari dei neuroni pregangliari del sistema simpatico sono siti nel corno laterale della sostanza grigia spinale di tutti i segmenti toracici e nei due o tre segmenti lombari (Fig. 8.12). I relativi assoni sono mielinici con diametri di 1,5-4 μm . Emergono dal funicolo nelle rispettive radici nervose ventrali e decorrono nei nervi spinali, ma in breve emergono dai rami comunicanti bianchi per unirsi al tronco simpatico (Fig. 8.13). I neuroni come quelli presenti nella colonna grigia laterale esistono ad altri livelli del funicolo al di sopra e al di sotto della via di efflusso toracolombare e ridotti gruppi delle fibre che li compongono emergono in altre radici ventrali. I neuroni pregangliari del sistema simpatico rilasciano acetilcolina come principale neurotrasmettitore.

Una volta raggiunto il tronco simpatico, le fibre pregangliari si comportano in diversi modi (si veda Fig. 8.13). Possono entrare in sinapsi con i neuroni contenuti nel ganglio più vicino o attraversarlo e ascendere o discendere nella catena simpatica per terminare in un altro ganglio. Le fibre pregangliari possono terminare in un unico ganglio oppure, attraverso rami collaterali, entrare in sinapsi con i neuroni di diversi gangli. Le fibre pregangliari possono attraversare il ganglio più vicino, ascendere o discendere e, senza stringere contatti sinaptici, emergere in uno dei rami diretti medialmente del tronco simpatico per entrare in sinapsi nei gangli dei plessi autonomi (principalmente siti nella linea

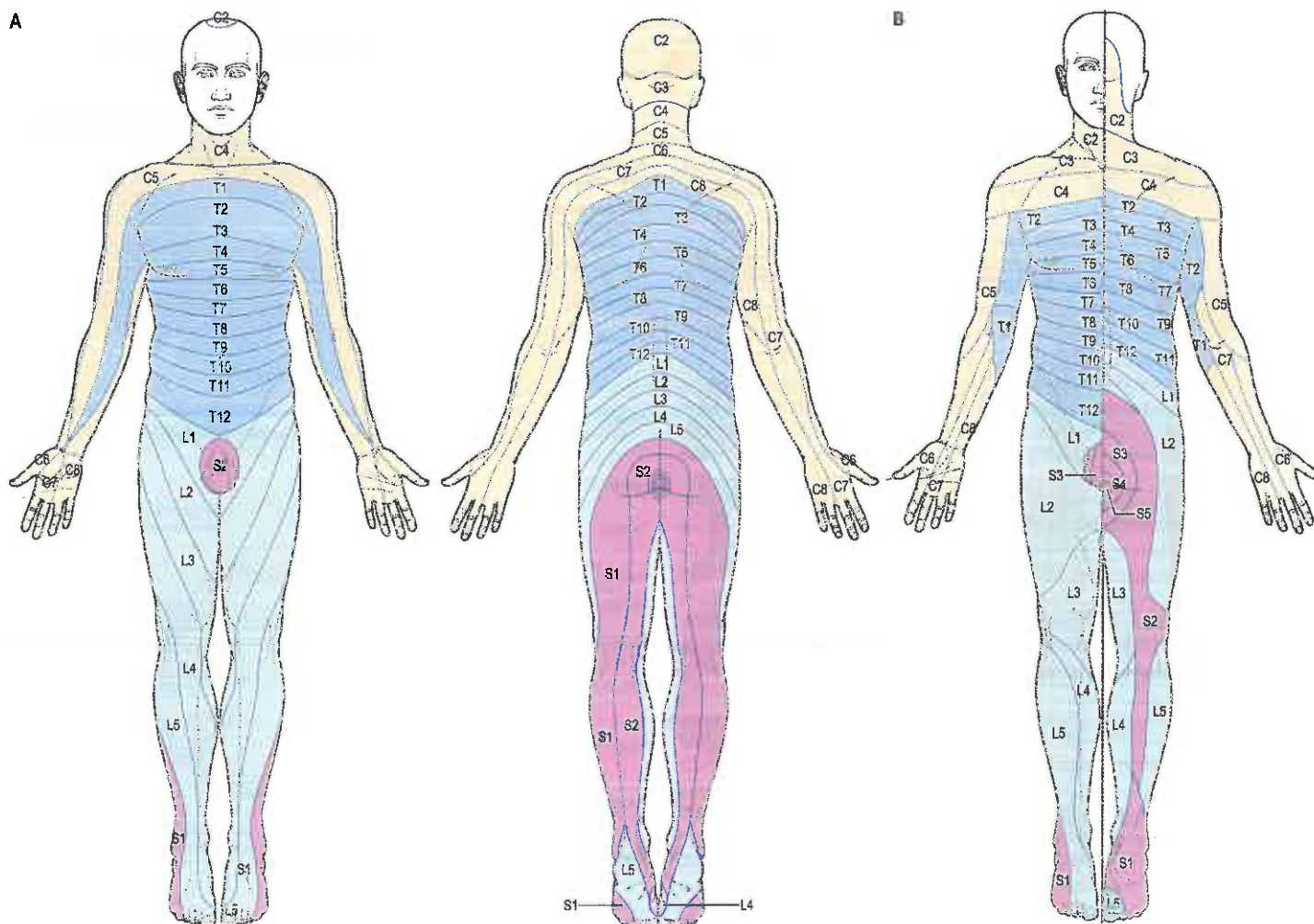


Fig. 8.10 Mappe dermatomeriche tipiche, che illustrano alcune delle variazioni riportate da diversi autori. **A.** Mappa dermatomerica basata su Keegan JJ, Garrett FD 1948 *The segmental distribution of the cutaneous nerves in the limbs of man*. *Anat Rec* 102:409-439. Usata principalmente nella letteratura statunitense. **B.** Mappa dermatomerica basata su Moffat DB 1993 *Lecture Notes on Anatomy*, 2nd edn. Oxford: Blackwell Scientific. Usata principalmente nella letteratura del Regno Unito.

mediana, ad esempio intorno alle arterie celiache e mesenteriche). Più di una fibra pregangliare può entrare in sinapsi con un unico neurone postgangliare. In via eccezionale, la ghiandola surrenale è innervata direttamente da neuroni pregangliari del sistema simpatico che attraversano il tronco simpatico e il ganglio celiaco senza sinapsi.

I somiti dei neuroni postgangliari del sistema simpatico hanno in prevalenza sede o nei gangli del tronco simpatico o nei gangli di plessi più periferici. Gli assoni dei neuroni postgangliari sono, pertanto, generalmente più lunghi di quelli dei neuroni pregangliari, laddove un'eccezione è costituita da un gruppo appartenente a quelli che innervano i visceri pelvici. Gli assoni delle cellule gangliari sono amielinici. Essi sono distribuiti negli organi target in vari modi. Quelli originanti da un ganglio del tronco simpatico possono tornare nel nervo spinale di origine pregangliare attraverso un ramo comunicante grigio, che generalmente si unisce al nervo prossimalmente al ramo bianco, e sono successivamente distribuiti attraverso i rami spinali ventrali e dorsali ai vasi sanguigni, alle ghiandole sudoripare, ai peli ecc. nella rispettiva zona di innervazione. Le aree segmentali presentano misure variabili e si sovrappongono in maniera considerevole. Il grado di innervazione di diversi sistemi effettori, ad esempio vasomotorio, sudomotorio ecc., a opera di un nervo specifico può non essere la medesima. In alternativa, le fibre postgangliari possono passare in un ramo mediale di un ganglio direttamente in visceri particolari oppure innervare vasi sanguigni adiacenti o passarvi attraverso esternamente alla propria distribuzione periferica. Possono ascendere o discendere prima di lasciare il tronco simpatico come sopra descritto. Numerose fibre sono distribuite lungo le arterie e i dotti come plessi a effettori distanti.

Il principale neurotrasmettitore rilasciato dai neuroni postgangliari del sistema simpatico è la noradrenalina (norepinefrina). Il sistema

simpatico presenta una distribuzione molto più ampia di quella del sistema parasimpatico. Esso innerva tutte le ghiandole sudoripare, il muscolo erettore del pelo, le pareti muscolari di molti vasi sanguigni, il cuore, i polmoni e l'albero respiratorio, i visceri addominali, l'esofago, i muscoli dell'iride e il muscolo non striato del tratto urogenitale, le palpebre e altre parti.

Le fibre postgangliari del sistema simpatico che tornano ai nervi spinali esercitano un effetto di vasocostrizione nei vasi sanguigni, un effetto secretomotorio sulle ghiandole sudoripare e motorio sui muscoli erettori del pelo all'interno dei rispettivi dermatomi. Quelle che accompagnano i nervi motori nei muscoli volontari svolgono verosimilmente solo una funzione dilatatoria. La maggior parte dei nervi periferici, se non tutti, contiene fibre postgangliari simpatiche. Quelli che raggiungono i visceri sono coinvolti nella vasocostrizione generale, nella dilatazione bronchiale e bronchiolare, nella modificazione della secrezione ghiandolare, nella dilatazione pupillare, nell'inibizione della contrazione dei muscoli gastrointestinali ecc. È probabile che una singola fibra pregangliare entri in sinapsi con i neuroni postgangliari in un solo sistema effettore. Ciò significa che gli effetti di tali azioni sudomotorie e vasomotorie possono essere distinti.

SISTEMA NERVOSO PARASIMPATICO

I corpi cellulari neuronali pregangliari del sistema parasimpatico sono siti nei nuclei di certi nervi cranici del tronco encefalico (si veda Fig. 13.1) e nella sostanza grigia intermedia compresa tra il secondo e il quarto segmento sacrale del midollo spinale. Le fibre efferenti, che sono mieliniche, emergono dal SNC solo nei nervi oculomotore, fa-

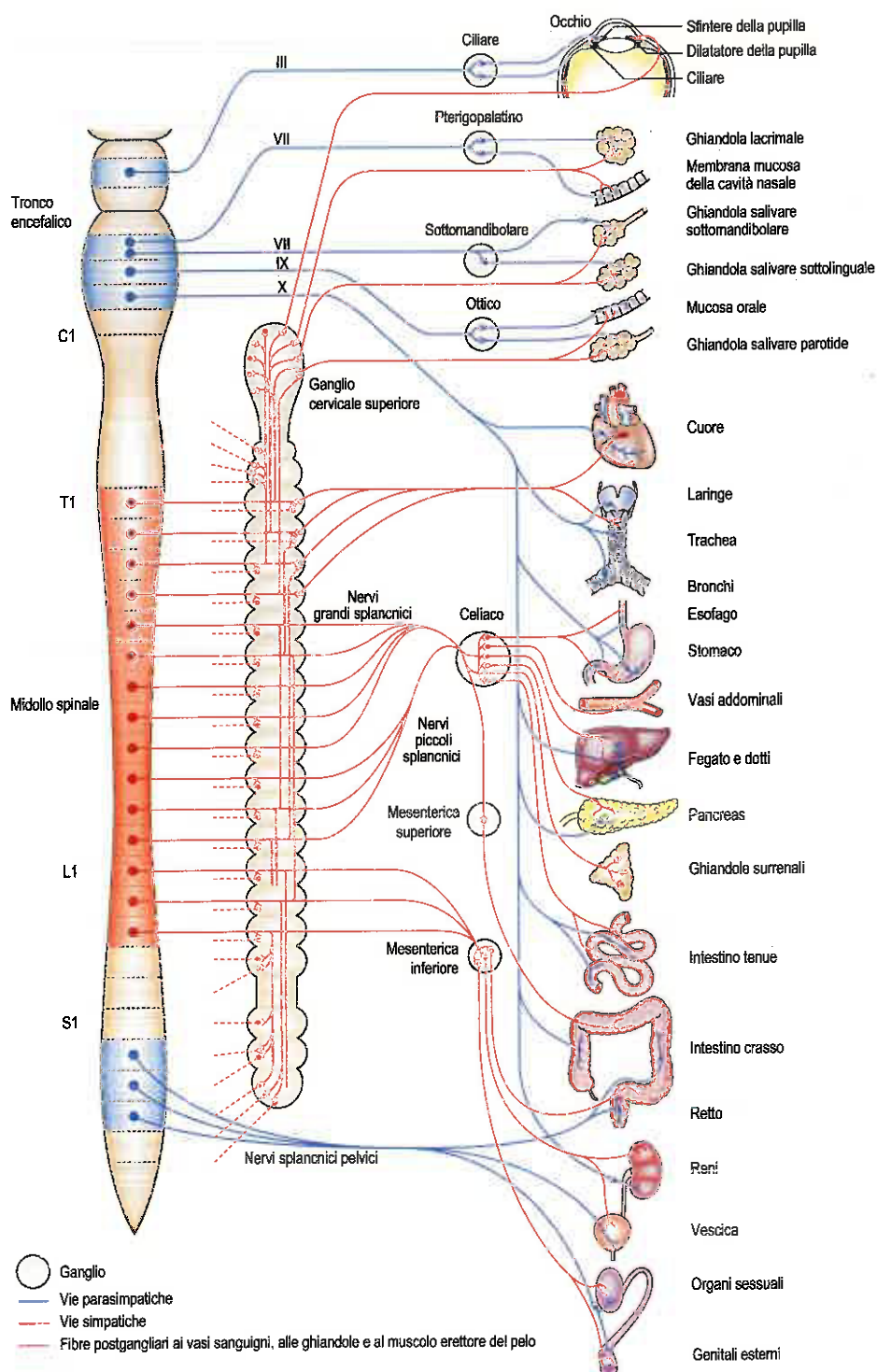


Fig. 8.11 Vie efferenti del sistema nervoso autonomo.

ciali, glossofaringeo e vago e nei nervi spinali sacrali compresi tra il secondo e il quarto. I neuroni pregangliari del sistema parasimpatico sono colinergici.

I corpi cellulari dei neuroni postgangliari del sistema parasimpatico sono prevalentemente distanti dal SNC oppure siti in gangli distinti posti in prossimità delle strutture innervate o sparsi nelle pareti dei visceri. Nella porzione cranica del sistema parasimpatico vi sono quattro piccoli gangli periferici, ciliare, pterigopalatino, sottomandibolare e ottico, che sono descritti in dettaglio nella Sezione 3 in funzione della regione di appartenenza. Si tratta di gangli efferenti parasimpatici, diversamente dai gangli del trigemino, facciali, del glossofaringeo e vagali, i quali sono tutti coinvolti esclusivamente negli impulsi afferenti e contengono i corpi cellulari dei neuroni sensitivi. Anche i gangli parasimpatici cranici sono attraversati da fibre afferenti, fibre postgangliari simpatetiche e, nel caso del ganglio ottico, da fibre efferenti branchiali; tuttavia, nessuna di queste fibre entra in si-

napsi nei gangli. Le fibre postgangliari del sistema parasimpatico sono generalmente amieliniche e più brevi delle rispettive controparti nel sistema simpatico, poiché i gangli nei quali le fibre parasimpatiche entrano in sinapsi decorrono o nei visceri o in prossimità dei visceri che innervano. I neuroni postgangliari del sistema parasimpatico sono colinergici.

SISTEMA NERVOSO ENTERICO E NEURONI INTRINSECI

Molti gangli periferici autonomi contengono neuroni originanti dalla cresta neurale nel corso dello sviluppo embrionale che sono anatomicamente distinti dai classici neuroni simpatici e parasimpatici. Le connessioni tra questi neuroni intrinseci consentono loro di sostenere e modulare le attività viscerali per mezzo di meccanismi di riflesso locali.

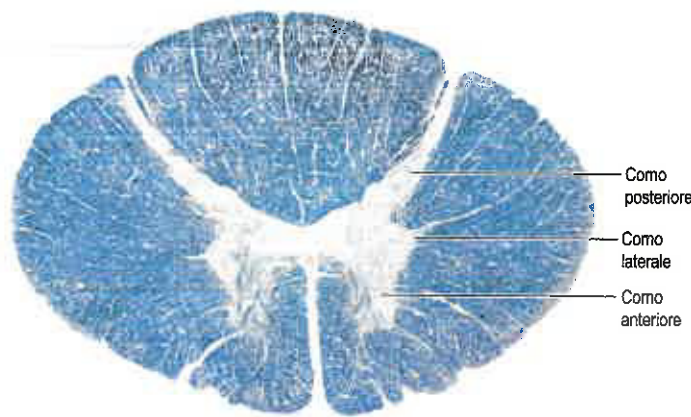


Fig. 8.12 Sezione trasversale del midollo spinale toracico. I neuroni pregangliari del sistema simpatico hanno sede nel corno laterale. (Da B Crossman.)

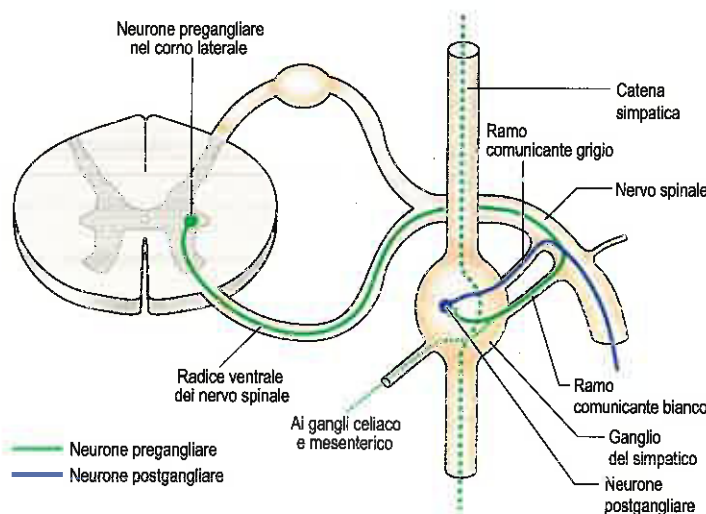


Fig. 8.13 Efflusso dai neuroni pregangliari del sistema simpatico nel corno laterale del midollo spinale. Gli assoni pregangliari possono entrare in sinapsi su un neurone postgangliare in un ganglio simpatico allo stesso livello segmentale oppure possono passare nella catena simpatica per stringere un contatto sinaptico su un neurone postgangliare in un ganglio simpatico più rostrale o caudale o ancora in un ganglio all'interno di un plesso autonomo nella cavità addominale, ad esempio il ganglio celiaco.

Il sistema nervoso enterico consiste di svariati milioni di neuroni e cellule gliali enteriche raggruppati in plessi dotati di gangli decorrenti nella parete del tratto gastrointestinale; i gangli che contengono i corpi cellulari neuronali e le cellule gliali sono connessi da fasci di assoni a formare plessi mienterici e sottomucosi che si estendono dall'esofago allo sfintere anale. Tale circuito intrinseco media numerose funzioni di riflesso che comprendono le contrazioni degli strati muscolari del tratto gastrointestinale, la secrezione dell'acido gastrico, il trasporto intestinale di acqua e di elettroliti e la regolazione del flusso ematico mucoso (Poole e Furness 2012). Anche se i sistemi nervoso enterico, simpatico e parasimpatico sono legati da complesse interazioni, il sistema nervoso enterico è in grado di sostenere un'attività di riflesso locale indipendente dal SNC.

Poiché i neuroni intrinseci sopravvivono dopo la sezione dei nervi simpatici e parasimpatici estrinseci, gli organi trapiantati non sono realmente enervati. La separazione dal rispettivo stimolo autonomo spesso non produce un impatto evidente sul muscolo non striato o sulle ghiandole innervate dalle fibre autonome; la contrazione può non subire alcun effetto e non determinare alcuna alterazione strutturale. Ciò è stato in larga parte attribuito alla continua attività di plessi locali o all'attività intrinseca della muscolatura viscerale. In alcuni casi importanti, tuttavia, l'enervazione dà invece luogo alla cessazione dell'attività, ad esempio nelle ghiandole sudoripare, nel muscolo pilomotorio, nella muscolatura orbitale non striata e nella midollare del surrene.

VIE AFFERENTI VISCERALI

Le vie afferenti viscerali presentano analogie con le vie afferenti somatiche sotto numerosi aspetti. I processi periferici delle afferenti viscerali decorrono attraverso i gangli o i plessi autonomi e possibilmente attraverso i nervi somatici. I processi centrali accompagnano fibre afferenti somatiche attraverso i nervi cranici o radici spinali dorsali nel SNC, dove stringono connessioni che mediano i riflessi autonomi e la sensibilità viscerale.

Le fibre afferenti viscerali generali originanti dai visceri e dai vasi sanguigni accompagnano le rispettive controparti efferenti e sono i processi periferici dei corpi cellulari unipolari siti nei gangli di alcuni nervi cranici o radici dorsali. Esse sono contenute nel nervo vago, nel nervo glossofaringeo e possibilmente in altri nervi cranici; nel secondo, nel terzo e nel quarto nervo spinale sacrale, distribuiti con i nervi splanchnici pelvici, e nei nervi toracici e spinali lombari superiori, distribuiti attraverso i rami comunicanti e lungo l'innervazione simpatica efferente dei visceri e dei vasi sanguigni.

I corpi cellulari delle fibre afferenti viscerali generali del nervo vago hanno sede nei gangli vagali superiore e inferiore. I loro processi periferici sono distribuiti verso le terminazioni nella parete faringea ed esofagea in cui, agendo in sinergia con gli afferenti viscerali glossofaringei nella faringe, sono coinvolti nei riflessi di deglutizione. Si ritiene che le afferenti del nervo vago innervino anche le ghiandole tiroidee e paratiroidi. Nel cuore, le afferenti vagali innervano le pareti dei grandi vasi, i corpi aortici e i recettori pressori, dove sono stimolati da un'aumentata pressione intravascolare. Nei polmoni sono distribuite attraverso i plessi polmonari. Esse innervano la mucosa bronchiale, dove sono probabilmente coinvolti nei riflessi della tosse; il muscolo bronchiale, dove avvolgono i miociti e terminano con delle ramificazioni, talora considerate fusi muscolari e che si ritiene siano stimolate da un'alterazione della lunghezza dei miociti; il tessuto connettivo intralveolare, dove le relative terminazioni nodose, insieme alle terminazioni sui miociti, possono evocare i riflessi di Hering-Breuer; l'avventizia delle arterie polmonari, dove possono essere recettori pressori; e l'intima delle vene polmonari, dove possono essere chemiorecettori. Le fibre afferenti viscerali vagali terminano anche nelle pareti gastriche e intestinali, nelle ghiandole digestive e nei reni. Le fibre che terminano nell'intestino e nei suoi dotti rispondono a uno stimolo di estensione o contrazione. Gli impulsi gastrici possono evocare sensazioni di fame e nausea.

I corpi cellulari delle afferenti viscerali generali glossofaringee hanno sede nei gangli glossofaringei. I loro processi periferici innervano la regione linguale posteriore, le tonsille palatine e la faringe, ma non le papille gustative. Innervano anche il seno carotideo e il corpo carotideo, che contengono recettori sensibili alla tensione e alle variazioni della composizione chimica del sangue. Gli impulsi ricevuti da questi recettori sono essenziali per i riflessi circolatori e respiratori.

Le afferenti viscerali che penetrano nel midollo spinale attraverso le radici dei nervi spinali terminano nella sostanza grigia spinale. Quasi tutti i processi centrali delle fibre afferenti vagali e glossofaringee terminano nel nucleo solitario del midollo. Circa il 5% delle afferenti vagali proietta direttamente e termina nel midollo spinale cervicale superiore (C1-2), dove si ritiene contribuisca a sensazioni soggettive, nonché ai meccanismi propriospinali della modulazione nocicettiva. Le afferenti viscerali stabiliscono connessioni all'interno del SNC che mediano i riflessi autonomi. Inoltre, verosimilmente gli impulsi afferenti mediano le sensazioni viscerali come la fame, la nausea, l'eccitazione sessuale, la distensione vescicale ecc. Le fibre viscerali che inviano le informazioni di dolore potrebbero seguire queste vie. Anche se i visceri non sono sensibili al taglio, allo schiacciamento o all'ustione, la presenza di uno stato di eccessiva tensione nella muscolatura liscia e di alcune condizioni patologiche genera un dolore viscerale. Nelle patologie viscerali, il dolore vago può essere avvertito in prossimità dei visceri medesimi (dolore viscerale) o in un'area della cute o di altro tessuto le cui afferenti somatiche penetrano nei segmenti spinali che ricevono le afferenti dai visceri. Questo fenomeno prende il nome di dolore soggettivo. L'estensione di uno stato infiammatorio da un viscere malato alla membrana sierosa parietale adiacente (ad es. peritoneo) determina la stimolazione delle afferenti somatiche con conseguente insorgenza di dolore somatico locale, che è comunemente spasmodico. Il dolore riferito è spesso associato a locale dolorabilità cutanea. Per ulteriori approfondimenti sul dolore viscerale, si veda Bielefeldt e Gebhart (2013).

Le fibre afferenti nei nervi splanchnici pelvici innervano i visceri pelvici e la porzione distale del colon. I recettori vescicali sono diffusi; quelli presenti negli strati muscolari sono associati a fibre altamente mieliniche e sono ritenuti recettori di stiramento, possibilmente attivati da contrazione. Le fibre dolorifiche originanti nella vescica e nell'uretra prossimale attraversano sia i nervi splanchnici pelvici sia il plesso ipogastrico inferiore, i nervi ipogastrici, il plesso ipogastrico superiore e i nervi splanchnici lombari per raggiungere i rispettivi corpi cellulari nei gangli sulle radici spinali dorsali toraciche inferiori e lombari superiori; il senso di questa doppia via è incerto. Le lesioni della cauda equina annullano il dolore da sovradistensione vescicale, ma la sezione ipogastrica è di scarso aiuto. Le fibre dolorifiche di origine uterina attraversano il plesso ipogastrico e i nervi splanchnici lombari per raggiungere i somi nei gangli spinali toracici più bassi e lombari superiori, laddove la divisione ipogastrica può risolvere la dismenorrea. Le afferenti originanti dalla cervice uterina attraversano i nervi splanchnici pelvici fino a raggiungere i rispettivi somi nei gangli spinali sacrali superiori; la distensione della cervice uterina causa dolore, diversamente dalla cauterizzazione e dalle escissioni biotiche.

In linea generale, le fibre afferenti che accompagnano le fibre pre- e postgangliari del sistema simpatico presentano una struttura segmentale e terminano nei segmenti di midollo spinale dai quali le fibre pregangliari innervano la regione o il viscere coinvolti. Le afferenti viscerali generali che penetrano nei segmenti spinali toracici e lombari superiori sono in larga misura coinvolti nel meccanismo del dolore. Gli impulsi nocicettivi originanti dalla faringe, dall'esofago, dallo stomaco, dagli intestini, dai reni, dall'uretere, dalla cistifellea e dai dotti biliari sono apparentemente inviati attraverso le vie del sistema simpatico. Gli impulsi nocicettivi cardiaci penetrano nel midollo spinale nel primo fino al quinto nervo spinale toracico, principalmente attraverso i nervi cardiaci mediano e inferiore, ma alcune fibre passano direttamente ai nervi spinali. Si ritiene che non vi siano afferenti viscerali nei nervi cardiaci superiori. A livello periferico le fibre passano attraverso i plessi cardiaci e lungo le arterie coronarie. L'anossia miocardica può evocare sintomi di angina pectoris in cui il dolore è generalmente presternale ed è anche riferito su gran parte della porzione toracica sinistra, irradiato alla spalla sinistra, all'aspetto mediale del braccio sinistro, lungo il lato sinistro del collo fino alla mascella e all'occipite e verso il basso fino all'epigastrio. Le afferenti cardiache che decorrono nei rami cardiaci vagali sono coinvolte nella depressione di riflesso dell'attività cardiaca. Le fibre dolorifiche ureteriche, che decorrono altresì con le fibre simpatiche, sono presumibilmente coinvolte nel dolore agonico della colica renale conseguente a ostruzione da litiasi. Le fibre afferenti originanti nei testicoli e nell'ovaio decorrono attraverso i rispettivi plessi verso i somi nei nuclei della decima e undicesima radice toracica dorsale.

Pare che alcuni neuroni afferenti primari che innervano gli intestini, i polmoni, il cuore e i vasi sanguigni abbiano anche una funzione efferente, in quanto rilasciano trasmettitori dalle rispettive terminazioni periferiche durante il riflesso assonico. Le sostanze primarie rilasciate in questo modo sono la sostanza P, il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) e l'ATP. Esse agiscono sulle cellule target per produrre vasodilatazione, un'aumentata permeabilità venosa, alterazioni nella contrattilità della muscolatura liscia, degranulazione dei mastociti e una serie di effetti sui leucociti e sui fibroblasti. Tale processo è collettivamente noto con il nome di "infiammazione neurogena periferica". Il rilascio locale di queste sostanze può svolgere un ruolo trofico nel mantenimento dell'integrità tissutale e nel processo di riparazione in risposta a una lesione (per ulteriori approfondimenti, si veda Xanthos e Sandkühler 2014).

PARAGANGLI

I paragangli sono aggregati extrasurrenali di cellule neuroepiteliali. Sono tutti derivati dalla cresta neuronale e tutti sintetizzano e immagazzinano catecolamine (Fig. 8.14). Essi possono essere suddivisi in due grandi categorie: non cromaffini, correlati al sistema parasimpatico, in particolare nella testa e nel collo, dove tendono a essere associati ai nervi glossofaringeo o vago (corpo carotideo, promontorio dell'orecchio medio, tonaca avventizia del bulbo giugulare, canale facciale, ganglio nodoso, laringe); e cromaffini, connessi al sistema ortosimpatico (nei gangli sinaptici di vari visceri e una serie di siti toracolombari para-aortici retroperitoneali). Anche i piccoli paragangli sono stati riportati incidentalmente nella vescica urinaria, nella prostata, nella cistifellea, nella capsula splenica e nel mesocolon sigmoideo. Le loro funzioni dif-

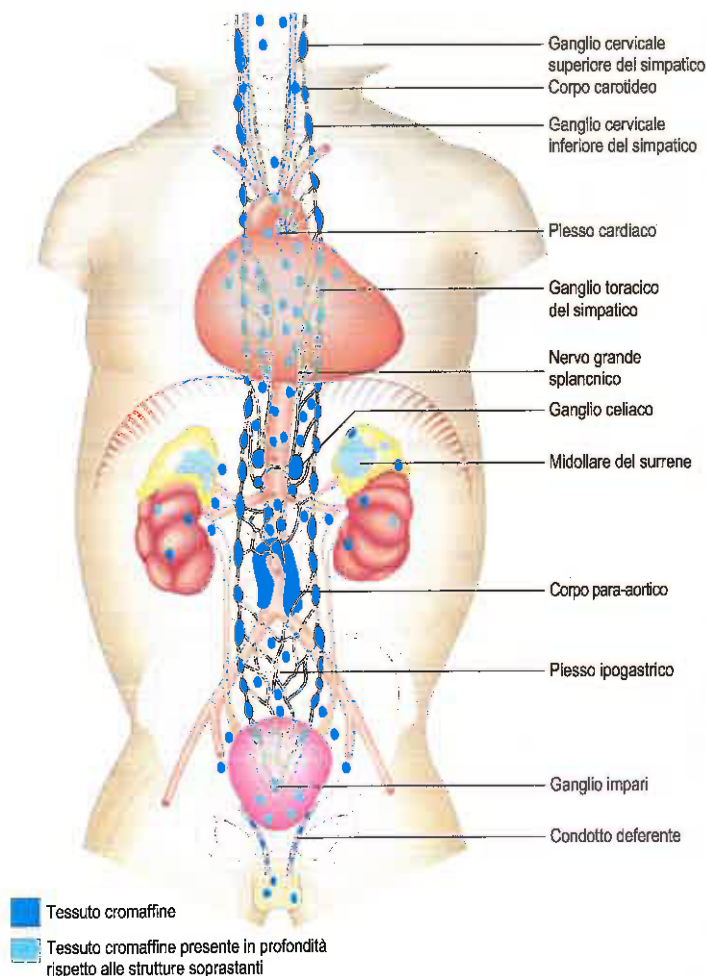


Fig. 8.14 Principali aggregati di un "classico" tessuto cromaffine nel neonato umano. Gli aggregati in blu chiaro decorrono in profondità alle strutture soprastanti.

feriscono per sede: alcune cellule agiscono come interneuroni, altre come fonti di secrezione neuroendocrina. Il rilascio di catecolamine da parte dei paragangli avviene principalmente in risposta a stimoli chimici più che neurali. La presenza di tessuto di cromatina extrasurrenalico è marcata nel feto e rappresenta la principale fonte di catecolamine quando il midollo surrenalico è immaturo. Anche se molti paragangli degenerano subito dopo la nascita, altri persistono fino all'età adulta, spesso come paragangli microscopici.

I paragangli sono ben vascolarizzati e le loro cellule secretorie sono solitamente vicine a uno o più capillari fenestrati. La maggior parte ha innervazione simpatica e agisce come organo endocrino, ad esempio cellule cromaffini della midollare surrenalica. Quelli associati al sistema parasimpatico sono probabilmente attivi sulle terminazioni nervose locali, ad esempio sul corpo carotideo. I paragangli producono peptidi regolatori, in particolare encefaline, e li immagazzinano come granuli citoplasmatici fino a quando ricevono una stimolazione per rilasciarli. Le loro secrezioni possono esercitare un'azione paracrina locale sulle cellule adiacenti, oltre ad avere effetti endocrini remoti.

I paragangliomi sono stati rilevati sostanzialmente in qualsiasi sito in cui è nota la presenza dei paragangli; i paragangliomi del corpo carotideo sono il gruppo più comune e importante dei paragangliomi extrasurrenali (circa il 60% dei paragangliomi di origine cefalica e cervicale). Per ulteriori approfondimenti, si vedano Rosai (2011) e Lack e Wieneke (2013).

ANATOMIA DI SUPERFICIE

Le posizioni in superficie delle strutture cerebrali, delle arterie meninge e dei seni venosi durali possono essere approssimate attraverso l'impiego di una serie di linee e piani di riferimento standardizzati.

Solchi e lobi cerebrali

Il solco centrale (scissura di Rolando) e il solco laterale (scissura di Silvio) degli emisferi cerebrali possono essere delimitati nel cranio mediante l'impiego di vari metodi, il più comune dei quali è quello sviluppato da Taylor e Haughton (Taylor e Haughton 1900, Taylor et al 1980). Una recente analisi di questi metodi ne ha dimostrato l'accuratezza all'interno di un intervallo di qualche millimetro (Reis et al. 2011). Secondo le linee craniometriche di Taylor-Haughton, il solco laterale ha sede in corrispondenza della linea (di Silvio) frontozigomatica, che passa dalla sutura frontozigomatica al 75% della linea mediosagittale di nasion-inion. Il solco laterale si estende posteroinferiormente dal punto di Silvio, che è localizzato intorno alla regione dello pterion. È stato inoltre dimostrato che esso si allinea con la porzione anteriore della sutura squamosa in una zona posta a una distanza di 2,5-4,0 cm anteriormente al meato acustico esterno (Rahmah et al. 2011). La posizione del solco centrale è approssimata attraverso una linea che passa dal punto di Rolando superiore, situato a una distanza di circa 2 cm posteriormente al punto mediano della linea mediosagittale di nasion-inion, al punto di Rolando inferiore, posto in coincidenza del punto di intersezione della linea frontozigomatica con la linea preauricolare/condilare. In alternativa, la posizione del solco centrale può essere approssimata con riferimento a una linea che passa dal punto di Rolando superiore al punto mediano dell'arco zigomatico, con il solco centrale terminante nel punto di intersezione di questa linea con la linea frontozigomatica (Rhoton 2002). La misura superiore del solco parieto-occipitale risiede nel punto di intersezione della linea frontozigomatica e il punto localizzato al 75% della linea di nasion-inion. Le posizioni approssimate dei lobi encefalici, e delle circonvoluzioni precentrale e postcentrale, possono essere stabilite in base alla posizione dei solchi centrale, laterale e parieto-occipitale.

Colonna vertebrale, midollo spinale e meningi

Le posizioni in superficie della terminazione del midollo spinale e del sacco durale possono essere mappate relativamente alle vertebre e ai relativi processi spinosi (Cap. 35).

Seni venosi durali

Il seno sagittale superiore passa lungo la linea mediosagittale di nasion-inion sulla superficie interna della volta cranica. Nella maggior parte dei soggetti devia a destra del piano sagittale/sutura sagittale superiore di 11 mm (Tubbs et al. 2001, Samadian et al. 2011). Il punto di confluenza dei seni venosi durali (torcolare di Erofilo) risiede principalmente sul lato destro superiore della linea di inion (Sheng et al. 2012). L'approssimazione migliore della posizione del margine inferiore del seno prossimale trasverso fa riferimento all'inserimento nel cranio del muscolo semispinale della testa (Tubbs et al. 2000). La dimostrata considerevole variabilità del decorso del seno trasverso non consente l'impiego di piani o superfici ai fini di un'accurata predizione della sua via (Sheng et al. 2012). L'asterion, localizzato nel punto di giunzione della sutura lambdoidea, occipitomastoidea e parietomastoidea, ha sede in coincidenza della giunzione tra il seno trasverso e il seno sigmoideo nell'81% dei soggetti, inferiormente a tale punto nel 15% e superiormente nel 4% (Sheng et al. 2012).

Arteria meningea media

Le posizioni in superficie del ramo anteriore e posteriore dell'arteria meningea media possono essere stabilite rispetto ai punti di riferimento cranici (si veda Fig. 18.8A).

Sviluppo del sistema nervoso

L'intero sistema nervoso e gli organi di senso speciali originano da tre fonti, ognuna delle quali deriva da popolazioni cellulari specifiche dell'epiblasto primitivo denominato ectoderma neurale. La prima fonte che deve essere chiaramente delineata è la placca neurale, che dà origine al sistema nervoso centrale (SNC), ai motoneuroni somatici e ai nervi autonomi pregangliari. La seconda fonte è costituita dalle cellule del perimetro della placca neurale, ossia dalle cellule della cresta neurale, che migrano dalla placca a partire dalla transizione epiteliale/mesenchimale e si allontanano appena prima che la placca si fonda a formare il tubo neurale. Da queste cellule originano la maggior parte dei neuroni e la glia del sistema nervoso periferico, nello specifico i nervi sensitivi somatici, i gangli somatici e autonomi, i nervi autonomi postgangliari e le cellule surrenaliche e cromaffini, nonché significative popolazioni mesenchimali nella testa. La terza fonte è costituita dai placodi ectodermici, ispessimenti focali dell'ectoderma che ricoprono la testa embrionale. Essi danno origine alle cellule per i neuroni sensitivi craniali e formano l'epitelio olfattivo, l'epitelio dell'orecchio interno e, con un contributo non neuronale, il cristallino dell'occhio.

NEURULAZIONE

La neurulazione primaria comincia allo stadio 9 e si completa durante lo stadio 12 (Fig. 9.1). Il processo, seppure spazialmente e temporalmente continuo, è convenzionalmente suddiviso in quattro stadi. Inizia con un allungamento locale delle cellule ectodermiche nella zona della linea mediana del disco embrionale e con la loro riorganizzazione in un epitelio pseudostratificato, la placca neurale. Questo stadio è seguito da una riorganizzazione e da un ripiegamento della placca neurale in un solco neurale che, successivamente, si chiude nelle due dire-



Fig. 9.1 Micrografia elettronica a scansione di un embrione di ratto in corso di neurulazione, paragonabile a un embrione umano in stadio 10 (22-24 giorni). La regione encefalica espansa è visibile nella parte superiore dell'immagine, con formazione centrale di somiti al progredire caudale del processo di neurulazione. Caudalmente, la cresta delle cellule della sottostante cresta neurale è visibile medialmente al mesenchima parassiale non segmentato. (Fotografia di P Collins; stampa a cura di S Cox, Electron Microscopy Unit, Southampton General Hospital.)

zioni per formare il tubo neurale, dalla porzione media fino alle due estremità craniale e caudale. Dorsalmente al tubo si forma una superficie ectodermica continua.

La neurulazione primaria dipende dalle alterazioni cellulari che hanno luogo all'interno della placca neurale; nel tronco, possono inoltre interessare i movimenti del mesenchima parassiale. Inizialmente si assiste alla fusione della superficie ectodermica seguita dalla fusione dell'ectoderma neurale. Le cellule ectodermiche neurali si allungano, per poi assumere una forma a cuneo. È stato suggerito che le forze necessarie per dare forma al tubo neurale siano intrinseche alle cellule del neurectoderma e, di fatto, è stato dimostrato che le cellule staminali embrionali umane sono in grado di autorganizzarsi in tre strutture neurali tridimensionali (Sasai et al. 2012, Eiraku e Sasai 2012). Le popolazioni epiteliali si instaurano nell'embrione contestualmente alla formazione dell'epiblasto. Sono state descritte tre principali vie di controllo preposte al mantenimento della polarità apicobasale. Durante la fase che porta alla chiusura del tubo neurale, le sue pareti sono costituite da uno strato pseudostratificato di cellule epiteliali neurali colonnari (si veda oltre). Le cellule colonnari aumentano in lunghezza e sviluppano numerosi microtubuli disposti longitudinalmente. I bordi dei loro terminali luminali aderiscono fermamente alle cellule adiacenti tramite complessi giunzionali, mentre i margini del citoplasma dei complessi sono associati a una rete parafilamentale di microfilamenti. I nuclei assumono posizioni basali che, insieme alla disposizione degli organuli, conferiscono ad alcune cellule una conformazione leggermente a cuneo creando un nodo.

La posizione dei nodi all'interno della placca neurale determina le diverse caratteristiche del tubo neurale formato. Con un nodo mediano, le pieghe neurali rimangono relativamente diritte e il tubo, in questa posizione, presenta un lume simile a una fessura: questa caratteristica appare evidente dall'iniziale regione di fusione in direzione rostrale. Con la comparsa di nodi dorsolaterali, risulta un tubo neurale a forma di rombo in cui i nodi ricordano la posizione del solco limitante. Se tutte le cellule neuroepiteliali mostrano alcuni restringimenti apicali, il tubo presenterà un lume circolare. Il profilo rostrale a fessura del tubo neurale può dipendere più dall'azione dei tessuti adiacenti che dall'estremità caudale del tubo, dove la neurulazione è generata dal neuroepitelio. La transizione dalla neurulazione primaria a quella secondaria (si veda oltre) prosegue con la costituzione di un tubo neurale con lume circolare.

La fusione del tubo neurale inizia nell'embrione allo stadio di 4-6 somiti, a livello dei somiti 1 e 2 che formeranno il futuro rombencefalo. Il tubo si chiude caudalmente e rostralmente, andando a costituire in sequenza le regioni cervicali e toraciche del midollo spinale e, successivamente, le regioni mesencefalica e prosencefalica. Rostralmente si evidenziano due siti di fusione. La fusione iniziale, denominata α , o labbro dorsale del neuroporo rostrale, procede in direzione caudorostrale. Un secondo sito, denominato β , o labbro terminale del neuroporo rostrale, si chiude dal terminale rostrale della placca neurale e procede in direzione rostrocaudale (O'Rahilly e Müller 2002). La chiusura di questi labbri del neuroporo rostrale è completa quando sono presenti 19-20 paia di somiti. La chiusura del neuroporo caudale ha inizio quando sono presenti approssimativamente 29 somiti e il sito di chiusura corrisponde al livello del futuro somite 31 (il livello della futura seconda vertebra sacrale) (O'Rahilly e Müller 2004).

La neurulazione secondaria inizia dall'avvenuta chiusura del neuroporo caudale allo stadio 12 e termina all'incirca allo stadio 17; è il processo attraverso cui la porzione caudale del tubo neurale si forma in assenza di una placca neurale. Al momento della chiusura del neuroporo caudale, le cellule caudali della linea mediana sono denominate genericamente eminenza caudale (O'Rahilly e Müller 2004). Una specifica popolazione di cellule mesenchimali, il nodo o la giunzione caudo-neurale, condivide gli stessi marcatori molecolari del nodo primitivo. Queste cellule si aggregano sulla linea mediana e sono sottoposte a una

trasformazione mesenchimale/epiteliale, producendo un cilindro cellulare contiguo al terminale caudale del tubo neurale. Un ulteriore allungamento della porzione caudale del tubo neurale comporta la cavitazione del cilindro neurale. Le cellule della cresta neurale si delaminano dalla superficie dorsale del cilindro seguendo una direzione rostro-caudale e, contemporaneamente, il mesenchima parassiale va incontro alla somitogenesi.

REGIONI CEREBRALI PRECOCI

Prima della chiusura del tubo neurale, le pieghe neurali diventano considerevolmente ampie nelle regioni della testa; la prima indicazione di un encefalo e delle sue principali divisioni è percepibile allo stadio 10 (Fig. 9.2). Le tre espansioni regionali – prosencefalo (encefalo anteriore), mesencefalo (encefalo intermedio) e rombencefalo (encefalo posteriore) – sono state definite vescicole cerebrali primarie, sebbene il termine vescicole in questo contesto sia considerato inappropriato per descrivere le accelerazioni di crescita localizzate nella parete dell'encefalo. Mentre il tubo neurale si chiude, la parete neurale sembra formare una serie di punte e di depressioni perpendicolari al suo asse longitudinale. Questi ripetuti segmenti transitori sono detti neuomeri primari e inizialmente possono esserne identificati sei: il prosencefalo, il mesencefalo e quattro suddivisioni del rombencefalo, i rombomeri A, B, C e D. I neuomeri primari si suddividono a loro volta agli stadi 10, 11 e 12 ed è stato individuato un totale di 16 neuomeri secondari. Il prosencefalo dà origine al telencefalo, al diencefalo 1 (D1) e al diencefalo 2 (D2), che possiede tre divisioni. Il mesencefalo si suddivide in mesence-

falo 1 (M1) e mesencefalo 2 (M2). Il rombencefalo si suddivide a livello dell'istmo del rombencefalo nei rombomeri 1-8: il rombomero originario A dà origine ai rombomeri secondari 1, 2 e 3; il rombomero B dà origine al rombomero secondario 4; il rombomero C dà origine ai rombomeri secondari 5, 6 e 7; il rombomero D, infine, dà origine al rombomero secondario 8 (O'Rahilly e Müller 1999). Con il progressivo accrescimento del rombencefalo, i confini rombomerici si fanno meno distinti. Con la precoce comparsa del cervelletto dall'istmo rombencefalico e dal rombomero 1, il rombencefalo si suddivide tradizionalmente nel metencefalo, che si estende all'incirca fino al rombomero 3, e nel mielencefalo, che si estende fino alla giunzione bulbospinale. La Tabella 9.1 propone un riepilogo delle regioni cerebrali che ne derivano.

L'allungamento dell'encefalo si verifica in concomitanza con la comparsa di tre flessure, che appaiono anch'esse prima della chiusura del tubo neurale; due sono concave ventralmente, mentre una si presenta concava dorsalmente. Durante gli stadi 13 e 14 l'encefalo si piega a livello del mesencefalo (flessura mesencefalica), facendo sì che il prosencefalo si pieghi in direzione ventrale intorno al terminale cefalico della notocorda e dell'intestino primitivo fino al punto in cui il suo pavimento viene a trovarsi quasi parallelo a quello del rombencefalo (Fig. 9.3). Si forma una curva anche in coincidenza della giunzione del rombencefalo e del midollo spinale (flessura cervicale). Essa aumenta a partire dalla 5ª settimana fino al termine della 7ª, quando il rombencefalo crea un angolo pressoché retto con il midollo spinale. Dopo la 7ª settimana, tuttavia, la testa va incontro a un'estensione e la flessura cervicale si riduce per poi scomparire. La terza curva, detta flessura pontina, decorre ventralmente tra il metencefalo e il mielencefalo. Essa non determina sostanziali variazioni del profilo cefalico. In questa regione,

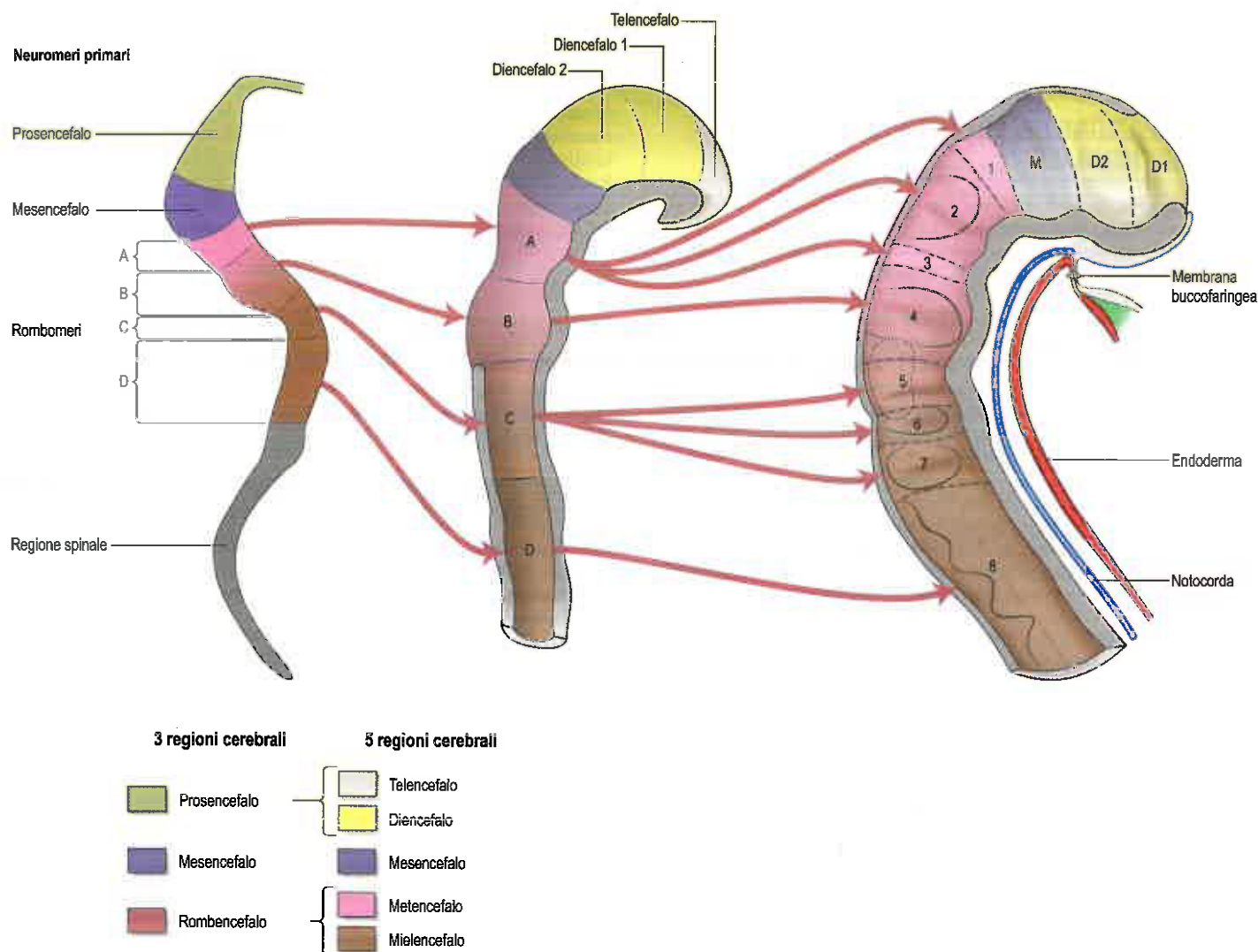


Fig. 9.2 Regioni encefaliche primarie, neuomeri e rispettiva espansione in corso di neurulazione.

Tabella 9.1 Derivati delle regioni cerebrali da caudale a rostrale

Regione cerebrale	Derivati
Rombencefalo	
1. Miellencefalo	Bulbo Porzione caudale del quarto ventricolo Peduncoli cerebellari inferiori
2. Metencefalo	Ponte Cervelletto Porzione centrale del quarto ventricolo Peduncoli cerebellari mediani
3. Istmo del rombencefalo	Velo midollare superiore Peduncoli cerebellari superiori
Mesencefalo	Peduncoli cerebrali Tegmento Tetto Acquedotto
Prosencefalo	
1. Diencefalo	Talamo Metotalamo Subtalamo Epitalamo Porzione caudale dell'ipotalamo Porzione caudale del terzo ventricolo
2. Telencefalo	Porzione rostrale dell'ipotalamo Porzione rostrale del terzo ventricolo Emisferi cerebrali Ventricoli laterali Corteccia (archeocortex, paleocortex, neocortex) Corpo striato

la lamina del tetto si assottiglia fino a presentare esclusivamente un singolo strato di cellule e uno di pia madre, la tela corioidea. A questo punto, la flessura del tubo neurale conferisce al tetto una forma a rombo che, più tardi, andrà a formare il velo midollare.

ORGANIZZAZIONE CELLULARE PRECOCE DEL TUBO NEURALE

L'organizzazione dorsoventrale del tubo neurale è instaurata dalla sottostante notocorda. Al progredire del processo di neurulazione, il tubo neurale si allunga attraverso un'estensione convergente (Bay e Caspari 2012). Dal punto di vista istologico, il tubo neurale primitivo è composto da un neuroepitelio pseudostratificato, nel quale le superfici apicali delle cellule sono rivolte verso il lume del tubo neurale e le relative superfici basali sono in rapporto con lo strato limitante esterno del mesenchima della cresta neurale, che diverrà la pia madre. Inizialmente, ciascuna cellula possiede un ciglio primario non mobile con una configurazione interna 9×0 di microtubuli e un sistema di trasporto intraflagellare. La membrana del ciglio primario esprime recettori e canali ionici e modula le vie di segnalazione per Shh, Wnt e PDGF- α (Lee e Gleeson 2010).

Contiene cellule staminali che daranno origine a popolazioni di neuroblasti e glioblasti. Una popolazione di cellule gliali radiali, ciascuna con un ciglio primario, si differenzia in epoca molto precoce. Esse si allungano al progressivo sviluppo dell'epitelio, mantenendo rapporto con il lume e la superficie esterna, e offrono un appoggio sul quale la progenia cellulare può migrare. Arl13b, piccolo guanosintrifosfato (GTPasi) specifico del ciglio, è essenziale ai fini della formazione della glia radiale (Higginbotham et al. 2013).

Si sviluppano tre zone o strati, detti zona ventricolare, mantellare e marginale (Figg. 9.4-9.6). La zona ventricolare interna (strato ependimale, primitivo, germinale o strato matrice) corrisponde alla regione apicale delle cellule gliali radiali e contiene le porzioni nucleate delle cellule colonnari e delle cellule tonde sottoposte a mitosi. La zona mantellare, o intermedia, contiene le cellule migranti dalle divisioni che hanno luogo nella zona ventricolare. La zona marginale esterna è inizialmente composta dai processi citoplasmici (basali) esterni della glia radiale. Quest'ultima è spesso invasa da tratti di prolungamenti assonali che crescono dai neuroblasti che si sviluppano nella zona mantellare, insieme a una varietà di cellule non neuronali (cellule gliali e, successivamente, endotelio vascolare e mesenchima perivascolare). Per un ulteriore approfondimento di questi strati, si veda oltre.

All'inizio, il tubo neurale caudale all'encefalo ha un aspetto ovale in sezione trasversale e il suo lume è stretto e simile a una fessura (si veda Fig. 9.4). La lamina del pavimento originale e il sito dorsale di fusione del tubo contengono inizialmente cellule non neurali. Con la proliferazione cellulare, le pareti laterali si ispessiscono e il lume, divenuto a questo punto canale centrale, si amplia nella sua parte dorsale e assume in sezione coronale una forma a diamante (si veda Fig. 9.6). L'ampliamento del canale è associato allo sviluppo di un solco longitudinale limitante su ciascun lato che divide la zona ventricolare e quella mantellare (intermedia), su ciascuna parete laterale, rispettivamente in una lamina ventrolaterale, o lamina basale, e in una lamina dorsolaterale, o lamina alare. Questa separazione è alla base di una fondamentale differenza funzionale.

Lungo tutto il tubo neurale si osserva una distribuzione generica nella posizione dei neuroni, specificata dalla giustapposizione della notocorda al tubo neurale. L'innesto sperimentale laterale o dorsale di una notocorda determina l'induzione di una lamina pavimentosa sovrastante la notocorda innestata e l'induzione dorsalmente di motoneuroni ectopici. In modo analogo, gli innesti laterali o dorsali di una lamina pavimentosa determinano l'induzione di una nuova lamina pavimentosa sovrastante l'innesto e l'induzione di motoneuroni dorsali ectopici. La rimozione della notocorda determina l'eliminazione della lamina del pavimento e dei motoneuroni e l'espressione di tipi di cellule dorsali nella regione ventrale del midollo spinale (Dodd et al. 1998) (Fig. 9.7).

La lamina basale, normalmente, è coinvolta nella funzione motoria e contiene i corpi cellulari dei motoneuroni delle future colonne grigie anteriori e laterali. La lamina alare riceve afferenze sensitive dai nuclei della radice dorsale esterna. Gli assoni motori e sensitivi si combinano a formare i nervi misti.

ANOMALIE DELLA NEURULAZIONE

Anomalie della neurulazione determinano la condizione di craniorachischisi totale (in cui l'intero tubo neurale non si fonde sulla linea mediana dorsale), cranioschisi o anencefalia (in cui il tubo neurale si fonde dorsalmente per formare il midollo spinale, ma non si fonde dorsalmente a livello encefalico) e la spina bifida (in cui regioni locali del tubo neurale spinale non sono fuse o si assiste alla mancata formazione degli archi neurali vertebrali) (Fig. 9.8; si veda anche Cap. 36). I feti anencefalici mostrano alterazioni gravi nella forma, nella posizione e nell'ossificazione del basicondrocranio nonché nel decorso della notocorda intracranica, il che rende tale condizione più complicata rispetto alla "semplice" mancata fusione del tubo neurale. La presenza di difetti nella struttura o nella funzione del ciglio primario è associata ad alterazioni del processo di formazione corticale, che si ritengono sotto-stanti i deficit cognitivi e il ritardo mentale in una serie di ciliopatie recessive (Higginbotham et al. 2013).

CRESTA NEURALE

Con il procedere e il progredire simultaneo (in direzione sia rostrale sia caudale) della neurulazione primaria, dalle pieghe neurali originano le popolazioni della cresta neurale. Le cellule della cresta migrano dalle pieghe neurali dell'encefalo prima della chiusura del tubo. Caudalmente, all'incirca dal somite 29, i processi della neurulazione secondaria producono la maggior parte della cresta neurale caudale. Si formano due distinte popolazioni di cellule della cresta neurale: una popolazione neuronale prodotta in tutto l'encefalo e il midollo spinale che dà origine ai neuroni sensitivi e autonomi e alla glia, e una popolazione mesenchimale non neuronale che origina solo dall'encefalo (Figg. 9.9 e 9.10). I melanociti si sviluppano a partire da una sottopopolazione di cellule della cresta neurale derivanti sia dalla testa sia dal tronco. Essi formano uno dei tre tipi di cellule pigmentate (gli altri tipi sono le cellule dell'epitelio pigmentato della retina e le cellule pigmentate dell'epifisi, originate in entrambi i casi dal diencefalo).

Nel tronco i processi di migrazione delle cellule della cresta neurale sono canalizzati dai somiti. Le cellule della cresta, poiché migrano lateralmente e centralmente, possono passare attraverso i somiti e all'interno della metà sclerotomale rostrale di ogni somite, ma non possono penetrare nella caratteristica parte caudale del mesenchima sclero-

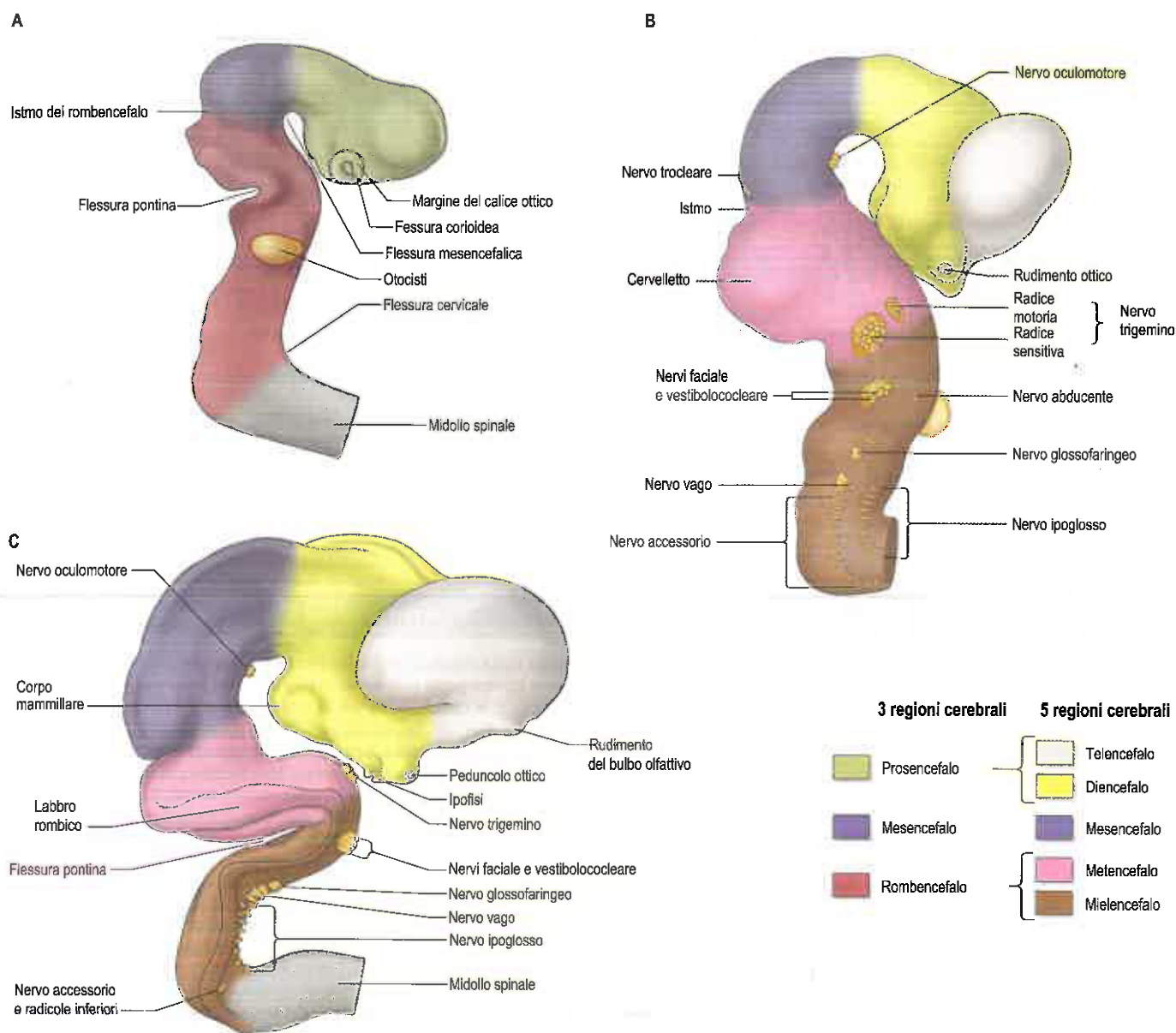


Fig. 9.3 Formazione delle flessure mesencefalica, cervicale e pontina; embrioni umani, sezioni laterali. Il tetto del rombencefalo è stato asportato in entrambi i casi. **A.** Lunghezza di 9 mm. **B.** Lunghezza pari a circa 10,2 mm. **C.** Lunghezza di 13,6 mm.

tomale. La distribuzione segmentale dei gangli spinali e simpatici, pertanto, è imposta alle cellule della cresta neurale da un preesistente percorso all'interno del mesenchima somitico parassiale (Fig. 9.11). Non è chiara l'origine dei percorsi cranio-caudali delle cellule della cresta neurale ventrale.

Le cellule della cresta neurale originano da regioni specifiche dell'encefalo, rostralmente alla vescicola otica. Nelle fasi precoci dello sviluppo, all'interno del rombencefalo è possibile osservare un certo numero di divisioni trasverse perpendicolari all'asse longitudinale dell'encefalo che lo dividono in segmenti denominati rombomeri (Müller e O'Rahilly 1997). Otto rombomeri principali si estendono dalla piega dell'encefalo intermedio-posteriore rostralmente, fino al midollo spinale caudalmente (si veda Fig. 9.2). I rombomeri 8 e 7 danno origine a cellule della cresta neurale che migrano nel quarto e nel sesto arco faringeo; le cellule della cresta del rombomero 6, invece, invadono il terzo arco faringeo. Le cellule della cresta del rombomero 4 migrano nell'arco 2, mentre i rombomeri 5 e 3 danno origine a un piccolo numero di cellule della cresta neurale che migrano rostralmente e caudalmente per entrare nelle regioni adiacenti con numerazione pari. I rombomeri 1 e 2, infine, producono cellule della cresta che invadono il primo arco faringeo. In ciascun rombomero, le popolazioni mesenchimali e i gangli sensitivi e autonomi sono formati dalle cellule della cresta.

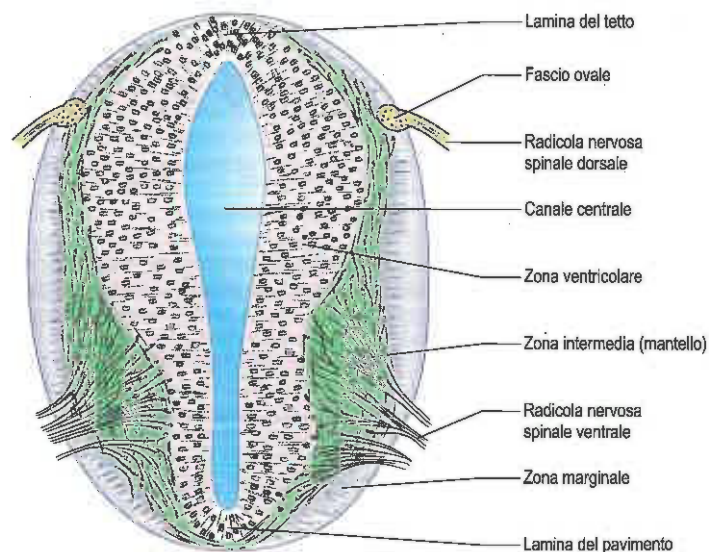


Fig. 9.4 Midollo spinale di un embrione umano di 4 settimane. Sezione trasversale.

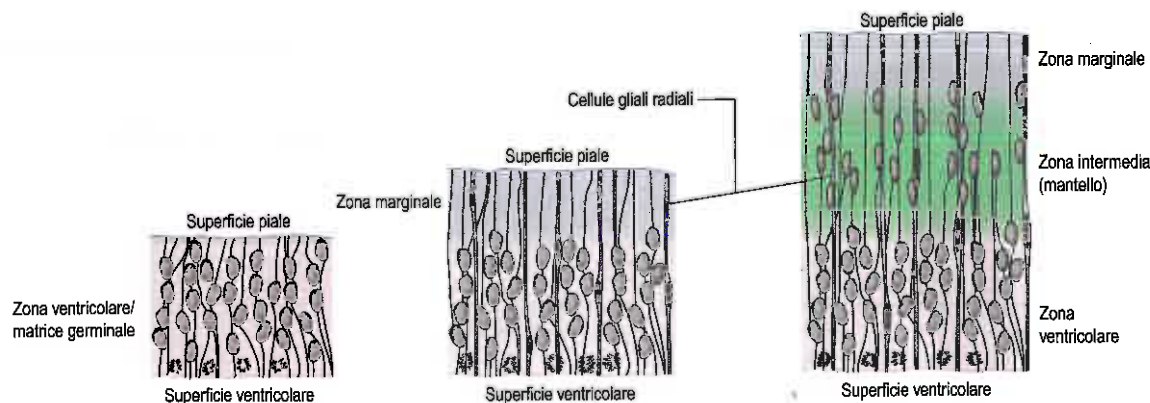


Fig. 9.5 Stadio di sviluppo iniziale del tubo neurale. Nel midollo spinale e nel tronco encefalico sono distinguibili tre strati.

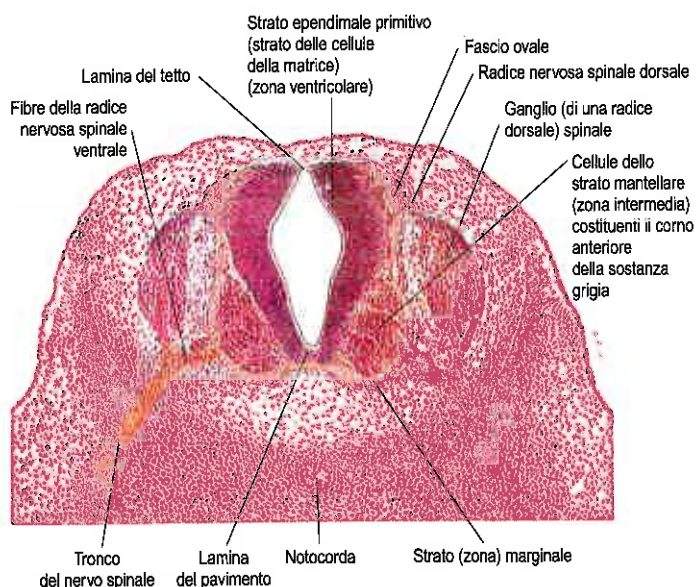


Fig. 9.6 Midollo spinale in regione cervicale di un embrione umano alla 6ª settimana; lunghezza vertice-sacro 8 mm. Sezione trasversale.

Ancora più rostralmente, la cresta neurale migra dal mesencefalo al primo arco mascellare e ai processi mandibolari. Le cellule della cresta originano dal diencefalo fino al livello dell'epifisi. Le cellule della cresta neurale prodotte da questa porzione rostrale dell'encefalo determinano popolazioni mesenchimali fino al processo frontonasale. La parte più rostrale della piega neurale dell'encefalo non dà origine alla cresta neurale.

PLACODI ECTODERMICI

Prima della chiusura del tubo neurale, le pieghe neurali in fase di elevazione contengono due distinte popolazioni neuronali. La popolazione maggiore, le cellule della cresta neurale, migra dall'epitelio neurale prima della fusione del tubo neurale. La popolazione minore, le cellule neuroepiteliali, diviene integrata nella superficie ectodermica dopo la chiusura del tubo neurale. Queste aree neuroepiteliali all'interno della superficie ectodermica sono state denominate placodi ectodermici. Sebbene la maggior parte dei placodi ectodermici vada a formare tessuto nervoso, sono presenti anche placodi non neurogenici (Begbie e Graham 2001). In seguito a un appropriato stimolo induttivo, i placodi si ispessiscono e, a seconda dei casi, generano cellule neuronali migratorie che contribuiranno ai gangli cranici sensitivi oppure l'intera regione placodale si invagina a formare una vescicola al di sotto della rimanente superficie ectodermica. I placodi neurogenici sono interessa-

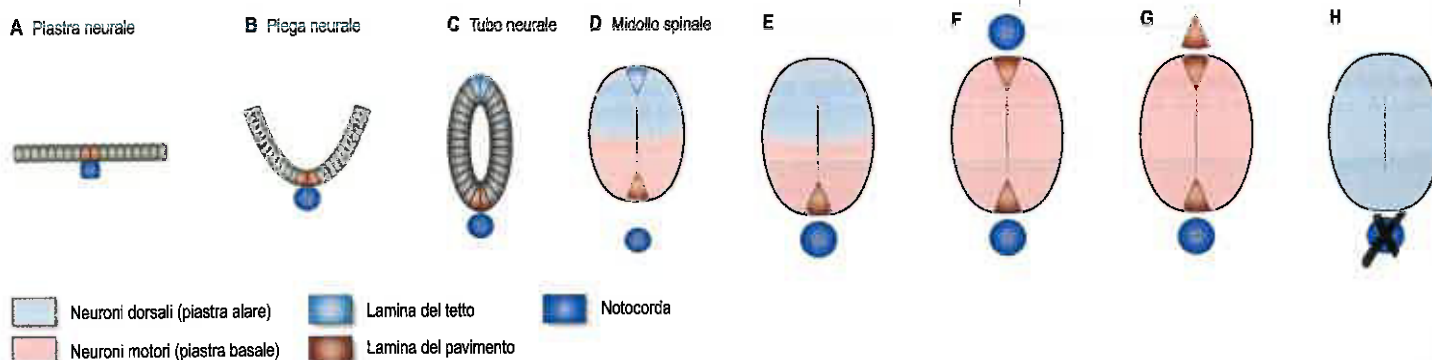


Fig. 9.7 A-D. Stadi di sviluppo successivi del tubo neurale e del midollo spinale. A. La piastra neurale è costituita da cellule epiteliali. Le cellule localizzate nella linea mediana della piastra neurale stringono un contatto diretto con la notocorda. Regioni più laterali della piastra neurale si sovrappongono al mesenchima parassiale (non mostrato). B. Durante la neurulazione, la piastra neurale si piega in corrispondenza della relativa linea mediana, elevando i propri margini laterali, che divengono le pieghe neurali. In questa fase, la linea mediana della piastra neurale e la notocorda sono ancora in contatto. C. Il tubo neurale si forma all'atto di fusione delle punte dorsali delle pieghe neurali. Le cellule site nella regione della fusione costituiscono la piastra del tetto, gruppo specializzato di cellule poste in corrispondenza della linea mediana dorsale. D. Le cellule localizzate sulla linea mediana ventrale del tubo neurale permangono in prossimità della notocorda e si differenziano nella piastra del pavimento. Dopo la chiusura del tubo neurale, prosegue la proliferazione delle cellule neuroepiteliali fino alla differenziazione in classi definite di neuroni all'interno di varie posizioni dorsoventrali nel midollo spinale. Ad esempio, il relé sensitivo, le classi commissurali e altre classi dei neuroni dorsali si differenziano in contiguità della piastra del tetto, mentre i motoneuroni si differenziano ventralmente in prossimità della piastra del pavimento che, in questa fase, non stringe più rapporto con la notocorda. E-H. Riepilogo dei risultati emersi da esperimenti effettuati su embrioni di pollo, nell'ambito dei quali è stato praticato un innesto di notocorda o piastra del pavimento in corrispondenza della linea mediana dorsale del tubo neurale oppure la notocorda è stata asportata prima della chiusura del tubo neurale. E. Condizione normale: i motoneuroni sono localizzati ventralmente, mentre i neuroni del relé sensitivo sono posti dorsalmente. F. Gli innesti dorsali di una notocorda esitano nell'induzione di una piastra del pavimento nella linea mediana dorsale e di motoneuroni dorsali ectopici. G. Gli innesti dorsali di una piastra del pavimento inducono la formazione di una nuova piastra nella linea mediana dorsale e di motoneuroni dorsali ectopici. H. L'asportazione della notocorda determina l'eliminazione della piastra del pavimento e dei motoneuroni nonché nell'espressione di tipi cellulari dorsali nella regione ventrale del midollo spinale.

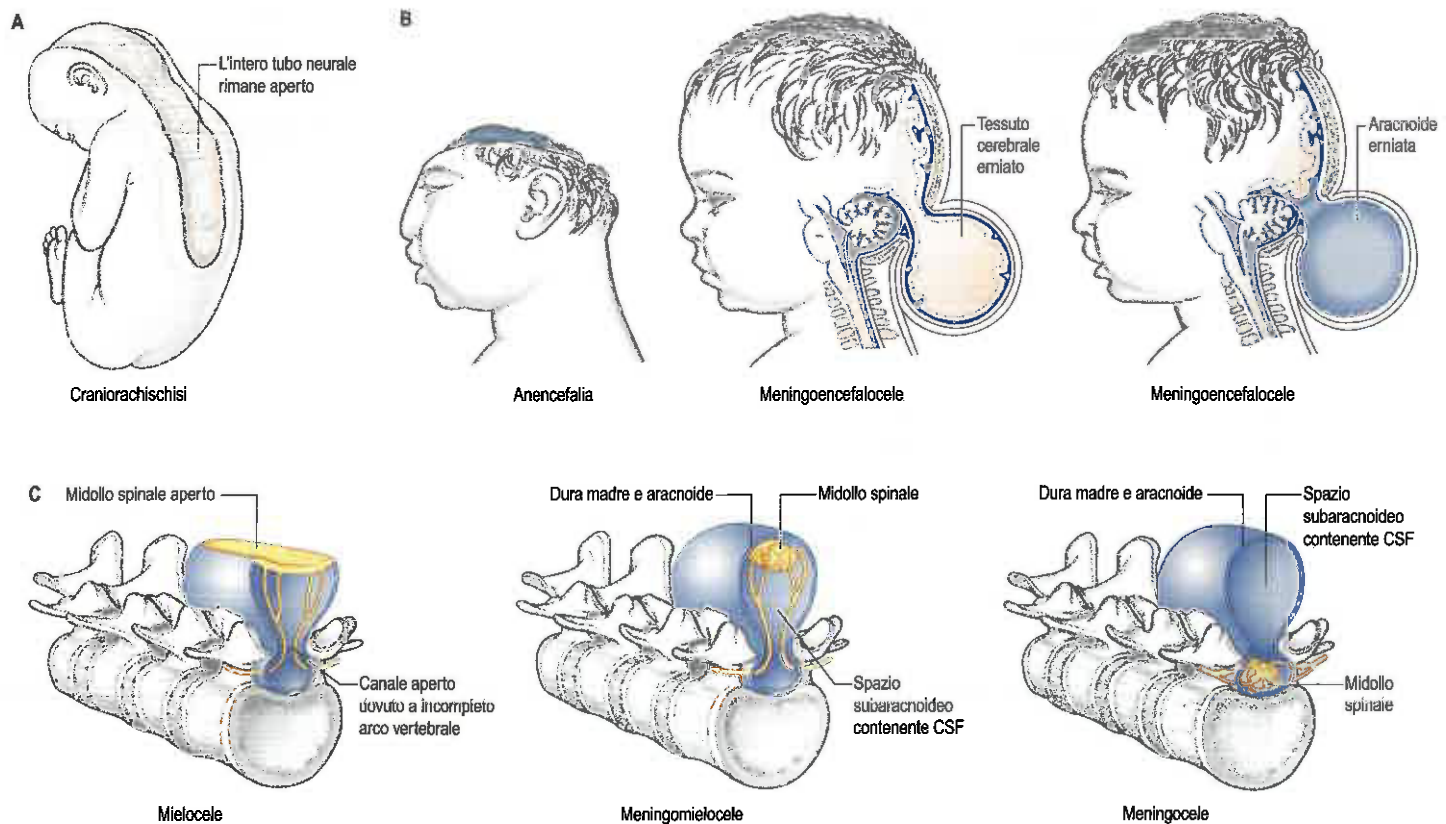


Fig. 9.8 Difetti causati dalla mancata formazione del tubo neurale. **A.** Assenza totale di neurulazione. **B.** Mancata neurulazione rostrale. **C.** Mancata neurulazione caudale. Abbreviazione: CSF, liquor cefalorachidiano.

ti da entrambi i processi. I placodi non neurogenici appaiati si invaginano per formare le vescicole della lente sotto l'influenza induttiva della vescicole ottiche (Cap. 32).

Le pieghe neurali adiacenti confluiscono sulla linea mediana rostrale fino alla membrana buccofaringea. Questa piega neurale rostrale non genera una cresta neurale ma dà origine al placode ipofisario, ossia alla futura tasca di Rathke, che rimane all'interno della superficie ectodermica direttamente rostrale alla membrana buccofaringea. La piega neurale rostrale dà inoltre origine ai placodi olfattivi, che rimangono placodi pari situati lateralmente, e all'epitelio della cavità nasale (si veda Fig. 9.10).

Ancora più caudalmente, è possibile identificare analoghi placodi neurogenici suddivisi in tre categorie; nello specifico: placodi epibranchiali, otici e trigeminali (Fig. 9.12). I placodi epibranchiali appaiono sulla superficie ectodermica in posizione immediatamente dorsale all'area in cui ha luogo la formazione della schisi faringea (branchiale). Il primo placode epibranchiale è localizzato a livello del primo solco faringeo e fornisce cellule al ganglio (genicolato) distale del nervo faciale, mentre il secondo e terzo placode epibranchiale contribuiscono rispettivamente alle cellule del ganglio distale del nervo glossofaringeo (petroso) e del nervo vago (nodoso). Questi placodi si ispessiscono e le cellule cominciano a staccarsi dal loro epitelio appena dopo che la tasca faringea ha preso contatto con l'ectoderma sovrastante. Contemporaneamente, le cellule della cresta neurale raggiungono e oltrepassano queste estensioni laterali della faringe. I neuroni migrano dai placodi epibranchiali internamente ai siti di formazione del ganglio, dove mostrano i segni della precoce differenziazione in neuroni, compresa la formazione di neuriti.

I placodi otici, localizzati lateralmente al mielencefalo, si invaginano per formare vescicole otiche dalle quali si sviluppa il labirinto membranoso dell'orecchio. I neuroni dei gangli del nervo vestibolococleare originano dai neuroni che emergono dal margine ventromediale del calice otico, evento in seguito al quale possono essere distinti nel ganglio acustico e vestibolare (Cap. 31).

I placodi profondi e trigeminali maxillomandibolari, che nell'uomo si fondono per formare una singola entità, giacciono rostralmente ai placodi otici, lungo la giunzione mesencefalorombencefalica. I poten-

ziali neuroblasti migrano da foci sparsi sulla superficie ectodermica laterale e ventrolaterale fino al mesencefalo caudale e al metencefalo, per fornire un contributo alle porzioni distali dei gangli di Gasser.

GHIANDOLA PITUITARIA (IPOFISI CEREBRALE)

L'ipofisi cerebrale è costituita dall'adenopofisi e dalla neuroipofisi (Cap. 15). Prima della neurulazione le popolazioni cellulari che danno origine a queste due parti della ghiandola pituitaria si trovano vicine l'una all'altra, comprese tra la porzione rostrale del pavimento della placca neurale e la contigua piega neurale della linea mediana. Mentre la neurulazione procede, la futura neuroipofisi rimane all'interno del pavimento del prosencefalo. Le cellule della futura adenopofisi sono disposte sulla superficie ectodermica, dove formano il placode ipofisario, in stretta apposizione con il sovrastante prosencefalo e aderente a esso.

La porzione più rostrale della placca neurale, che formerà l'ipotalamo, si trova in contatto rostralmente con la futura adenopofisi nel bordo neurale rostrale e caudalmente con la neuroipofisi nel pavimento della placca neurale (si veda Fig. 9.10). Dopo la neurulazione, le cellule del bordo neurale rostrale rimangono sulla superficie ectodermica e formano il placode ipofisario, in stretta apposizione con il sovrastante prosencefalo e aderente a esso.

Successivamente, il mesenchima della cresta neurale si sposta tra il prosencefalo e la superficie ectodermica con l'esclusione della regione del placode. La proliferazione del mesenchima periplacodale prima della rottura della membrana buccofaringea implica che il placode formi il tetto e le pareti di una depressione sacciforme. Questo recesso ipofisario (tasca di Rathke; Figg. 9.13 e 9.14) costituisce il rudimento dell'adenopofisi. Esso decorre in immediata direzione ventrale rispetto al margine dorsale della membrana buccofaringea, estendendosi al davanti della punta rostrale della notocorda e mantenendo contatto con la superficie del prosencefalo, che diverrà l'ipotalamo. È costretto dalla continua proliferazione del mesenchima circostante a formare una vescicola chiusa, ma rimane, per un certo tempo, connesso all'ectoderma dello stomodeo da una solida corda di cellule, che possono essere rintracciate lungo il margine posteriore del setto nasale. Masse di cellule epiteliali si formano principalmente

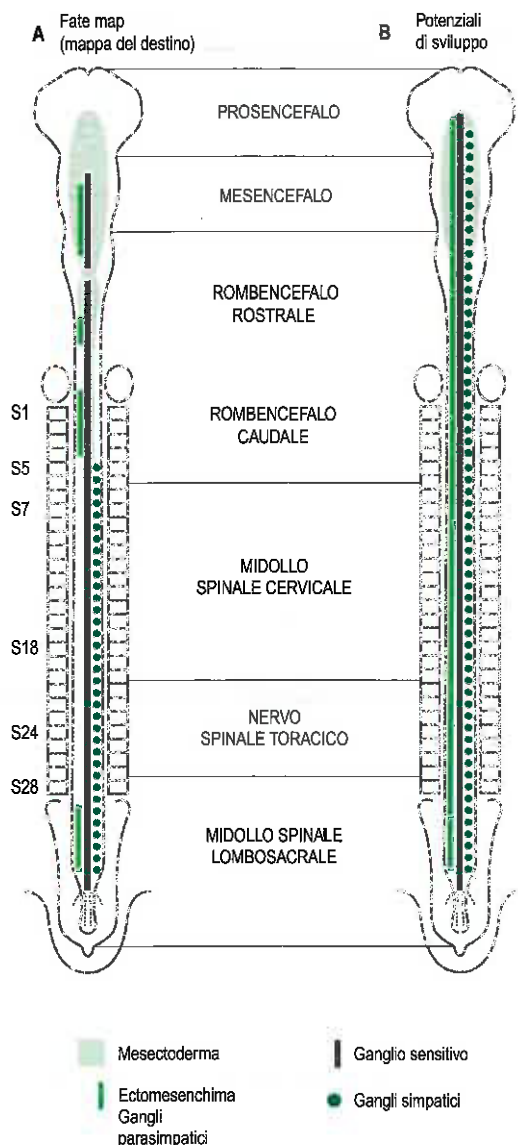


Fig. 9.9 A. Fate map (mappa del destino) lungo la cresta neurale del presumtivo territori che antecedono l'ectomesenchima, i gangli sensitivi, parasimpatici e simpatici e il mesenchima derivante dalla cresta neurale nel corso del normale sviluppo. B. Potenziali di sviluppo per gli stessi tipi di cellule. Se le cellule della cresta neurale originanti da qualsiasi livello dell'asse neurale sono impiantate nei siti corretti di un embrione host, possono dare luogo a ogni tipo di cellula che forma i vari tipi di gangli del sistema nervoso periferico. Questo non vale per il mesenchima di derivazione della cresta neurale, i cui precursori sono confinati all'area cefalica della cresta fino al livello del somite 5. Abbreviazione: S, somite.

da ciascun lato e sulla parete ventrale della vescicola. Lo sviluppo dell'adenopofisi prosegue con l'accrescimento interno dello stroma mesenchimale. La differenziazione delle cellule epiteliali in cellule staminali e in tre tipi di cellule differenziate si dice compaia durante i primi mesi dello sviluppo fetale. È stato suggerito che tipi differenti di cellule originino in successione e che possano derivare in varia proporzione da parti differenti del recesso ipofisario. Un canale craniofaringeo, che talvolta decorre dalla parte rostrale della fossa ipofisaria dello sfenoide alla parte esterna del cranio, pare definisca la posizione originaria del recesso ipofisario. Tracce dell'estremità del recesso stomodeale sono in genere presenti alla giunzione del setto nasale con il palato. Altri ritengono che lo stesso canale craniofaringeo sia una formazione secondaria determinata dalla crescita di vasi sanguigni piuttosto distinta dal peduncolo dell'adenopofisi.

Un piccolo diverticolo endodermico, denominato tasca di Seessel, proietta verso l'encefalo dal limite craniale dell'intestino primordiale, immediatamente caudale alla membrana buccofaringea. In alcuni marsupiali questa tasca forma parte dell'ipofisi, mentre nell'uomo non è ben definita e scompare completamente.

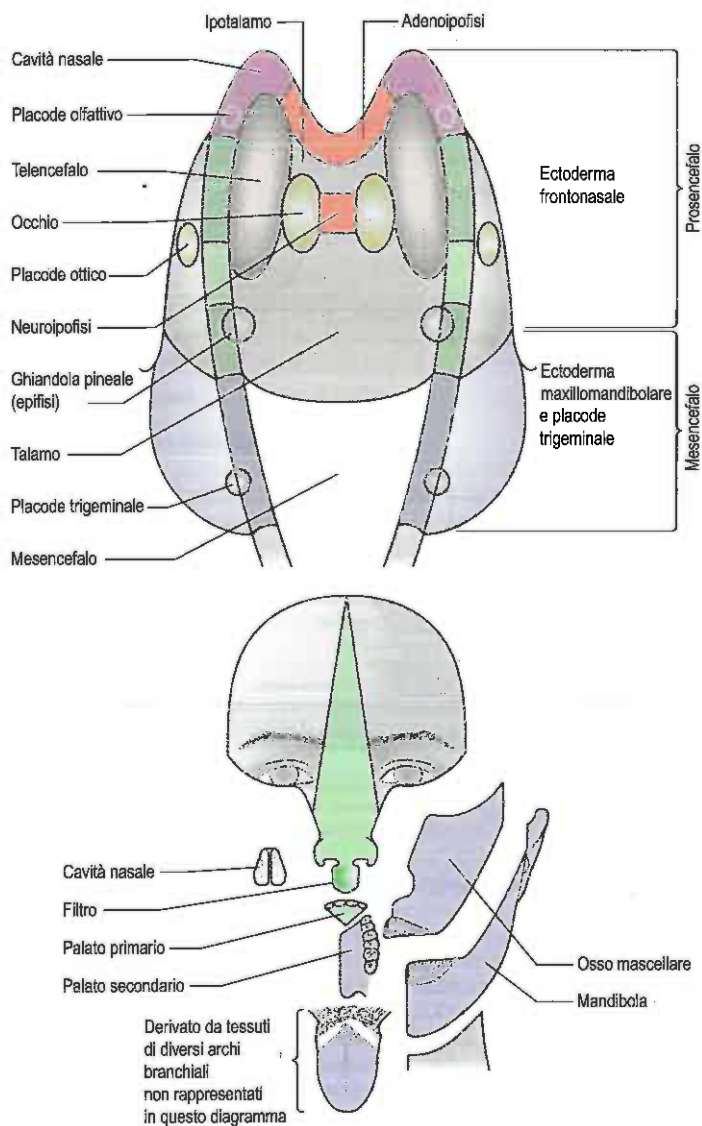


Fig. 9.10 Fate map (mappa del destino) della regione rostrale del primordio neurale, così come stabilito dal sistema del chimera quaglia-pollo. A. I vari territori che antecedono la regione cerebrale rostrale sono indicati sulla placca neurale e sulla plica neurale di un'embrione di 1-3 somiti. B. I risultati ottenuti nell'embrione aviario sono stati estrapolati nella testa umana. Ad esempio, l'area della plica neurale colorata di verde in (A) precede l'epitelio di naso, filtro e palato primario.

Un diverticolo cavo in posizione caudale ma allo stesso tempo in contatto con il recesso adenopofisario si prolunga verso lo stomodeo dal pavimento della placca neurale caudale all'ipotalamo (si veda Fig. 9.14B); questa regione di sviluppo neurale è la neuroipofisi. Essa forma un sacco infundibolare, le cui pareti si accrescono in spessore fino a che la cavità in essa contenuta viene obliterata a eccezione della parte superiore, dove permane come recesso infundibolare del terzo ventricolo. La neuroipofisi viene rivestita dall'adenopofisi, che si estende dorsalmente su ciascun lato. L'adenopofisi emana dalla sua parete ventrale due processi che si accrescono lungo l'infundibolo e si fondono a circondarlo, prendendo contatto con il *tuber cinereum* e andando a formare la porzione tubolare dell'ipofisi. La cavità originale della tasca di Rathke rimane dapprima come una fenditura e successivamente come vescicole sparse, e può essere facilmente identificata nelle sezioni sagittali della ghiandola matura. La parete dorsale della tasca di Rathke rimane sottile e si fonde con la parte adiacente della neuroipofisi come parte intermedia.

Alla nascita, l'ipofisi è circa un sesto del peso della ghiandola adulta; si accresce fino a costituire circa la metà del peso della ghiandola adulta a 7 anni e raggiunge il peso adulto durante la pubertà. Per tutta la vita postnatale, la ghiandola si presenta più grande nelle femmine, sia per dimensioni sia in termini di peso.

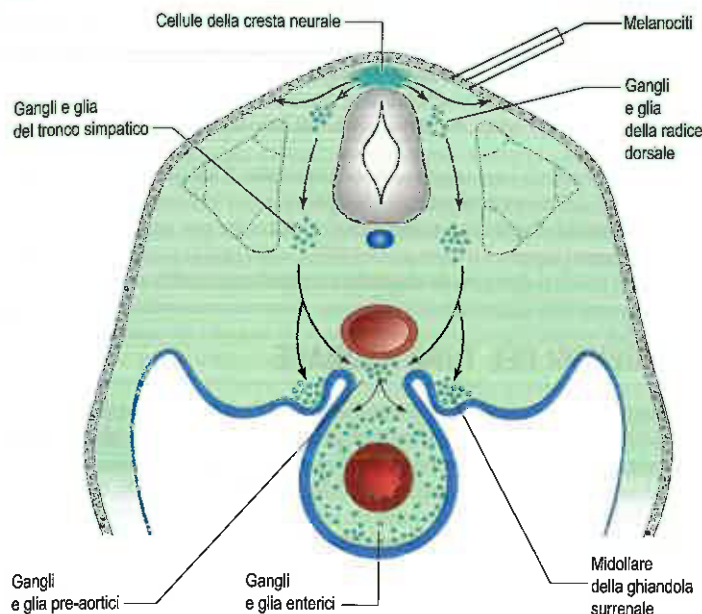


Fig. 9.11 Vie di migrazione intraprese dalle cellule della cresta neurale nel tronco.

NEUROGLIA

Le cellule gliali che supportano i neuroni nel SNC e nel SNP derivano da tre linee di origine, rappresentate da neuroectoderma, cresta neurale e mesenchima angioblastico. Nel SNP, le cellule della cresta neurale producono cellule di Schwann e cellule di supporto simili ad astrociti nel sistema nervoso enterico. Il mesenchima angioblastico dà origine a diversi tipi di cellule ematiche, inclusi i monociti circolanti che nello sviluppo successivo si infiltrano nell'encefalo come cellule microgliali (Cap. 3).

Nel SNC, le cellule della zona proliferante ventricolare generano astrociti e oligodendrociti. Dopo la fase proliferativa, le rimanenti cellule presenti sulla superficie ventricolare si differenziano in cellule ependimali, specializzate in molte regioni del sistema ventricolare come organi circumventricolari. I geni della polarità cellulare planare (PCP) sono coinvolti nella differenziazione delle cellule ependimali in un epitelio ciliato (Tissir e Goffinet 2010). La via di segnalazione della PCP regola la posizione dei corpi basali ciliari. La presenza di difetti nella polarità dei corpi basali comporta una disorganizzazione nel battito delle ciglia e un disturbo di direzione del flusso del liquor cefalorachidiano (Wallingford 2010), che può originare difetti nella migrazione neuronale al progredire dello sviluppo (Sawamoto et al. 2006).

La zona ventricolare che riveste il canale centrale primitivo del midollo spinale e le cavità dell'encefalo dà origine a neuroni e a cellule gliali (si vedano Figg. 9.4 e 9.5). Le cellule radiali sono cellule gliali specializzate con processi radiali che si estendono sia verso l'esterno a formare la membrana limitante esterna in profondità fino alla pia madre, sia verso l'interno a formare la membrana limitante interna intorno alla cavità centrale. Questi processi possono fornire percorsi guida di contatto per la migrazione cellulare sia di neuroni sia di glioblasti. Una struttura secondaria di cellule gliali radiali che si forma nelle fasi tardive dello sviluppo del cervelletto e della circonvoluzione dentata serve per la migrazione dei neuroni (originati nei centri germinali secondari) verso le loro sedi definitive adulte. Le cellule gliali radiali perdono infine le loro connessioni esterne e interne con le membrane limitanti, a eccezione di quelle persistenti nella retina come cellule di Müller, nel cervelletto come cellule gliali di Bergmann e nell'ipotalamo come taniciti. Possono differenziarsi in neuroni e astrociti e ricoprire parzialmente i corpi cellulari dei neuroni che si sviluppano nello stesso ambito (fra contatti sinaptici presunti) o, in modo analogo, avvolgere le superfici intersinaptiche dei loro neuriti. I processi gliali possono espandersi intorno ai capillari intraneurali come pedicelli perivascolari. Altri glioblasti mantengono un rapporto (o formano nuo-

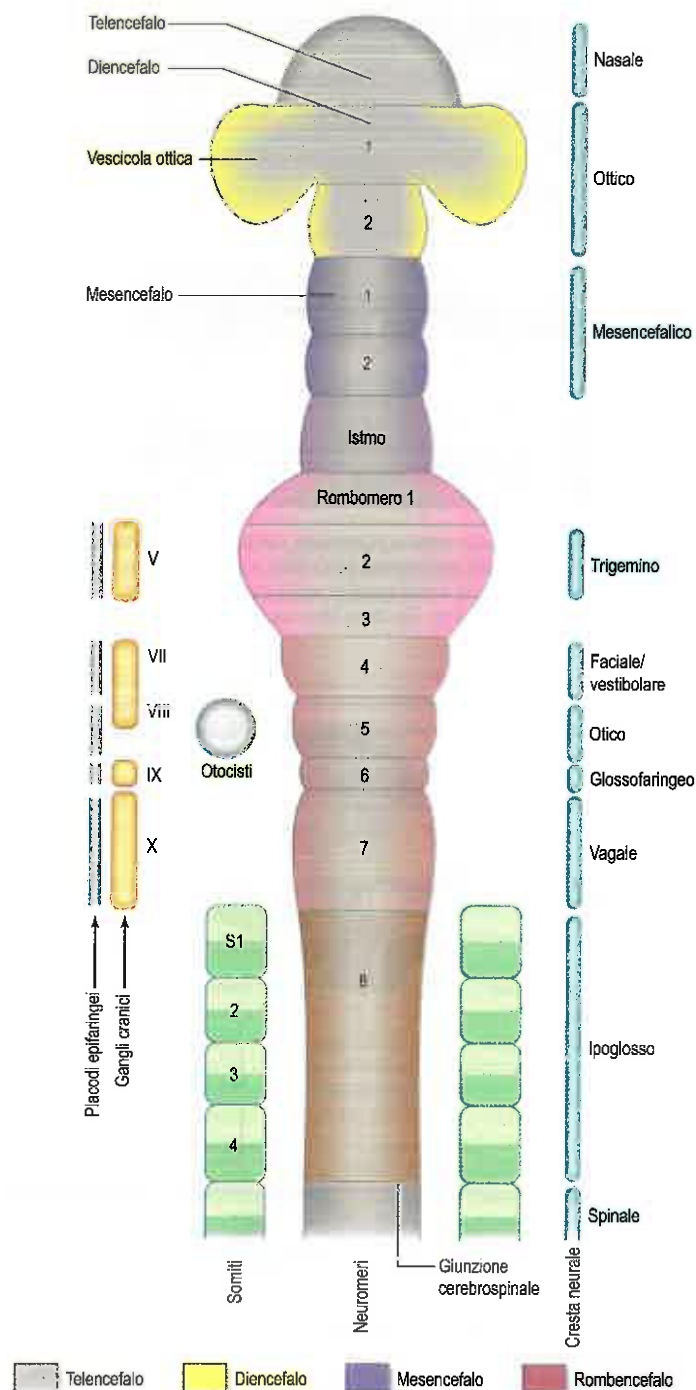


Fig. 9.12 Schema di embrione umano allo stadio 13 (4 mm, 32 somiti), appiattito al fine di eliminare le flessure cerebrali. A sinistra sono visibili i gangli sensitivi cranici e l'otocisti, derivati dai placodi epibranchiali. I livelli di origine della cresta neurale che contribuiscono alla formazione dei gangli sensitivi cranici e delle popolazioni mesenchimali nella regione encefalica sono indicati a destra. Tale organizzazione può presentare varianti in altre specie. (Per gentile concessione del Prof. R O'Rahilly e del Dr. F Müller.)

ve espansioni) con la pia madre, lo strato più interno delle meningi, come pedicelli piali. I glioblasti rivestono inoltre il canale centrale e le cavità dell'encefalo come cellule ependimali generiche o specializzate, ma perdono le loro connessioni periferiche. In alcuni contesti, come ad esempio nella fessura mediana (anteriore) del midollo spinale, le cellule ependimali mantengono le loro connessioni sia con le membrane interne sia con quelle esterne. Le cellule gliali funzionano come satelliti perineuronali e forniscono canali cellulari che mettono in collegamento il liquor cefalorachidiano extracerebrale e intraventricolare, il letto vascolare cerebrale, le fessure intercellulari del neuropilo e il citoplasma di tutte le varietà di cellule neurali.

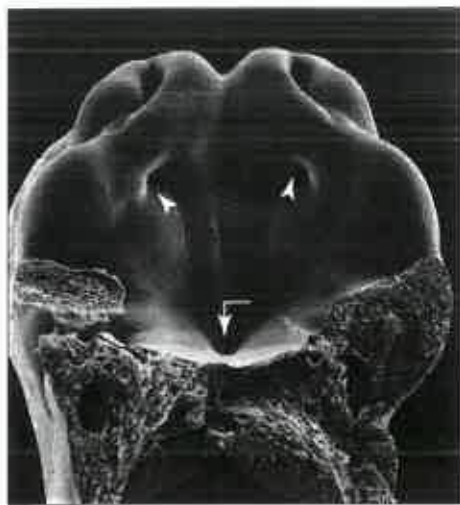


Fig. 9.13 Micrografia elettronica a scansione del tetto della faringe che evidenzia l'invaginazione dell'ectoderma placodale a formare l'adenoipofisi (tasca di Rathke, freccia) e le membrane coanali (teste di freccia). (Fotografia di P Collins; printed by S Cox, Electron Microscopy Unit, Southampton General Hospital.)

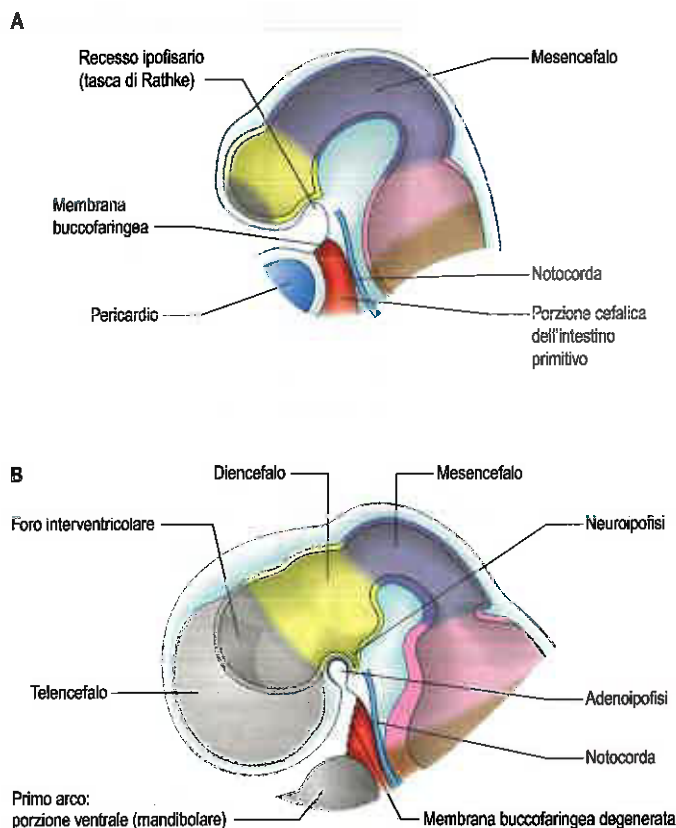


Fig. 9.14 A,B. Sezioni sagittali dell'encefalo di embrioni allo stadio di sviluppo iniziale in cui è visibile l'ipofisi primordiale.

La microglia nel SNC appare dopo che quest'ultimo è stato colonizzato dai vasi sanguigni e lo invade in maniera cospicua da certe specifiche regioni, da cui le cellule microgliali si diffondono in quelle che sono state suggestivamente chiamate "fontane di microglia", per estendersi in profondità tra gli elementi neurali (Cap. 3).

MECCANISMI DI SVILUPPO NEURALE

I meccanismi sottostanti lo sviluppo del sistema nervoso sono in corso di studio sperimentale da oltre un secolo e, se da una parte molto è stato scoperto, dall'altra la risposta a numerose domande di base rimane

ancora poco chiara. I progressi significativi compiuti nell'ambito della conoscenza dei meccanismi sottostanti la regolazione del comportamento delle popolazioni neurali primitive si basano sulla ricerca svolta su embrioni di anfibio, pollame, topi e pesce, mediante l'impiego di una combinazione di tecniche genetiche, embriologiche, biochimiche e molecolari.

Il SNC possiede una struttura fondamentale di strati e di cellule, derivanti tutti da un neuroepitelio pluripotente. Lo sviluppo dei neuroni produce assoni che attraversano lunghe distanze per raggiungere i rispettivi organi target. All'interno del SNC, essi formano miriadi di connessioni con altri neuroni in risposta a segnali nascosti localmente.

ISTOGENESI DEL TUBO NEURALE

La parete del tubo neurale primitivo è costituita da una zona ventricolare interna (talvolta chiamata matrice germinale) confinante con il lume centrale. Essa contiene le parti nucleate delle cellule neuroepiteliali pseudostratificate e colonnari, e cellule rotonde in fase di mitosi. La zona ventricolare primitiva contiene anche una popolazione di cellule gliali radiali i cui processi sono diretti dalla superficie ventricolare alla superficie piaie, formando così la limitante gliale interna ed esterna (membrana limitante gliale). Con il progredire dello sviluppo, l'epitelio pseudostratificato primitivo prolifera e si delinea uno strato più esterno, la zona marginale, priva di nuclei ma contenente i processi citoplasmatici esterni delle cellule. Successivamente si forma uno strato mediano mantellare (zona intermedia), non appena i neuroni formati di recente migrano in direzione centrifuga dalla zona ventricolare (si veda Fig. 9.5).

La maggior parte delle cellule del SNC è prodotta nella zona proliferativa adiacente al futuro sistema ventricolare e in alcune regioni quest'area rappresenta l'unica zona mitotica attiva. Secondo la teoria monofiletica della neurogenesi, si presume che essa produca tutti i tipi di cellule. L'epitelio neurale primitivo, inclusa la zona mitotica ventricolare posta in profondità, risulta costituito da una popolazione omogenea di cellule pluripotenti il cui aspetto variabile riflette le differenti fasi del ciclo proliferativo. Si ritiene che la zona ventricolare sia popolata da un singolo tipo basilare di cellula progenitrice e che sia caratterizzata da tre fasi. Le cellule mostrano un "movimento ascensionale" nelle diverse fasi del ciclo mitotico completo, avvicinandosi progressivamente e poi allontanandosi dalla membrana limitante interna, che corrisponde alla regione apicale delle cellule gliali radiali (Fig. 9.15). La duplicazione del DNA avviene mentre le cellule sono allungate e i loro nuclei si avvicinano alla superficie piaie; esse iniziano poi un periodo di riposo premitotico durante il quale le cellule si accorciano e i loro nuclei tornano verso la superficie ventricolare. Le cellule, a questo punto, di forma rotondeggiante, sono vicine alla membrana limitante interna e intraprendono la mitosi. Quindi si allungano e i loro nuclei si

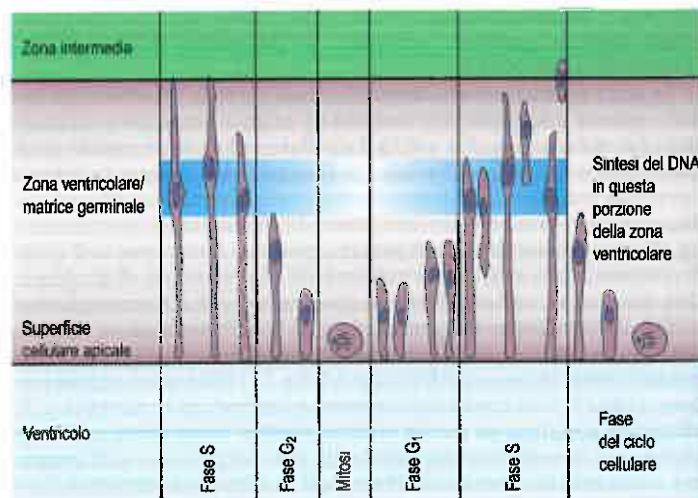


Fig. 9.15 Ciclo cellulare nella zona ventricolare del tubo neurale in corso di sviluppo. I nuclei delle cellule staminali in proliferazione evidenziano un processo di migrazione intercinetica. (Da Journal of Comparative Neurology 120: 37-42, S Fujita, 1963. Wiley-Liss, con autorizzazione.)

spostano verso il bordo esterno durante il periodo di riposo postmitotico, dopo il quale la sintesi del DNA ricomincia nuovamente e il ciclo si ripete. Le cellule così formate possono poi andare incontro a un altro ciclo proliferativo oppure migrare verso l'esterno (cioè radialmente) e differenziarsi in neuroni allorché si avvicinano allo strato adiacente ed entrano in esso. Questa differenziazione può avere inizio in concomitanza con il passaggio delle cellule all'esterno durante il periodo di riposo postmitotico. Il ciclo proliferativo continua con la produzione di cloni di neuroni e glioblasti. Questa sequenza di eventi è stata chiamata migrazione nucleare intercinetica, che infine va a spegnersi. Nel corso dell'ultima divisione vengono prodotte due cellule sorelle postmitotiche che si differenziano sulla superficie ventricolare dell'ependima.

La progenie di alcune di queste divisioni si allontana dalla zona ventricolare per formare una zona intermedia di neuroni. Il midollo spinale primitivo e gran parte del tronco encefalico mostrano solo questi tre strati principali, cioè le zone ventricolare, intermedia e marginale. Nel telencefalo, tuttavia, la zona di proliferazione cellulare si estende più profondamente della zona ventricolare in cui si osserva il movimento di ascensione della migrazione intercinetica, e compare tra gli strati ventricolare e intermedia una zona subventricolare (si veda Fig. 9.15). Qui le cellule continuano a moltiplicarsi per fornire ulteriori generazioni di neuroni e glia che successivamente migrano nelle zone intermedie e marginali. Una popolazione di cellule originanti dalla divisione asimmetrica delle cellule staminali in coincidenza della zona ventricolare si dispone nella zona subventricolare, dove si divide simmetricamente. Queste cellule sono dette cellule progenitrici neurali intermedie o progenitrici basali, a evidenziare il fatto che non sono più adese alla superficie (ventricolare) apicale. Esse trasferiscono il proprio nucleo in una sede abventricolare per intraprendere mitosi. Le cellule sono Tbr2-positive e pare migrino in linea tangenziale anziché radiale nella corteccia in via di sviluppo (Miyata et al. 2010, Sessa et al. 2010, Fietz e Huttner 2011).

In alcune regioni del sistema nervoso (ad es. nella corteccia cerebellare) alcune cellule progenitrici mitotiche subventricolari migrano attraverso l'intera parete neurale a formare una popolazione subpiaiale e stabiliscono una nuova zona di divisione e differenziazione cellulare. Molte cellule formatesi in questo sito rimangono in posizione subpiaiale, mentre altre ritornano verso il ventricolo attraverso il tessuto nervoso in fase di sviluppo, per concludere la loro migrazione in vari sedi definitive dove si differenziano in neuroni o cellule macrogliali. Negli emisferi cerebrali, una zona definita lamina corticale si forma all'esterno della zona intermedia a opera delle cellule che migrano radialmente dalla zona ventricolare. Le cellule di origine recente migrano verso gli strati più esterni della lamina corticale, in maniera tale che le cellule originate e migrate in precedenza sono sottostanti a quelle che migrano in un momento successivo. Nell'encefalo anteriore si evidenzia un ulteriore strato transitorio profondamente alla lamina corticale primitiva nel prosencefalo.

LINEE CELLULARI E CRESCITA DEL SISTEMA NERVOSO

I neuroni derivano da tre sorgenti embrionali: i neuroni del SNC originano dalla placca e dal tubo neurale pluripotenti, mentre i neuroni gangliari originano dalla cresta neurale e dai placodi ectodermici. La placca neurale fornisce inoltre cellule ependimali e macrogliali. Le cellule periferiche di Schwann e le cellule cromaffini originano dalla cresta neurale. Le origini e le linee cellulari nel sistema nervoso sono state determinate sperimentalmente attraverso l'uso dell'autoradiografia, della microiniezione o della marcatura retrovirale delle cellule progenitrici, nonché in colture cellulari.

Durante lo sviluppo, i neuroni si formano prima delle cellule gliali. La tempistica degli eventi differisce nelle varie parti del SNC e tra le diverse specie. Nei mammiferi la maggior parte dei neuroni si forma prima della nascita, tuttavia si verifica un certo grado di neurogenesi postnatale, ad esempio nel caso delle piccole cellule granulari del cervelletto, del bulbo olfattivo e dell'ippocampo e nei neuroni della corteccia cerebrale. La gliogenesi continua dopo la nascita in sede periventricolare e in altre sedi. Classi di neuroni diverse si sviluppano in epoche specifiche. Grandi neuroni come i neuroni di proiezione tendono a differenziarsi prima dei piccoli neuroni dei circuiti locali. La loro successiva migrazione, tuttavia, sembra essere indipendente dai tempi della loro

formazione iniziale. I neuroni possono migrare per lunghi tratti attraverso popolazioni di cellule in maturazione relativamente stabili per raggiungere la loro destinazione: le cellule granulari cerebellari, ad esempio, passano attraverso uno strato di cellule di Purkinje seguendo la direzione dalla superficie piaiale esterna alla loro posizione finale profonda. Più tardi, la forma finale delle loro proiezioni, il volume cellulare e, di fatto, la loro sopravvivenza dipendono dalla costituzione di schemi di connessione funzionale.

Inizialmente, i neuroni immaturi sono rotondi o fusiformi. Il loro citoplasma contiene un prominente apparato di Golgi, numerosi lisosomi, glicogeno e abbondanti ribosomi liberi. Con il procedere della maturazione, le cellule emettono sottili processi citoplasmatici contenenti neurofilamenti, microtubuli e altre strutture, compresi, in molti casi, dei centrioli alle loro basi, dove si formano i microtubuli. Internamente compaiono le cisterne del reticolo endoplasmatico e proliferano i ribosomi e i mitocondri, mentre il contenuto di glicogeno diminuisce progressivamente. Un prolungamento dà origine all'assone, altri formano l'albero dendritico. La crescita assonale, studiata in colture tissutali, può arrivare fino a 1 mm al giorno.

Una corretta connettività neuronale è il prodotto di una serie di eventi altamente regolati e programmati che comprendono l'attivazione dell'assone, la formazione e la navigazione del cono di crescita, la formazione e la potatura degli alberi dendritici e le sinapsi (Chiu et al. 2013).

Coni di crescita

Durante lo sviluppo, gli assoni in crescita dei neuroblasti si muovono con precisione su considerevoli distanze, spesso seguendo percorsi complessi per raggiungere i loro bersagli. Alla fine, tramite i loro specifici organi terminali, stabiliscono contatti funzionali con i loro organi finali appropriati (giunzioni neuromuscolari, terminazioni secretomotorie, corpuscoli sensitivi o sinapsi con altri neuroni). Ramón y Cajal (1890) fu il primo a descrivere le porzioni terminali allungate di crescita degli assoni, chiamandole coni di crescita. Tali porzioni terminali sono sempre attive, di forma variabile ed estendono e ritirano di continuo minuscole protuberanze, filopodi e lamellipodi che paiono "esplorare" l'ambiente locale alla ricerca di una superficie adeguata sulla quale estendersi. Questa incessante attività di tastazione dipende dall'organizzazione e dalla dinamica di filamenti di actina che riempiono il margine di guida del cono di crescita (dominio periferico [P]) ed è regolata dalle proteine leganti l'actina che controllano tutti gli aspetti dell'aggregazione, della turnazione e delle interazioni del filamento con altri filamenti e componenti citoplasmatici e la produzione di forze meccaniche. I ligandi adesivi e i segnali guida estrinseci legano i recettori dei coni di crescita al rispettivo sottostrato e scatenano attività di segnalazione che coinvolgono le Rho GTPasi, chinasi, fosfatasi, nucleotidi ciclici e flussi di Ca^{2+} . L'adesione al sottostrato risulta importante ai fini del consolidamento (stabilizzazione) transitorio del cono di crescita, dell'elaborazione del citoscheletro assonale nella direzione di crescita e della trasduzione delle forze meccaniche in trazione, per attirare l'assone verso il rispettivo successivo target (Gomez e Letourneau 2014). In seguito al consolidamento del cono di crescita, riprende il modello comportamentale di esplorazione, analogo al comportamento sul margine guida delle cellule migratorie come i fibroblasti e i neutrofili.

Il meccanismo di guida dell'assone prevede un'azione coordinata di quattro tipi di segnali: a corto raggio, locali e a lungo raggio, emanabili, ciascuno dei quali può essere positivo (permissivo o attrattivo) o negativo (inibitorio o repellente); i meccanismi possono contemplare un'attrazione di contatto o chemioattrazione, repulsione di contatto o chemiorepulsione. I mutamenti che hanno luogo nel proteoma locale consentono ai coni di crescita di rispondere celermente a tali segnali mediante allungamento, rotazione o collasso. Assoni diversi possono rispondere al medesimo segnale in maniera diversa, in funzione della distribuzione dei recettori o dei componenti delle vie di trasduzione del segnale di interesse presenti sulla propria superficie. Gli assoni si estendono quando i coni di crescita incontrano un sottostrato fisico, permissivo, contenente segnali a breve raggio quali adeguati componenti di matrice extracellulare, fosfatasi transmembrana e caderine; la repulsione assonale richiede segnali negativi che inibiscono la progressione del segnale repulsivo. I segnali a lungo raggio si diffondono da target distanti a gradienti di fattori specifici, inducendo i neuroni a ruotare i propri assoni o verso la fonte di un segnale attrattivo o lontano da

un segnale repulsivo. A mano a mano che specifiche popolazioni di conici di crescita seguono gradienti spaziali di segnali guida, si delineano proiezioni topografiche, come la via retinotettale (Kalil et al. 2011).

Numerose famiglie di molecole di segnalazione sono noti segnali guida istruttivi. Il gruppo canonico di origine di netrine, semaforine, slit ed efrine è stato oggi ampliato con l'aggiunta di membri provenienti da tre famiglie di morfogeni (proteina morfogenetica dell'osso [BMP], famiglie Hedgehog e Wnt) e una serie di fattori di crescita (fattore di crescita degli epatociti [HGF], fattori di crescita dei fibroblasti [FGF] e fattore neurotrofico derivato dalle cellule gliali [GDNF]) per sottogruppi di assoni motori, neurotrofine (fattore neurotrofico di derivazione encefalica [BDNF] e neurotrofina 3 [NT3]) per gli assoni sensitivi, le neureguline per gli assoni talamocorticali e il fattore di crescita endoteliale vascolare A (VEGFA) per gli assoni commessurali (Kolodkin e Tessier-Lavigne 2013).

Alberi dendritici e sinaptogenesi

Una volta giunti alla loro area di terminazione generale, i conici di crescita generano terminazioni e sinapsi. Si generano alberi dendritici di estensione successivamente formati da retrazione e potatura dei dendriti. Dei meccanismi di segnalazione sottostanti questi processi abbiamo una scarsa conoscenza: la segnalazione centrosomale di CaMKII β è stata proposta come meccanismo che restringe l'elaborazione dendritica favorendo la potatura dendritica (Puram et al. 2011). La forma definitiva degli alberi dendritici è condizionata da distribuzioni di connessioni afferenti e dalla rispettiva attività ed è necessaria ai fini della formazione esatta dei circuiti neuronali. La presenza di difetti nella conformazione dendritica è stata chiamata in causa nella patologia di ritardi mentali e disturbi dello spettro autistico.

La stabilizzazione dipendente dall'attività, associata alla selettiva eliminazione di sinapsi in surplus, è un meccanismo fondamentale ai fini della generazione della diversità nella connettività neuronale. La densità della spina dendritica in età infantile è superiore ai valori adulti di 2-3 volte e diminuisce a partire dall'età puberale. Tuttavia, la sovrapproduzione e la successiva potatura delle sinapsi supernumerarie proseguono fin nella terza decade di vita prima di stabilizzarsi (Pettanek et al. 2011, Kolb et al. 2013). Una volta costituiti, gli alberi dendritici appaiono notevolmente stabili e una deafferentazione parziale interessa unicamente le spine dendritiche.

Neurotrofine

Se i neuroni perdono tutte le connessioni afferenti o sono totalmente privati di impulsi sensitivi, si produce una condizione di atrofia a carico di gran parte dell'albero dendritico e persino dell'intero soma. Tra regioni diverse del sistema nervoso si osservano differenze quantitative nella risposta a tale degenerazione anterograda transneurale. Effetti simili si verificano nella degenerazione retrograda transneurale. Per la loro sopravvivenza, pertanto, i neuroni sono dipendenti da strutture periferiche. La perdita di muscoli o di terminazioni di nervi sensitivi, ad esempio nello sviluppo dell'arto, determinerà una riduzione del numero dei motoneuroni e dei neuroni sensitivi. Fattori specifici prodotti da questi organi bersaglio, come le neurotrofine, necessari per la sopravvivenza di molti tipi neuronali durante lo sviluppo precoce e per la crescita dei loro assoni e dei dendriti, nonché responsabili di promuovere la sintesi di neurotrasmettitori ed enzimi, sono convogliati nelle terminazioni nervose e ricondotti nei corpi cellulari dei neuroni.

Le neurotrofine appartengono a diverse famiglie di molecole correlate sia dal punto di vista strutturale sia a livello funzionale, fra le quali la superfamiglia del fattore di crescita nervoso (NGF) e la famiglia GDNF (Cirulli e Alleva 2009, Park e Poo 2013, West et al. 2014). La superfamiglia del NGF comprende il BDNF, NT-3 e NT-4/5, che esercitano i rispettivi effetti di sopravvivenza in maniera selettiva su specifici sottogruppi di neuroni. NGF è specifico per le cellule dei gangli sensitivi dalla cresta neurale, per i neuroni simpatici postgangliari e per i neuroni colinergici dell'encefalo anteriore basale. Il BDNF promuove la sopravvivenza delle cellule gangliari della retina, dei motoneuroni e dei neuroni derivati da alcuni placodi, come quelli del ganglio nodoso, non responsivi al NGF. NT-3 produce effetti sui motoneuroni, sui neuroni propriocettivi degli arti e sui neuroni sensitivi derivati sia dai placodi sia dalla cresta neurale. Altri fattori di crescita che influenzano la

crescita e la sopravvivenza delle cellule neurali includono i FGF e il fattore di crescita ciliare (CNTF), nessuno dei quali è collegato in sequenza alla famiglia NGF. I membri della famiglia NGF supportano la sopravvivenza dei neuroni embrionali di molte regioni del SNC. Il CNTF può controllare la proliferazione e la differenziazione delle cellule simpatetiche gangliari e degli astrociti.

Ciascuna delle neurotrofine si lega specificatamente a determinati recettori sulla membrana cellulare. Il recettore detto p75^{NTR} si lega a tutte le neurotrofine con affinità analoga. Al contrario, i membri della famiglia del recettore tirosin chinasi (Trk) si legano con una più alta affinità e mostrano preferenze di legame per particolari neurotrofine. Per la funzione di p75^{NTR}, tuttavia, sembra essere necessaria la presenza di un recettore Trk.

Il tessuto nervoso influenza il metabolismo dei suoi tessuti bersaglio. Durante lo sviluppo, la mancata connessione di un nervo al suo muscolo conduce alla degenerazione di entrambe le strutture. Se l'innervazione delle fibre lente (rosse) o rapide (bianche) del muscolo scheletrico viene scambiata, i muscoli modificano la struttura e le proprietà per riflettere la nuova innervazione, a dimostrazione del fatto che il nervo a determinare il tipo di muscolo e non viceversa. La concomitante segnalazione anterograda da parte di un neurone ai rispettivi tessuti target e segnalazione retrograda dai tessuti target allo stesso neurone implica interazioni istruttive; esse hanno luogo nel corso dello sviluppo, in fase postnatale e nella vita adulta (Harris 2008, da Silva e Wang 2011).

INDUZIONE E MODELLAMENTO DELL'ENCEFALO E DEL MIDOLLO SPINALE

La generazione del tessuto nervoso necessita di un segnale induttivo dal sottostante cordomesoderma (notocorda), denominato "organizzatore". Nel 1924 Spemann e Mangold rilevarono in embrioni intatti di anfibio la presenza di un organizzatore responsabile di indurre le cellule ectodermiche a formare tessuto nervoso, fattore in assenza del quale tali cellule formavano tessuti epidermici; tale osservazione ha portato alla scoperta dell'induzione neurale. Esperimenti effettuati successivamente rivelarono che le cellule ectodermiche, se dissociate, davano origine a tessuto nervoso. Il paradosso fu risolto con la scoperta che un segnale inibitorio, attenuato in presenza di cellule dissociate, impedisce al tessuto ectodermico intatto di diventare neuronale. Numerose linee di evidenza attualmente indicano che questo segnale inibitorio è mediato da membri di una famiglia di proteine secrete, le BMP. Queste molecole sono rinvenute nel tessuto ectodermico durante lo sviluppo precoce e il loro effetto inibitorio è antagonizzato da numerosi induttori neurali presenti all'interno dell'organizzatore, nello specifico noggina, cordina e follistatina. Ciascuno di questi fattori è in grado di bloccare il segnale BMP, in alcuni casi impedendogli di legarsi ai suoi recettori.

Lo schema regionale del sistema nervoso è indotto prima e durante la chiusura del tubo neurale. La configurazione nel dominio ventro-dorsale è imposto sulla placca/tubo neurale da segnali esterni (notocorda), mentre quello longitudinale è basato su domini di espressione locale. Le prime nozioni circa i modelli regionali ritenevano che tale regionalizzazione all'interno delle popolazioni mesenchimali che trasmettono segnali induttivi all'ectoderma imponesse un mosaico simile di valori posizionali della sovrastante placca neurale. Il trapianto del mesenchima caudale al di sotto della placca neurale negli anfibii, ad esempio, induce il midollo spinale, mentre il mesenchima rostrale induce l'encefalo, come desunto dalla morfologia delle vescicole neuroepiteliali. Tuttavia, studi successivi hanno indicato uno scenario più complesso, nel quale gli innesti dell'organizzatore da embrioni in fase precoce inducono principalmente strutture della testa, mentre innesti nelle fasi tardive inducono principalmente strutture del tronco. Dati molecolari successivi portano a proporre un modello nel quale fattori neurali inducenti rilasciati dall'organizzatore, come la noggina, la cordina e la follistatina, "neuralizzano" l'ectoderma e promuovono un'identità neurale principalmente rostrale. Segnali secreti successivamente agiscono poi per rendere caudale questo tessuto neurale rostrale, costruendo un'intera serie ordinata di principi assiali lungo il tubo neurale. L'acido retinoico, i FGF e le proteine WNT secrete presenti nel mesenchima parassiale e successivamente nelle parti che ne derivano, i somiti, sono stati candidati per questi successivi segnali caudalizzanti.

ti. Tale combinazione di segnali non sembra essere sufficiente a produrre le strutture più rostrali dell'encefalo anteriore basale. Altre proteine secrete localizzate nella parte più rostrale delle popolazioni assiali in ingresso più primitive dell'endoderma e del mesenchima sono in grado di indurre anche marcatori responsabili dell'identità dell'encefalo anteriore basale a partire da cellule ectodermiche (Withington et al. 2001).

Mentre il tubo neurale si accresce e si modifica nella forma, una serie di meccanismi affina il grossolano schema rostrocaudale imposto durante la neurulazione. Le molecole che si diffondono dai tessuti adiacenti al tubo neurale, quali ad esempio i somiti, possiedono influenze di rimodellamento. Il tubo neurale è dotato di una serie di centri di segnalazione intrinseci, come la piega tra l'encefalo intermedio e quello posteriore, deputati alla produzione di molecole diffusibili capaci di influenzare lo sviluppo tissutale a distanza. In questo modo, fattori estrinseci e intrinseci provvedono a suddividere il tubo neurale in una serie di domini piuttosto ampi, sui quali possono poi agire influenze locali. I domini sono distinti in funzione dell'espressione dei fattori trascrizionali specifici, che in molti casi sono stati correlati in modo causale allo sviluppo di particolari regioni. Esempi di tali geni sono la famiglia *Hox*, espressa nel midollo spinale e nell'encefalo posteriore, e le famiglie *Dlx*, *Emx* e *Otx*, espresse in molte regioni dell'encefalo anteriore. Tutti questi sono geni di controllo dello sviluppo collocati all'inizio della gerarchia e in grado di iniziare cascate di espressioni di altri geni per creare un modello a grana fine della differenziazione cellulare. Contrariamente alle suddette molecole secrete, questi geni codificano per le proteine localizzate nel nucleo cellulare, che possono così agire sul DNA per indurre o reprimere l'espressione di ulteriori geni.

Segmentazione del tubo neurale

Il tubo neurale primitivo è visibilmente diviso in segmenti, denominati neuromeri, da pieghe trasverse poco profonde che si estendono perpendicolarmente al suo asse longitudinale. I neuromeri primari possono essere identificati allo stadio 9, e allo stadio 14 è possibile rilevare 16 neuromeri secondari. La loro presenza spicca nel rombencefalo, dove sono detti rombomeri, unità fondamentali della formazione strutturale (Tümpel et al. 2009). In prossimità delle pieghe dei rombomeri si individuano i domini di espressione dei geni per il controllo dello sviluppo; esperimenti su singole cellule marcate hanno rivelato come le cellule all'interno dei rombomeri formino popolazioni segregate non miste (Fig. 9.16). La cresta neurale mostra inoltre una segmentazione intrinseca nel rombencefalo ed è segregata in flussi al suo punto di origine nel tubo neurale dorsale. Questo può rappresentare un meccanismo attraverso il quale la specificazione morfogenetica delle cellule della cresta neurale premigratoria viene convogliata agli archi faringei. Queste unità segmentate, sebbene perdano la loro prominente morfologica durante il successivo sviluppo, rappresentano il modello base di questa parte del neurasse, creando una serie di unità semiautonome al cui interno si possono sviluppare varianti locali del modello. Rimangono ancora da esplorare le conseguenze della segmentazione precoce su eventi successivi nello sviluppo, come la formazione di nuclei neuronali definitivi all'interno del tronco encefalico o delle proiezioni assoniche periferiche.

Altre regioni cerebrali non sono segmentate esattamente allo stesso modo dell'encefalo posteriore. Tuttavia, le pieghe morfologiche, i domini della restrizione cellulare e del rimescolamento cellulare e le regioni dell'espressione genica che circondano le regioni apicali delle pieghe si ritrovano nel diencefalo e nel telencefalo. È perciò probabile che la compartimentazione dei gruppi cellulari con alcune, se non tutte, le caratteristiche dei rombomeri giochi un ruolo importante nella formazione di varie regioni cerebrali.

L'importanza della segmentazione intrinseca nell'encefalo posteriore è sottolineata dall'assenza di una palese segmentazione del mesenchima parassiale adiacente. Non vi sono prove certe di segmentazione nel midollo spinale. La segmentazione della cresta neurale, dei motoneuroni e, dunque, dei nervi spinali dipende invece dalla segmentazione dei somiti vicini. Sia la migrazione delle cellule della cresta neurale sia lo sviluppo dei motoneuroni hanno luogo esclusivamente nello sclerotomo rostrale (e non in quello caudale) di ciascun somite, facendo sì che i nuclei della radice dorsale si formino solo a intervalli. Lo sclerotomo caudale possiede proprietà inibitorie che dissuadono le cel-

lule della cresta neurale e i motoneuroni dall'entrare. Questo denota il principio generale per cui il sistema nervoso è strettamente collegato, in termini di morfogenesi, con la "periferia", ossia con le circostanti strutture non nervose, e ciascuna di queste dipende dalle altre per una maturazione strutturale e funzionale efficace.

Geni come quelli delle famiglie *Hox* e *Pax*, che codificano per fattori di trascrizione, mostrano interessanti modelli di espressione all'interno del sistema nervoso. Geni del gruppo *Hox-b*, ad esempio, sono espressi nel tubo neurale caudale e fino ai limiti definiti dell'encefalo posteriore coincidenti con le curvature dei rombomeri. L'ordine posizionale di questi geni all'interno di un gruppo sul cromosoma (5'-3') è lo stesso che definisce i limiti da caudali a rostrali dell'espressione di geni consecutivi. Questo modello caratteristico è sorprendentemente simile nei pesci, nelle rane, negli uccelli e nei mammiferi. I geni *Hox* svolgono un ruolo nel modellare non solo lo schema del tubo neurale ma anche quello di molte regioni della testa, coerentemente con la loro espressione nelle cellule della cresta neurale, e all'interno degli archi faringei. Il non funzionamento del gene *Hox a-3* nei topi mima la sindrome di Di-George, una patologia umana caratterizzata dall'assenza (o quasi assenza) del timo, delle ghiandole paratiroidi e tiroide, dall'ipofonia delle pareti delle arterie derivate dagli archi aortici e dalle conseguenti malformazioni cardiache conotruncali. All'interno del tubo neurale alcuni geni *Pax* sono espressi in differenti domini dorsoventrali: *Pax-3* è espresso nella lamina alare, compresa la cresta neurale, mentre *Pax-6* è espresso nella lamina intermedia. Il gene *Pax-3* ha la stessa localizzazione cromosomica della mutazione murina *Splotch* e del locus affetto della sindrome umana di Waardenburg, entrambe caratterizzate da alterazioni della cresta neurale con disturbi della pigmentazione e difetti occasionali del tubo neurale. Sia i geni *Hox* sia quelli *Pax* presentano modelli di espressione definiti che riguardano gli assi rostrocaudale e dorsoventrale del tubo neurale, in linea con i ruoli nel determinismo della posizione (in riferimento ai modelli di espressione di questi geni, si veda Krumlauf et al. 1993).

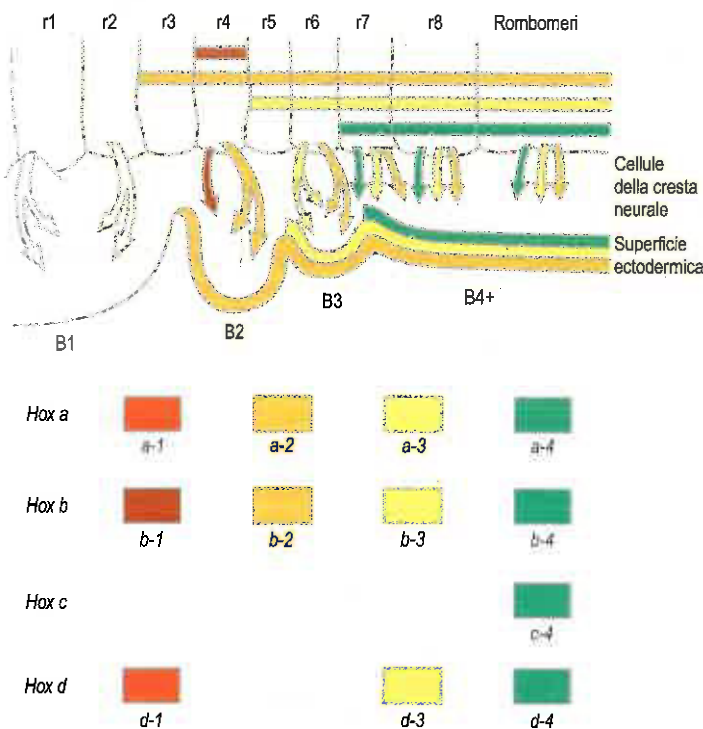


Fig. 9.16 Domini di espressione di geni *Hox* nell'area branchiorombomerica in embrione di topo in E9.5. Le frecce indicano le cellule della cresta neurale in corso di migrazione dal rombencefalo e dal mesencefalo. Le cellule che migrano dal rombencefalo sono in ombra a indicare i geni *Hox* che esprimono. La stessa combinazione di geni *Hox* è espressa nei rombomeri e nell'ectoderma superficiale degli archi faringei ai livelli rostrocaudali corrispondenti. I quattro gruppi di *Hox* sono illustrati in basso. (Da Annual Review of Cell and Developmental Biology, Volume 8, 1992, da Annual Reviews www.annualreviews.org, con autorizzazione.)

Mentre i valori relativi alle posizioni cranio-caudali sono probabilmente conferiti al neuroepitelio allo stadio della placca neurale o allo stadio primitivo del tubo neurale, i valori posizionali dorsoventrali si possono fissare successivamente. Lo sviluppo dell'asse dorsoventrale è notevolmente influenzato dalla presenza della sottostante notocorda. La notocorda induce la linea mediana ventrale del tubo neurale, la lamina del pavimento. Questa regione specializzata è costituita da una striscia di cellule non neurali con specifiche proprietà di adesione e funzionali. La notocorda e la lamina del pavimento, insieme, contribuiscono a indurre la differenziazione delle colonne motrici. La differenziazione dei motoneuroni avviene precocemente, definendo le basi per l'idea di un'onda di differenziazione diretta anteroposteriormente. Il complesso notocorda/lamina del pavimento può inoltre essere responsabile della distribuzione dei valori dei tipi cellulari maggiormente dorsali all'interno del tubo (si veda Fig. 9.7). Il dominio dorsale dell'espressione di *Pax-3*, ad esempio, si estende più ventralmente negli embrioni privati sperimentalmente della notocorda e della lamina del pavimento, mentre l'innesto di una notocorda aggiuntiva adiacente al tubo neurale dorsale porta alla repressione dell'espressione di *Pax-3*.

SISTEMA NERVOSO PERIFERICO

NERVI SOMATICI

Nervi spinali

Ciascun nervo spinale è connesso al midollo spinale tramite una radice ventrale e una radice dorsale (Fig. 9.17). Le fibre delle radici ventrali emergono dai corpi cellulari nelle porzioni anteriori e laterali della zona intermedia, passano attraverso la zona marginale sovrastante e si estendono alla membrana limitante esterna. Alcuni entrano nei miotomi dei somiti, altri penetrano nei somiti, raggiungendo la somatopleura adiacente; in entrambi i siti, formano in ultima analisi gli efferenti α , β e γ . A determinati livelli, essi sono accompagnati dagli assoni emergenti dei neuroblasti pregangliari simpatici (segmenti T1-L2) o neuroblasti pregangliari parasimpatici (S2-S4).

Le fibre delle radici dorsali si estendono dai corpi cellulari dei gangli delle radici dorsali (DRG) al midollo spinale e oltre, fino alla periferia. Le cellule della cresta neurale sono prodotte in maniera continua per tutta la lunghezza del midollo spinale, ma le cellule gangliogeniche migrano solo nella parte rostrale di ciascuno sclerotomo somitico, dove si condensano e proliferano per formare una serie bilaterale di gangli spinali primordiali di forma ovale (gangli delle radici dorsali) (si veda Fig. 9.11). I fattori negativi nello sclerotomo caudale dissuadono la cresta neurale dall'entrare. Lo sclerotomo rostrale genera un effetto mitogeno sulle cellule della cresta che si stabiliscono al suo interno. Dalla regione ventrale di ciascun ganglio una piccola parte si separa per formare le cellule simpaticocromaffini, mentre le restanti diventano un

ganglio spinale definitivo (ganglio della radice dorsale). I gangli spinali sono disposti simmetricamente ai due lati del tubo neurale e, fatta eccezione per la regione caudale, sono in numero pari ai somiti. Le cellule dei gangli, come le cellule della zona intermedia del tubo neurale primitivo, sono precursori sia gliali sia neuronali. I precursori gliali si sviluppano in cellule satelliti (che si applicano strettamente ai corpi cellulari delle cellule nervose gangliari), in cellule di Schwann e, forse, in altre cellule. I neuroblasti, dapprima rotondi od ovali, diventano in breve tempo fusiformi e le loro estremità si allungano gradualmente nei processi centrali e periferici. I processi centrali crescono nel tubo neurale come le fibre delle radici dei nervi dorsali, mentre i processi periferici crescono ventrolateralmente per frammischarsi alle fibre della radice ventrale e formare così un nervo spinale misto. Con il procedere dello sviluppo, la forma originaria bipolare delle cellule dei gangli spinali si modifica e i due processi si avvicinano fino a emergere da un unico stelo per formare la caratteristica morfologia di un neurone unipolare. La forma bipolare è mantenuta nel ganglio del nervo vestibolocolare. Per dettagli relativi ai tempi di maturazione dei nervi spinali, si veda Ashwell e Waite (2012).

Nervi cranici

I nervi cranici possono contenere fibre motorie o sensitive, o entrambi i tipi di fibre. Con l'eccezione dei nervi olfattivo e ottico, i nervi cranici si sviluppano per certi aspetti in maniera analoga alle componenti dei nervi spinali. I corpi cellulari dei neuroblasti motori originano all'interno del neuroepitelio, mentre quelli dei neuroblasti sensitivi derivano dalla cresta neurale con l'aggiunta nella testa di contributi provenienti dai placodi ectodermici (Fig. 9.18).

Le fibre motorie dei nervi cranici che proiettano al muscolo striato sono gli assoni delle cellule originanti dalla lamina basale dell'encefalo intermedio e dell'encefalo posteriore. La distinzione funzionale e morfologica tra i neuroni all'interno di questi vari nervi è basata sul tipo di muscolo innervato. Nel tronco, le radici motorie dei nervi spinali emergono tutte dal midollo spinale vicino alla linea mediana ventrale per innervare i muscoli derivanti dai somiti.

Nella testa, le efferenze motorie sono confinate tradizionalmente in due percorsi (si vedano Figg. 9.3B e 9.18). I neuroni degli efferenti somatici generali emergono ventralmente in maniera analoga a quelli del midollo spinale. I nervi oculomotore, trocleare, abducente e ipoglosso corrono pertanto in parallelo all'organizzazione dei motoneuroni somatici nel midollo spinale. La seconda componente motoria, efferente speciale branchiale, è costituita dal nervo accessorio e dalle parti motorie dei nervi trigemino, faciale, glossofaringeo e vago che innervano gli archi faringei (branchiali). Questi nervi possiedono tutti dei punti di emergenza nervosa posizionati più dorsalmente rispetto a quelli del sistema motorio somatico.

I nervi cranici contengono inoltre neuroni efferenti viscerali generali (parasimpatici pregangliari) che decorrono nei nervi oculomotore, faciale, glossofaringeo e vago e lasciano l'encefalo posteriore attraverso

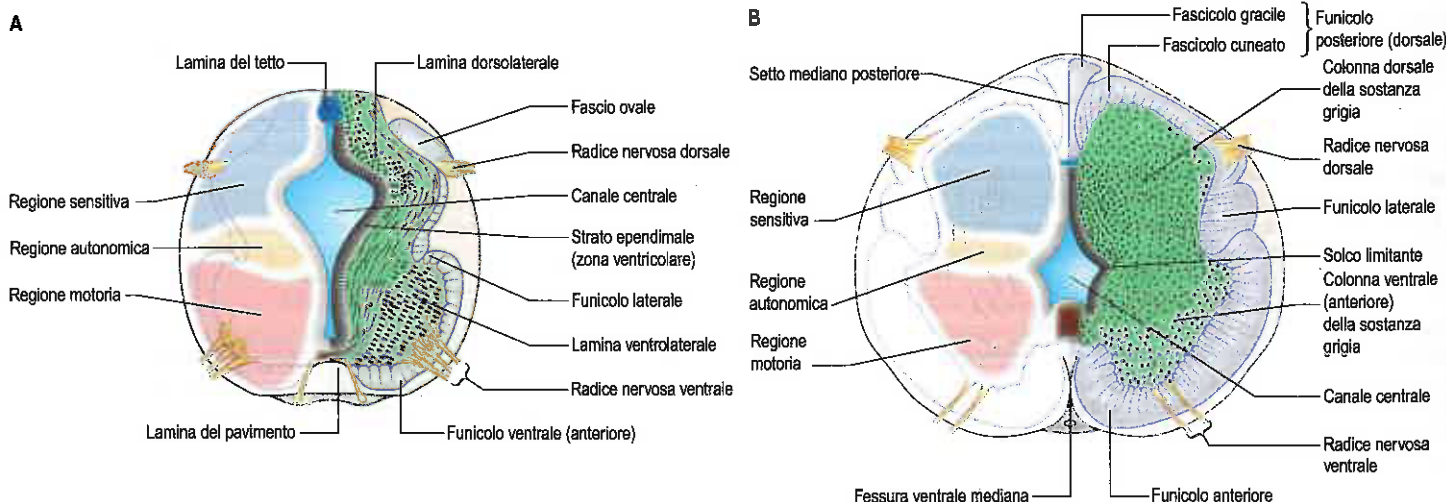


Fig. 9.17 Midollo spinale in corso di sviluppo di embrioni umani. Sezioni trasversali. A. Circa 6 settimane. B. Circa 3 mesi.

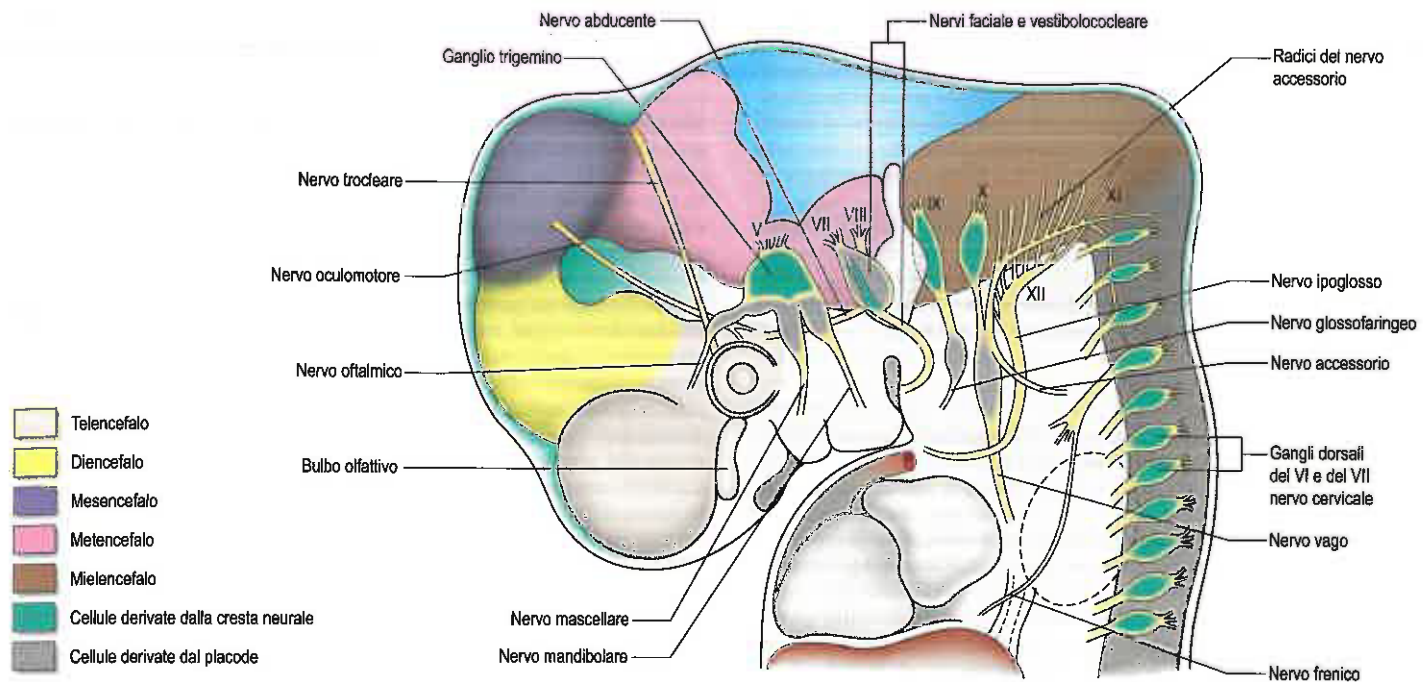


Fig. 9.18 Nervi encefalici e cranici di embrione umano, lunghezza 10,2 mm. Si noti la derivazione dei gangli associati ai nervi trigemino, faciale, vestibolocleare, glossofaringeo, vago e accessorio.

gli stessi punti di emergenza delle fibre efferenti branchiali. Tutte e tre le categorie di motoneuroni originano probabilmente dalla stessa regione della lamina basale, adiacente alla lamina del pavimento. La disposizione definitiva dei nuclei riflette la differente migrazione dei corpi cellulari dei neuroni. Non è noto se tutti questi tipi cellulari condividano un precursore comune all'interno del rombencefalo; tuttavia, nel midollo spinale i neuroni motori somatici e autonomi pregangliari sono correlati linearmente.

Questi tipi di motoneuroni sono stati definiti a seconda dei tipi di muscolo o di struttura che innervano. I nervi efferenti somatici generali innervano il muscolo striato derivante dai somiti craniali (occipitali) e dal mesenchima precordale. Le cellule miogeniche del margine ventrolaterale della lamina epiteliale dei somiti occipitali danno origine ai muscoli intrinseci della lingua, mentre il mesenchima precordale dà origine ai muscoli oculari estrinseci. I nervi efferenti speciali branchiali innervano la muscolatura striata che si sviluppa all'interno degli archi faringei (branchiali) derivanti dal mesenchima paracordale tra i somiti occipitali e il mesenchima precordale. Tutta la muscolatura volontaria della testa trae origine dal mesenchima assiale (precordale) o parassiale, che determina la distinzione tra l'innervazione efferente somatica e quella efferente branchiale, piuttosto artificiale. Tuttavia, la natura chiaramente speciale della muscolatura degli archi, il suo modellamento a opera delle cellule della cresta neurale, la sua innervazione particolarmente ricca per l'attività sia riflessa sia volontaria e le differenti origini dalla lamina basale dei nervi efferenti branchiali rispetto ai nervi efferenti somatici fanno sì che tra i due permanga una certa distinzione.

I neuroni efferenti viscerali generali (pregangliari parasimpatici) innervano le ghiandole della testa, i visceri toracici e addominali e lo sfintere pupillare e ciliare.

I gangli cranici sensitivi derivano in parte dalla cresta neurale e in parte da cellule dei placodi ectodermici (si vedano Figg. 9.12 e 9.18).

Generalmente, i neuroni posti distalmente all'encefalo derivano dai placodi, mentre quelli prossimali derivano dalla cresta neurale (si veda Fig. 9.18). Le cellule di supporto di tutti i gangli sensitivi originano dalla cresta neurale. Il ganglio sensitivo più rostrale, quello di Gasser, contiene sia i neuroni derivati dalla cresta neurale sia quelli derivati dai placodi, deputati alla mediazione delle funzioni afferenti somatiche generali. Ciò vale anche per i nervi cranici più caudali (il faciale, il glossofaringeo e il vago), ma le due popolazioni formano gangli distinti nel caso di ciascun nervo. La serie prossimale di gangli deriva dalla cresta neurale (e forma il ganglio prossimale del nervo faciale, il ganglio superiore del nervo glossofaringeo e il ganglio giugolare del nervo vago), mentre la serie distale deriva dalle cellule placodali (e forma il ganglio genicolato

del nervo faciale, il ganglio petroso del nervo glossofaringeo e il ganglio nodoso del nervo vago). Questi gangli contengono neuroni responsabili della mediazione delle funzioni afferenti somatiche e viscerali generali e speciali. Il ganglio vestibolare contiene sia cellule originanti nella cresta sia cellule placodali e il ganglio acustico contiene solo neuroni placodali; gli assoni derivanti da queste cellule sono gli afferenti somatici speciali, tutti i quali confluiscono nel nervo vestibolocleare.

I neuroni e le cellule di supporto dei gangli cranici autonomi nella testa e nel tronco originano dalle cellule della cresta neurale. La regione occipitale della cresta neurale, caudale al ganglio del nervo vago, è collegata ai "gangli" dei nervi accessorio e ipoglosso. Le cellule del ganglio rudimentale nell'embrione umano possono comparire lungo il nervo ipoglosso, ma successivamente regrediscono. Le cellule del ganglio si trovano sulla radice spinale in fase di sviluppo del nervo accessorio e si ritiene che persistano nell'adulto. I processi centrali delle cellule di questi vari gangli, laddove persistano, penetrano nella lamina alare dell'encefalo posteriore. I loro processi periferici si uniscono alle componenti efferenti del nervo per distribuirsi ai vari tessuti innervati. Alcune fibre afferenti dai nervi faciale, glossofaringeo e vago si uniscono a formare un fascio ovale, il tratto solitario, sul margine laterale del miellencefalo. Questo fascio è l'omologo del fascio ovale del midollo spinale, ma nell'encefalo posteriore si fa sempre più profondo in conseguenza della crescita, del ripiegamento e della successiva fusione dei tessuti derivati dal labbro rombico sul margine esterno del fascio.

Per dettagli relativi allo sviluppo dei nuclei dei nervi sensitivi e cranici, si veda Ashwell e Mai (2012).

SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

I nervi autonomi, fatta eccezione per gli assoni motori pregangliari che originano dal SNC, si formano dalla cresta neurale. Ai fini della presente descrizione, il sistema nervoso autonomo comprende i neuroni simpatici e parasimpatici e le relative cellule gliali nei gangli periferici, i neuroni e le cellule gliali del sistema nervoso enterico, nonché le cellule cromaffini della midollare del surrene.

Nel tronco, durante la neurulazione, le cellule della cresta neurale migrano dall'epitelio neurale per andare a collocarsi transitoriamente sul tubo neurale fuso. Successivamente, le cellule della cresta migrano lateralmente e quindi ventralmente alle loro rispettive destinazioni (si veda Fig. 9.11). All'interno della testa le cellule della cresta neurale migrano prima della fusione neurale, producendo una vasta popolazione mesenchimale nonché i neuroni autonomi.

Le quattro principali regioni di distribuzione cellulare della cresta neurale al SNA sono la regione craniale, quella vagale, quella del tronco e quella lombosacrale. La cresta neurale craniale dà origine ai gangli cranici parasimpatici, mentre la cresta neurale vagale genera i gangli parasimpatici toracici. La cresta neurale del tronco dà origine ai gangli simpatici, principalmente ai gangli paravertebrali, e alle cellule della midollare del surrene, categoria alla quale ci si riferisce frequentemente come alla linea simpatosurrenale.

I neuroni del sistema nervoso enterico, stando alle descrizioni fornite, originano dalla cresta vagale, ossia dalla cresta neurale derivata dai livelli dei somiti 1-7, e dalla cresta sacrale, caudale al 28° somite. A tutti questi livelli le cellule della cresta si differenziano inoltre in cellule di supporto simili alla glia accanto ai neuroni (Fig. 9.19).

Gangli parasimpatici

Le cellule della cresta neurale migrano dalla regione del mesencefalo e del rombencefalo prima della chiusura del tubo neurale. In direzione rostrocaudale sono state rilevate tre popolazioni di cresta neurale: cresta neurale cranica, cresta neurale cardiaca e cresta neurale vagale. La migrazione della cresta neurale sacrale e la formazione dei gangli parasimpatici caudali finora non ha destato grande interesse sul piano della ricerca.

Le cellule della cresta neurale derivanti dal terzo caudale del mesencefalo e del mesencefalo rostrale migrano lungo o in prossimità del ramo oftalmico del nervo trigemino e danno origine al ganglio ciliare.

Anche le cellule che migrano dal nucleo del nervo oculomotore possono contribuire alla formazione del ganglio; lungo la via di questo nervo è sempre possibile dimostrare la presenza di qualche cellula sparsa nel corso della vita postnatale. Le cellule della cresta neurale del mielencefalo preotico danno origine al ganglio pterigopalatino, che può ricevere anche contributi dai gangli dei nervi trigemino e faciale. I gangli otico e sottomandibolare derivano anch'essi dalla cresta neurale mielencefalica e possono ricevere contributi rispettivamente dai nervi cranici glossofaringeo e faciale.

La cresta neurale localizzata nella regione tra il placode otico e il limite caudale del somite 3 è stata denominata cresta neurale cardiaca. Le cellule derivate da questi livelli migrano attraverso gli archi faringei 3, 4 e 6 dove forniscono, tra gli altri, un supporto per le arterie dell'arco aortico embrionale, cellule del setto aortopolmonare e il tronco arterioso. Alcune di queste cellule della cresta neurale si differenziano inoltre nel primordio neurale dei gangli parasimpatici del cuore. L'innervazione sensitiva del cuore proviene dal ganglio inferiore del nervo vago, che deriva dai placodi nodosi. Le cellule della cresta neurale che migrano dai livelli dei somiti 1-7 sono denominate collettivamente cresta neurale vagale e migrano nell'intestino insieme alla cresta neurale sacrale.

Gangli simpatici

Le cellule della cresta neurale migrano ventralmente all'interno dei segmenti corporei, penetrano nei somiti sottostanti e continuano nella regione dei futuri plessi paravertebrali e prevertebrali, dove formano la catena simpatica dei gangli e i gangli principali che circondano i rami viscerali ventrali dell'aorta addominale (si vedano Figg. 9.11 e 9.19). Le cellule della cresta neurale sono indotte a differenziarsi in neuroni simpatici dall'aorta dorsale attraverso le azioni delle molecole segnale Bmp-4 e Bmp-7. Il tronco simpatico è visibile nelle regioni cervicale inferiore e toracica entro la 4^a-5^a settimana, mentre le vie di efflusso dal tronco lombosacrale simpatico al nervo sciatico tra la 18^a e la 21^a settimana (Ashwell e Waite 2012).

Esiste un riconoscimento cellulare specifico per i neuroni postgangliari e i coni di crescita dei neuroni simpatici pregangliari. Questi si incontrano durante la crescita e ciò può essere importante nella guida verso le appropriate sedi definitive. La posizione dei neuroni postgangliari e l'emergenza dai midollo spinale dei neuroni pregangliari possono influenzare i tipi di connessione sinaptica formati e l'affinità per particolari neuroni postgangliari. Un neuroblasto postgangliare, quando è nella corretta sede, estende i propri assoni e dendriti e determina la sinaptogenesi. La primissima crescita assonale dal ganglio cervicale superiore ha luogo allo stadio 14 circa; sebbene l'assone sia il primo processo cellulare ad apparire, la posizione dei neuroni non sembra influenzare la comparsa dei processi cellulari.

L'ambiente locale gioca un ruolo fondamentale nel controllare l'appropriata differenziazione dei neuroni del possibile ganglio autonomo. L'identità dei fattori responsabili del successivo fenotipo adrenergico, colinergico o peptidergico non è ancora stata compresa; è stata avanzata la tesi secondo cui la fibronectina e i componenti della lamina basale avviino l'espressione fenotipica adrenergica a spese dei numeri dei melanociti. Le caratteristiche colinergiche sono acquisite in modo relativamente precoce e l'espressione del fenotipo appropriato può essere promossa da fattori di differenziazione colinergica e da fattori neurotrofici ciliari.

I neuropeptidi sono espressi dai neuroni autonomi in vitro e possono essere stimolati da vari fattori tessuto-specifici in neuroni simpatici e parasimpatici. Alcuni neuropeptidi sono espressi in misura maggiore durante i primi stadi della formazione del ganglio.

Sistema nervoso enterico

Il sistema nervoso enterico differisce dalle altre componenti del sistema nervoso autonomo in quanto è in grado di mediare l'attività riflessa indipendentemente dal controllo esercitato dall'encefalo e dal midollo spinale. Si ritiene che il numero dei neuroni che si sviluppano sia pari al numero dei neuroni del midollo spinale, mentre il numero delle fibre pregangliari che innervano l'intestino, e perciò modulano i neuroni enterici, è di molto inferiore.

Il sistema nervoso enterico deriva dalla cresta neurale. I livelli assiali di origine della cresta sono illustrati nella Figura 9.19. Le cellule della cresta neurale premigratorie non sono predefinite per specifici livelli

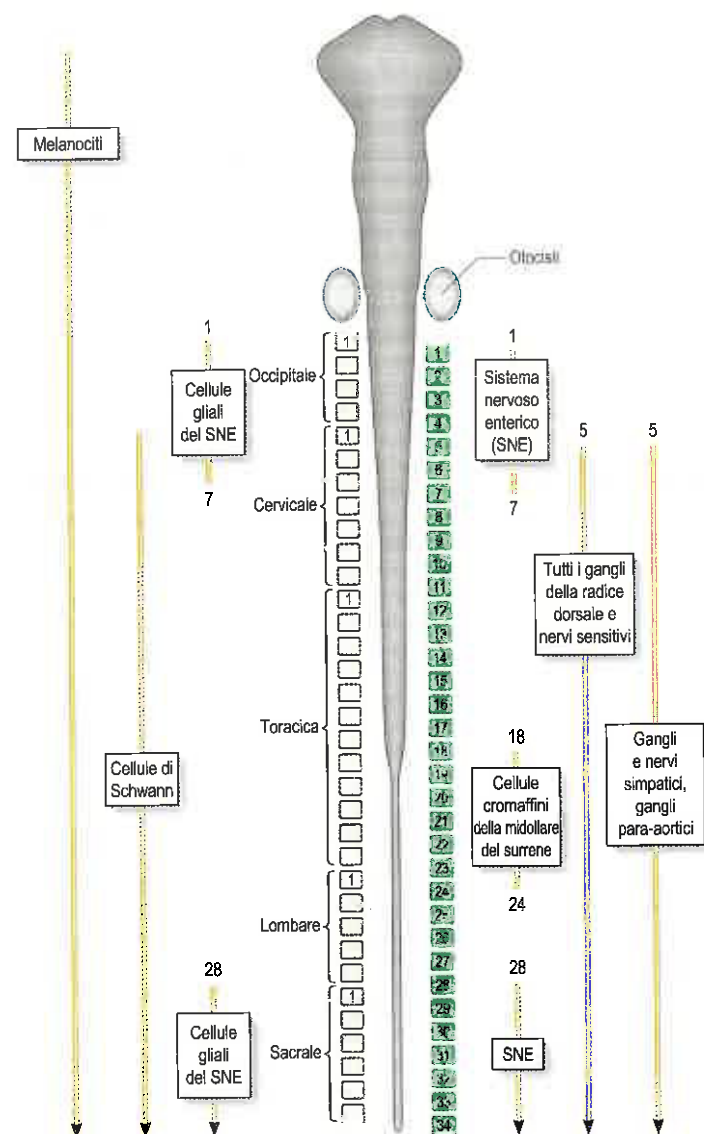


Fig. 9.19 Derivati delle cellule della cresta neurale nel tronco. È illustrato il destino delle cellule della cresta che originano a livello di un determinato somite.

assiali, bensì raggiungono i loro valori assiali non appena lasciato il neurasse. Una volta all'interno delle pareti dell'intestino vi è uno specifico modello regionale di formazione dei gangli enterici che può essere controllato dal mesenchima splanopleurico locale. La cresta neurale craniale dei livelli dei somiti 1-7 contribuisce al sistema nervoso enterico, formando sia i neuroblasti sia le cellule gliali di supporto.

Le aree derivanti dalla parte più caudale delle cellule della cresta neurale, dalla regione lombosacrale e dal somite 28 in poi vanno a costituire componenti del plesso pelvico dopo la migrazione attraverso i somiti in direzione del livello del colon, del retto e della cloaca. Inizialmente le cellule si localizzano all'interno del mesentero in fase di sviluppo, successivamente in modo transitorio tra gli strati della muscolare esterna in differenziamento, per formare infine un plesso intramurale più sostanziale, caratteristico del sistema nervoso enterico dell'adulto. L'intestino possiede un sistema nervoso enterico parzialmente formato con un complemento completo di neurotrasmettitori enterici entro la 24ª settimana. Il processo di maturazione prosegue nel periodo postnatale (Ashwell e Waite 2012).

La malattia di Hirschsprung sembra essere la conseguenza dell'incapacità delle cellule della cresta neurale di colonizzare l'intestino in modo adeguato. Il retto è sempre coinvolto e l'estensione prossimale della condizione è variabile. La patologia è caratterizzata da un segmento dilatato di colon in sede prossimale e dall'assenza di peristalsi nel segmento distale alla dilatazione. Questa affezione è inoltre associata alla presenza di una zona di transizione caratterizzata da ridotta innervazione. È importante essere consapevoli del fatto che la zona di transizione potrebbe seguire un percorso asimmetrico intorno alla circonferenza dell'intestino e una sola biopsia potrebbe non essere attendibile. I lattanti con malattia di Hirschsprung mostrano un rallentamento nel passaggio del meconio, stipsi, vomito e distensione addominale. Nell'uomo, la malattia di Hirschsprung è spesso associata ad altri difetti dello sviluppo della cresta neurale, ad esempio la sindrome di Waardenburg di tipo II, che include sordità e schisi faciale con megacolon.

Delle cellule della cresta neurale che colonizzano l'intestino, alcune presenti nell'intestino primordiale possono acquisire l'abilità di migrare al di fuori di esso e colonizzare il pancreas in via di sviluppo.

Cellule cromaffini

Le cellule cromaffini derivano dalla cresta neurale e si trovano in numerose sedi nel corpo. Sono le classiche cellule cromaffini della midollare del surrene, le cellule neuroepiteliali bronchiali, le cellule endocrine epiteliali disperse nell'intestino (precedentemente note come cellule argentaffini), le cellule del glomo carotideo e i paragangli (Cap. 8).

I gangli simpatici, le cellule della midollare del surrene e le cellule cromaffini derivano tutte da cellule della linea simpato-surrenalica. Nella midollare del surrene queste cellule si differenziano in vari tipi formati da neuroblasti o simpatoblasti di dimensioni piccole e intermedie e da feocromocitoblasti più grandi e inizialmente rotondeggianti.

Le grandi cellule con nucleo pallido, che si ritiene siano le progenitrici delle cellule cromaffini, possono essere evidenziate a partire dalla 9ª settimana nei feti umani, mentre gruppi di piccoli neuroni sono evidenti dalla 14ª settimana.

I neuroblasti di dimensioni intermedie si differenziano nei tipici neuroni simpatici postgangliari multipolari (secernti noradrenalina [norepinefrina] nelle loro terminazioni) della neuroanatomia classica del sistema autonomo. I più piccoli neuroblasti sono stati equiparati alle piccole cellule intensamente fluorescenti (SIF) di tipo I e II che accumulano e secernono dopamina di tipo I e si ritiene funzionino come interneuroni veri, formando sinapsi con i neuroni postgangliari principali. Le cellule di tipo II agiscono probabilmente come cellule neuroendocrine locali, secernendo dopamina nella microcircolazione gangliare. Entrambi i tipi cellulari SIF, a ogni modo, possono modulare la trasmissione sinaptica pregangliare/postgangliare nei neuroni gangliari. Le grandi cellule si differenziano in masse di feocromociti colonnari o poliedrici (le classiche cellule cromaffini) che secernono adrenalina (epinefrina) o noradrenalina (norepinefrina). Queste masse cellulari sono nominate paragangli e possono essere localizzate vicino alle capsule dei gangli della catena simpatica, sulla loro superficie o embricate in esse, oppure in alcuni dei grandi plessi autonomi. I membri più cospicui di questi ultimi sono i corpi para-aortici che si trovano lungo i lati dell'aorta addominale, in contatto con l'arteria mesenterica inferiore. Durante l'infanzia, i corpi para-aortici e i paragangli della catena

simpatica degenerano parzialmente e isolarli mediante una dissezione macroscopica diventa impossibile, ma un tessuto cromaffine può essere ancora riconosciuto microscopicamente in queste varie sedi durante la vita adulta. Sia i feocromociti sia le cellule SIF appartengono alla serie cellulare APUD (*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*) e hanno carattere paraneuronale.

SISTEMA NERVOSO CENTRALE

MIDOLLO SPINALE

Nel futuro midollo spinale la lamina del tetto (lamina dorsale) e la lamina del pavimento (lamina ventrale) del tubo neurale non partecipano alla proliferazione cellulare che avviene nelle pareti laterali, mantenendosi pertanto sottili. Le loro cellule contribuiscono in gran parte alla formazione dell'ependima.

I neuroblasti delle pareti laterali del tubo sono estesi e, inizialmente, di forma tonda o ovalare (apolare). In breve tempo, essi sviluppano processi sui poli opposti e divengono neuroni bipolari. Uno dei due processi, tuttavia, viene successivamente a mancare, facendo sì che il neuroblasto diventi unipolare, sebbene ciò non si verifichi necessariamente nel midollo spinale. Un'ulteriore differenziazione porta allo sviluppo di processi dendritici e le cellule diventano neuroni multipolari tipici. Nel midollo in via di sviluppo esse si presentano in piccoli raggruppamenti che rappresentano cloni di neuroni. Lo sviluppo di un solco limitante su ciascun lato del canale centrale del midollo divide le zone ventricolare e intermedia di ciascuna parete laterale in una lamina o placca basale (ventrolaterale) e in una lamina o placca alare (dorsolaterale) (si veda Fig. 9.17). Questa separazione indica una fondamentale differenza funzionale. I precursori neuronali nella lamina basale includono le cellule motorie delle colonne grigie anteriori (ventrali) e laterali, mentre quelli della lamina alare formano esclusivamente "interneuroni" (provvisi di assoni sia brevi sia lunghi), alcuni dei quali ricevono le terminazioni dei neuroni sensitivi primari. Il canale centrale del midollo termina caudalmente con una dilatazione fusiforme, il ventricolo terminale.

Colonna grigia anteriore (ventrale)

Le cellule della zona ventricolare in questo stadio sono strettamente raggruppate e si distribuiscono in colonne radiali (si veda Fig. 9.6). La loro disposizione può essere in parte determinata dalla guida a contatto lungo le file radiali precoci delle fibre gliali che attraversano a pieno spessore il neuroepitelio primitivo. Le cellule della zona intermedia sono distribuite con un pattern meno fitto. Esse aumentano di numero inizialmente nella regione della lamina basale. Questa espansione traccia il contorno della colonna anteriore (ventrale) della sostanza grigia e determina una proiezione ventrale su ciascun lato del piano mediano: la lamina del pavimento permane sul fondo del solco cavo in tal modo prodottosi. Mentre l'accrescimento prosegue, questi ampliamenti, ulteriormente aumentati dallo sviluppo del cordone anteriore (tratti di assoni che passano da e verso l'encefalo), invadono la scanalatura fino a che non si trasforma nella fessura mediana anteriore (simile a un solco) del midollo spinale dell'adulto. Gli assoni di alcuni dei neuroblasti nella colonna grigia anteriore attraversano la zona marginale ed emergono come fasci di radicole del nervo spinale ventrale sul margine anterolaterale del midollo spinale. Questi costituiscono, infine, sia le efferenze α che stabiliscono terminazioni motorie sulle fibre extrafusali del muscolo striato sia le efferenze γ che innervano le regioni polari contrattili delle fibre muscolari intrafusali dei fusi muscolari.

Colonna grigia laterale

Nelle regioni toraciche e lombari superiori alcuni neuroblasti della zona intermedia nella parte dorsale della lamina basale delimitano il contorno della colonna laterale. I loro assoni incontrano le radici emergenti del nervo ventrale e passano come fibre pregangliari ai gangli del tronco simpatico o ai relativi gangli, la maggior parte dei quali alla fine si mielinizza per formare i rami comunicanti bianchi. Gli assoni all'interno dei rami simpatici contraggono sinapsi sui neuroni gangliari autonomi e gli assoni di alcuni di questi ultimi passano come fibre postgangliari a innervare le cellule della muscolatura liscia, il tes-

suto adiposo e le cellule ghiandolari. Altri assoni efferenti simpatici pregangliari si dirigono alle cellule della midollare del surrene. Nella regione mediosacrale va delineandosi anche una colonna laterale autonoma. Essa dà origine alle fibre pregangliari parasimpatiche che decorrono nei nervi splanchnici peivici.

La regione anteriore di ciascuna lamina basale forma inizialmente una colonna continua di cellule per tutta la lunghezza del midollo spinale in fase di sviluppo. Essa si sviluppa in due colonne (su ciascun lato): una è posta medialmente e si occupa dell'innervazione della muscolatura assiale; l'altra è posta lateralmente e innerva gli arti. A livello dei quattro arti la colonna laterale si allarga enormemente, mentre si riduce agli altri livelli.

Gli assoni che originano dai neuroni del corno ventrale, vale a dire le fibre efferenti α , β e γ , sono accompagnati ai livelli toracico, lombare superiore e mediosacrale da efferenze pregangliari autonome dei neuroblasti del corno laterale in fase di sviluppo. In questi siti si sviluppano numerosi interneuroni (anche le cellule di Renshaw); rimane incerto come molti di questi si differenzino direttamente dai neuroblasti della lamina ventrolaterale (lamina basale) e come molti migrino verso le loro posizioni finali dalla lamina dorsolaterale (lamina alare).

Nell'embrione umano, il raggruppamento definitivo delle cellule della colonna ventrale, che caratterizza il midollo spinale maturo, avviene precocemente e, dalla 14ª settimana (80 mm), è possibile riconoscere tutti i principali gruppi. Mentre le colonne grigie anteriore e laterale assumono la loro forma definitiva, le cellule germinali nella parte ventrale della zona ventricolare interrompono gradualmente la loro divisione. Lo strato si riduce in spessore fino a formare da ultimo l'ependima a singolo strato che delinea la parte ventrale del canale centrale del midollo spinale.

Colonna grigia posteriore (dorsale)

La colonna grigia posteriore (dorsale) si sviluppa in un secondo momento; la zona ventricolare, di conseguenza, si presenta per un certo lasso di tempo molto più spessa nella lamina dorsolaterale (lamina alare) piuttosto che nella lamina ventrolaterale (si vedano Figg. 9.6 e 9.17A).

Mentre le colonne di sostanza grigia si fanno più definite, la regione dorsale del canale centrale diventa stretta e simile a una fessura e le sue pareti si avvicinano e si fondono le une con le altre (si veda Fig. 9.17). In questo modo il canale centrale riduce relativamente le proprie dimensioni e assume un profilo triangolare.

Alla fine della 4ª settimana circa gli assoni, in progressiva crescita, invadono la zona marginale. I primi a svilupparsi sono quelli destinati a diventare fibre intersegmentali brevi a partire dai neuroblasti nella zona intermedia e fibre delle radici dorsali dei nervi spinali che passano nel midollo spinale dai neuroblasti dei gangli spinali primitivi. Le fibre della radice dorsale più primitiva che invadono la zona marginale dorsale originano dai piccoli neuroblasti gangliari della radice dorsale. Dalla 6ª settimana formano un fascio ovale ben definito vicino alla parte periferica della lamina dorsolaterale (si vedano Figg. 9.6 e 9.7A). Questo fascio aumenta di dimensione e, diffondendosi verso il piano mediano, forma il cordone posteriore primitivo di piccolo calibro. Successivamente, le fibre derivate da nuove popolazioni di estesi neuroblasti gangliari della radice dorsale si uniscono alla radice dorsale; esse sono destinate a divenire fibre di calibro molto maggiore. Quando i cordoni posteriori aumentano di spessore, le loro superfici mediali vengono in contatto, separate unicamente dal setto posteriore mediale, di origine endimale ma di natura neurogliale. Si ritiene che il cordone posteriore primitivo possa costituire le basi del tratto o fascicolo dorsolaterale (di Lissauer).

Maturazione del midollo spinale

Le fibre intersegmentali lunghe iniziano a comparire all'incirca al 3º mese e le fibre corticospinali si rendono apprezzabili all'incirca al 5º mese. Inizialmente, tutte le fibre nervose sono prive di guaina mielinica. La mielinizzazione inizia in gruppi differenti in tempi diversi (ad es. per le radici nervose dorsali e ventrali all'incirca al 5º mese e per le fibre corticospinali dopo il 9º mese). Nei nervi periferici la mielina è formata dalle cellule di Schwann (derivanti dalle cellule della cresta neurale) e, nel SNC, dagli oligodendrociti (che si sviluppano dalla zona ventricolare del tubo neurale). La mielinizzazione continua fino a che lo sviluppo completo del SNC e SNP non si sia concluso. In molte aree, una

crescita lenta continua per lunghi periodi, anche negli anni postpuberali. Gli allargamenti cervicale e lombare compaiono al momento dello sviluppo dei rispettivi abbozzi di arti.

Ascesa del cono midollare

Nella vita embrionale precoce, il midollo spinale occupa l'intera lunghezza del canale vertebrale e i nervi spinali passano perpendicolarmente al midollo. A partire dal 2º trimestre, la colonna vertebrale cresce più rapidamente del midollo spinale; il rapporto fra il cono midollare e la colonna vertebrale si modifica pertanto alla graduale ascesa del cono ai livelli vertebrali superiori (Barson 1970). La maggior parte di questa migrazione rostrale relativa avviene durante la prima metà della vita intrauterina. Dalla 25ª settimana il ventricolo terminale del midollo spinale risulta modificato al livello della seconda vertebra coccigea alla terza lombare, con una distanza di nove segmenti. Mentre il cambiamento di livello inizia rostralmente, l'estremità caudale del ventricolo terminale, che è aderente all'ectoderma sovrastante, rimane in situ e le pareti della parte intermedia del ventricolo e la pia madre che lo ricopre si allungano a formare un sottile filamento, il filo terminale. La porzione separata del ventricolo terminale permane per un certo periodo, ma solitamente scompare prima della nascita. Occasionalmente, tuttavia, dà origine a cisti congenite nelle vicinanze del coccige. Nello stato definitivo, i nervi cervicali superiori mantengono la loro posizione pressoché perpendicolare al midollo. Procedendo in senso caudale, le radici nervose si allungano e diventano progressivamente più oblique. A termine (40 settimane), il cono midollare ha sede tra la prima e la terza vertebra lombare. La determinazione della posizione prenatale del cono midollare rispetto a vertebre specifiche è un metodo diffuso per individuare la terminazione del midollo spinale. Le principali epoche sono state determinate in base a studi condotti su feti conservati sotto formalina, generalmente nati morti pretermine, potenzialmente piccoli per l'età; più di recente sono stati tratti valori dagli esiti di ecografie in epoca prenatale e di risonanza magnetica (RM). Le discrepanze spesso ampie tra i valori pubblicati sono prova del fatto che la determinazione dell'epoca di un neonato pretermine rimane una scienza inesatta. Le misurazioni possono essere condizionate da fattori quali lo stato della placenta, l'alimentazione materna, la variabilità biometrica etnica, il sesso del feto e l'interpretazione e la correlazione dei risultati ottenuti mediante l'impiego di metodologie diverse (dissezione del cadavere, ecografia, RM).

ENCEFALO

Un riepilogo delle parti derivate delle regioni cerebrali, dalla zona caudale a quella rostrale, viene offerto nella Tabella 9.1.

Rombencefalo

Quando la flessura dell'encefalo intermedio fa la propria comparsa, la lunghezza del rombencefalo è maggiore dell'estensione combinata del mesencefalo e del prosencefalo. Rostralmente mostra un restringimento, l'istmo del rombencefalo (si veda Fig. 9.3B), meglio apprezzabile sulla superficie dorsale. Ventralmente l'encefalo posteriore è separato dalla parete dorsale della faringe primitiva unicamente dalla notocorda, dalle due aorte dorsali e da una piccola porzione di mesenchima; su ciascun lato è saldamente connesso ai terminali dorsali degli archi faringei.

La flessura pontina sembra "stirare" la lamina fine del tetto epiteliale, la quale si allarga. Il maggiore aumento di profondità corrisponde alla regione di massima convessità, da cui l'aspetto romboidale assunto dal profilo della lamina del tetto. Per effetto dello stesso cambiamento, le pareti laterali si separano, in particolare dorsalmente, e la cavità dell'encefalo posteriore, e successivamente il quarto ventricolo, si appiattisce e assume una forma vagamente triangolare in sezione trasversale. La flessura pontina diventa sempre più acuta fino a che, alla fine del 2º mese, le lamine delle sue pendenze craniale (metencefalica) e caudale (mielencefalica) si trovano opposte l'una all'altra (si veda Fig. 9.21); nello stesso periodo, gli angoli laterali della cavità si estendono a formare i recessi laterali del quarto ventricolo.

Approssimativamente a 4 settimane e mezzo di sviluppo, quando la flessura pontina è appena distinguibile, si può osservare un'associazione tra i rombomeri e i sottostanti nuclei motori di alcuni nervi cranici. Il pattern distributivo generale dei nuclei motori è così articolato: il

rombomero 1 contiene il nucleo trocleare, i rombomeri 2 e 3 contengono il nucleo trigeminale, i rombomeri 4 e 5 contengono il nucleo facciale, il rombomero 5 contiene il nucleo abducente, i rombomeri 6 e 7 contengono il nucleo del nervo glossofaringeo e i rombomeri 7 e 8 contengono il nucleo del nervo vago, i nuclei del nervo accessorio e del nervo ipoglosso. La segmentazione rombomerica rappresenta il piano basale di sviluppo in questa regione del tronco encefalico ed è cruciale per lo sviluppo dell'identificazione regionale. Con l'ulteriore morfogenesi, tuttavia, gli evidenti restringimenti delle pieghe del rombomero scompaiono e il bulbo assume ancora una volta un contorno liscio. La differenziazione delle pareti laterali dell'encefalo posteriore nella lamina basale (ventrolaterale) e alare (dorsolaterale) ha un significato simile alla corrispondente differenziazione della parete laterale del midollo spinale, e le zone ventricolare, intermedia e marginale si formano nello stesso modo.

Cellule della lamina basale (lamina ventrolaterale)

Le cellule della lamina basale formano tre colonne allungate e discontinue, localizzate ventralmente e dorsalmente, con una colonna intermedia interposta tra esse (Fig. 9.20).

La colonna più ventrale si continua con la colonna grigia anteriore del midollo spinale e fornisce i muscoli che si ritiene abbiano un'origine "miotomica". È rappresentata nella parte caudale dell'encefalo posteriore dal nucleo ipoglosso e riappare a livelli più alti come nucleo dei nervi abducente, trocleare e oculomotore (nuclei efferenti somatici). La colonna intermedia è rappresentata dalla parte superiore del midollo spinale e del tronco encefalico caudale (bulbo e ponte), e i suoi neuroni provvedono all'innervazione della muscolatura branchiale (faringe) e postbranchiale. Si mostra discontinua e forma il nucleo ambiguo allungato del tronco encefalico caudale, il quale fornisce fibre al IX, X e XI nervo cranico, e si continua nel midollo spinale cervicale come origine del nervo spinale accessorio. Ai livelli più alti, parte di questa colonna dà origine ai nuclei motori dei nervi facciale e trigemino. Il nucleo ambiguo e i nuclei motori dei nervi facciale e trigemino sono denominati nuclei efferenti branchiali (viscerali speciali). I neuroni nella colonna più dorsale della lamina basale (rappresentati nel midollo spinale dalla colonna grigia laterale) innervano gli organi. La colonna è discontinua, la sua ampia porzione caudale forma parte del nucleo dorsale del nervo vago e la sua porzione craniale forma il nucleo salivatorio. Questi nuclei sono denominati nuclei efferenti viscerali generali (splanchnici generali) e i loro neuroni danno origine a fibre nervose parasimpatiche pregangliari.

Occorre notare che i neuroni della lamina basale e le tre colonne che ne derivano sono esclusivamente motori: alcuni di essi formano motoneuroni oppure neuroni parasimpatici pregangliari. I restanti, di gran lunga superiori ai primi per numero, si differenziano in interneuroni funzionalmente correlati e, in alcune sedi, in cellule neuroendocrine.

Colonne cellulari della lamina alare (lamina dorsolaterale)

Le colonne cellulari della lamina alare sono discontinue e danno origine a nuclei afferenti viscerali generali (splanchnici generali), afferenti viscerali speciali (splanchnici speciali), afferenti somatici generali e afferenti somatici speciali (la loro relativa posizione, in sezioni semplificate e trasverse, è illustrata nella Figura 9.20). La colonna afferente viscerale generale è rappresentata da parte del nucleo dorsale del nervo vago, la colonna afferente viscerale speciale dal nucleo del tratto solitario, la colonna afferente somatica generale dal nucleo del nervo vestibolococleare (l'indipendenza funzionale relativamente semplice di queste colonne afferenti data dalla suddetta classificazione rappresenta nel complesso un aiuto per un apprendimento elementare. I meccanismi neurobiologici emergenti sono, infatti, molto più complessi e meno compresi.) Sebbene tendano a mantenere la loro posizione primitiva, alcuni di questi nuclei sono successivamente dislocati da percorsi di crescita differenziali, dalla comparsa e dallo sviluppo dei tratti di fibre vicine e, forse, dalla migrazione attiva.

È stato suggerito che un neurone tende a rimanere il più vicino possibile alla sua fonte di stimolazione principale e che, per raggiungere questo scopo, migrerà intorno alle strutture intermedie verso la maggiore densità di stimoli. I curiosi percorsi degli assoni che crescono dal nucleo facciale e dal nucleo ambiguo sono stati considerati come esempi di questo fenomeno di neurobiotassi. In un embrione di 10 mm, il nucleo facciale si trova nel pavimento del quarto ventricolo, occupando la posizione della colonna efferente viscerale speciale, e si colloca a un livello più alto nel nucleo abducente. Mentre l'accrescimento prosegue, il nucleo facciale migra dapprima caudalmente e dorsalmente rispetto al nucleo abducente, per poi raggiungere ventralmente la sua posizione adulta. Durante la migrazione, gli assoni ai quali i suoi corpi cellulari danno origine si allungano e il loro successivo decorso traccia la via lungo la quale il nucleo del nervo facciale ha migrato. In modo analogo, il nucleo ambiguo in un primo momento si accresce immediatamente in profondità al pavimento del ventricolo, ma nell'adulto si colloca più profondamente e le sue fibre efferenti passano dapprima dorsalmente e medialmente, per poi curvarsi lateralmente ed emergere infine sulla superficie del bulbo.

Mielencefalo

La parte caudale dell'encefalo posteriore embrionale costituisce il mielencefalo, da cui origina il bulbo (si vedano Figg. 9.3, 9.18 e 9.21). I nuclei del IX, X, XI e XII nervo cranico si sviluppano nelle sedi già indicate e fibre afferenti dai gangli del IX e X nervo formano un fascio marginale ovale nella regione sovrastante la lamina alare (dorsolaterale). Lungo l'intero rombencefalo, il margine dorsale di questa lamina è adeso alla sottile lamina del tetto espansa ed è detto labbro rombico.

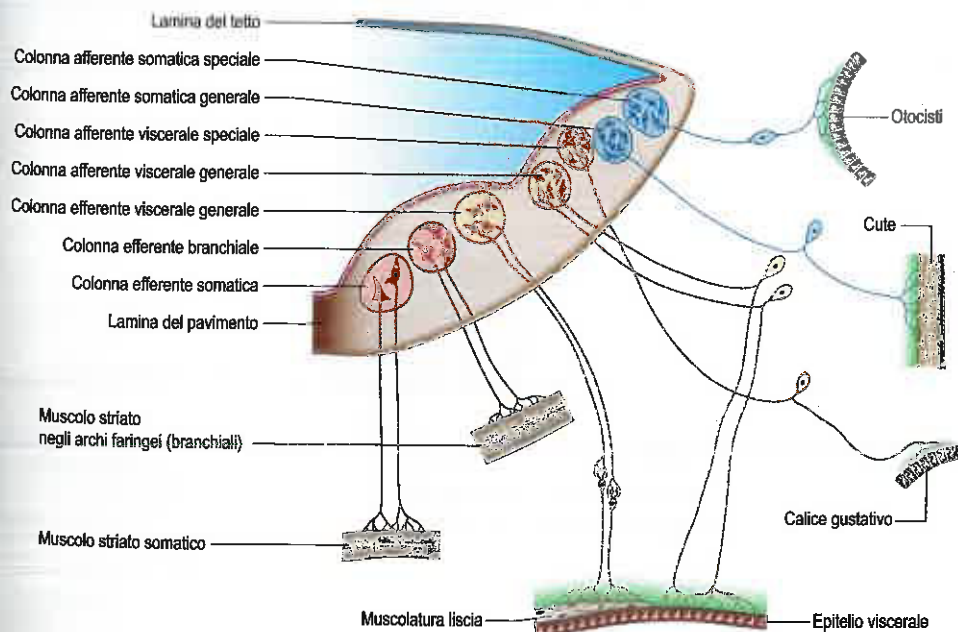


Fig. 9.20 Sezione trasversale condotta attraverso l'encefalo posteriore di un embrione umano lungo 10,5 mm che mostra le posizioni relative delle colonne di sostanza grigia dalle quali derivano i nuclei associati alle diverse modalità di fibre componenti il nervo. I neuroni postgangliari sono associati alla colonna efferente viscerale generale, i neuroni bipolari sono associati alla oticisti e i neuroni afferenti unipolari sono associati alle altre colonne della lamina alare.

(Il labbro rombico inferiore è limitato al mielencefalo, mentre il labbro rombico superiore al metencefalo.) Quando le pareti del rombencefalo si allargano verso l'esterno, il labbro rombico protrude come un margine laterale che piega sopra l'area adiacente. Il labbro rombico può in seguito aderire a quest'area e le sue cellule migrano attivamente nella zona marginale della lamina basale. In tale modo il fascio ovale che forma il tratto solitario diventa nascosto. Si ritiene che le cellule della lamina alare che migrano dal labbro rombico diano origine ai nuclei arcuato e olivare e alla sostanza grigia sparsa dei nuclei del ponte. Mentre la migrazione continua, la lamina del pavimento viene invasa da fibre che attraversano il piano mediano (accompagnate da neuroni che si raggruppano in questo piano e in prossimità di esso) e si ispessisce a formare il rafe mediano. Alcune delle cellule che migrano dal labbro rombico in questa regione non raggiungono la lamina basale e formano una cresta obliqua, il corpo pontobulbare (nucleo del fascio circumolivare), attraverso il margine dorsolaterale del peduncolo cerebellare inferiore.

La parte inferiore (metà caudale) del mielencefalo non prende parte alla formazione del quarto ventricolo e, nel suo sviluppo, richiama in maniera spiccata il midollo spinale. I nuclei gracile e cuneato e alcuni nuclei reticolari derivano dalla lamina alare e le loro fibre efferenti caudali e i neuroni frammisti giocano un ruolo importante nella formazione del rafe mediano.

All'incirca al 4° mese le fibre discendenti corticospinali invadono la parte ventrale del bulbo per dare inizio alla formazione delle piramidi. Contemporaneamente e dorsalmente, il peduncolo cerebellare inferiore viene formato da fibre ascendenti dal midollo spinale e da fibre olivocerebellari e paraolivocerebellari, fibre arcuate esterne e connessioni reticolocerebellari e vestibolocerebellari nelle due direzioni. (I nuclei reticolari del bulbo inferiore hanno probabilmente una duplice origine: dalla lamina basale e da quella alare.) Nel neonato, il tronco encefalico è più obliquo e possiede una piega distinta allorché passa attraverso il forame magno per diventare midollo spinale.

Metencefalo

La superficie rostrale dell'encefalo posteriore embrionale è il metencefalo, dal quale si sviluppano il cervelletto e il ponte. Prima della formazione della flessura pontina, le lamine dorsolaterali del metencefalo si trovano parallele le une alle altre. In seguito alla sua formazione, la lamina del tetto dell'encefalo posteriore assume forma romboidale e le lamine dorsali del metencefalo vengono a trovarsi in posizione obliqua. Si localizzano in prossimità dell'estremità craniale del quarto ventricolo, ma ampiamente separate al livello dei suoi angoli laterali (si vedano Figg. 9.18 e 9.21). L'accentuazione della flessura avvicina l'angolo craniale del ventricolo alla lamina caudale, mentre le lamine alari del metencefalo, a questo punto, giacciono pressoché orizzontali.

La lamina basale del metencefalo diventa il ponte. Le zone ventricolare, intermedia e marginale si formano nel modo usuale e i nuclei dei nervi trigemino, abducente e faciale si sviluppano nello strato intermedio. È possibile che la sostanza grigia della formazione reticolare derivi dalla lamina basale e quella dei nuclei del ponte dalla lamina alare tramite la migrazione attiva delle cellule del labbro rombico. Al 4° mese circa, il ponte, tuttavia, viene invaso da fibre corticopontine, corticonucleari e corticospinali e diventa più spesso, in modo proporzionale, per assumere il suo aspetto adulto: è relativamente più piccolo nel neonato a termine.

La regione dell'istmo del rombencefalo è sottoposta a una serie di cambiamenti notoriamente difficili da interpretare, ma che determinano l'incorporazione della parte più ampia della regione nell'estremità caudale dell'encefalo intermedio. Solo la lamina del tetto, nella quale si formano il velo midollare superiore e la parte dorsale della lamina alare, invasa dalle fibre convergenti dei peduncoli cerebellari superiori, rimane un derivato riconoscibile nell'adulto. Precocemente nello sviluppo, la decussazione dei nervi trocleari è caudale all'istmo, ma non appena avvengono le modificazioni correlate alla crescita si dispone rostralmente fino a raggiungere la sua posizione adulta.

Quarto ventricolo e plesso corioideo

Caudalmente al cervelletto in fase di sviluppo, il tetto del quarto ventricolo rimane epiteliale e copre una zona approssimativamente triangolare dagli angoli laterali della fossa romboidale all'obex mediano (si vedano Figg. 9.18 e 9.21). Il tessuto nervoso non si sviluppa su questa

regione e la pia madre vascolare è strettamente adesa all'ependima adiacente. Su ciascun angolo laterale e caudalmente sulla linea mediana le membrane si aprono a formare i fori laterale (di Luschka) e mediano (di Magendie) del tetto del quarto ventricolo. Questi diventano le vie principali attraverso cui il liquor cefalorachidiano prodotto nei ventricoli fuoriesce nello spazio subaracnoideo. La pia madre vascolare (tela corioidea), in una formazione a V invertita craniale ai fori, invagina l'ependima per formare le frange vascolari che andranno a costituire le porzioni verticale e orizzontale dei plessi corioidei del quarto ventricolo.

Cervelletto

Il cervelletto si sviluppa dal labbro rombico (rombomero dorsale 1 [r1]), la parte dorsale della lamina alare del metencefalo, che costituisce il margine rostrale del quarto ventricolo a forma di diamante. Questa regione è definita come organizzatore dell'istmo (Yu et al. 2013). Due rigonfiamenti rotondeggianti proiettano dapprima parzialmente nel ventricolo (Fig. 9.21), formando gli emisferi cerebellari rudimentali. La parte più rostrale del tetto metencefalico, che in origine separa i due rigonfiamenti, viene invasa dalle cellule derivate dalla lamina alare, che formano i rudimenti del verme. A uno stadio successivo, avviene l'estroversione del cervelletto, la proiezione intraventricolare si riduce e la prominente extraventricolare dorsale aumenta. Il cervelletto, a questo punto, consiste di un rigonfiamento bilobato (la cui forma ricorda quella di un manubrio per ginnastica) stirato nella parte rostrale del quarto ventricolo (si veda Fig. 9.21). Rostralmente si continua con il velo midollare superiore, formato dall'istmo del rombencefalo, e caudalmente con il tetto epiteliale del mielencefalo. Con l'accrescimento, sui margini dorsali del rudimento

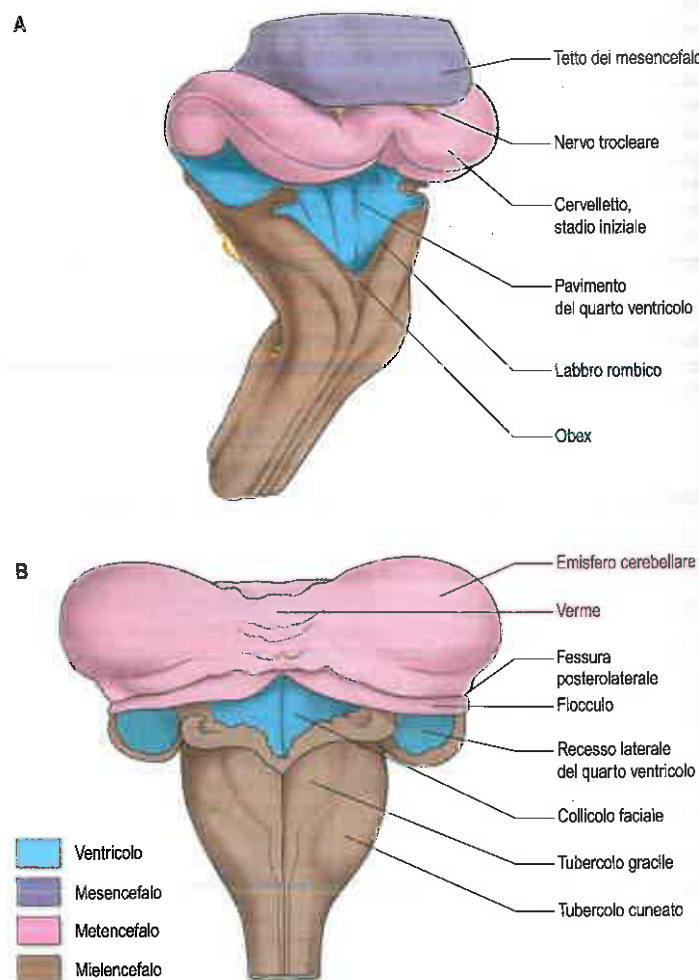


Fig. 9.21 A. Tronco encefalico in corso di sviluppo di feto umano di circa 3 mesi, aspetto dorsolaterale sinistro. B. Cervelletto in via di sviluppo al 5° mese, aspetto dorsale.

cerebellare compare una serie di solchi trasversi, i precursori delle numerose fessure che caratterizzeranno la superficie del cervelletto maturo (Fig. 9.22).

La prima fessura a comparire sulla superficie cerebellare è la parte laterale della fessura posterolaterale, che forma il margine di una regione caudale corrispondente al flocculo dell'adulto. Le parti sinistra e destra di questa fessura si incontrano successivamente sulla linea mediana, dove formano il confine tra il lobulo più caudale del verme, il nodulo e il resto del verme. A questo stadio è possibile riconoscere il lobo flocculonodulare come la suddivisione cerebellare più caudale che funge da attacco al tetto epiteliale del quarto ventricolo. A causa dell'espansione di altre divisioni del cervelletto, nell'adulto il lobo flocculonodulare va a occupare una posizione anteroinferiore. Al termine del 3° mese, sul margine rostrale del rudimento cerebellare compare un solco trasverso che si spinge in profondità a formare la fessura prima. Essa decorre nel verme e in entrambi gli emisferi a formare il margine fra il lobo anteriore e quello posteriore. Contemporaneamente, due brevi scanalature trasverse compaiono nella parte caudale del verme: la prima è la fessura seconda (fessura postpiramidale), che forma il margine rostrale dell'uvula; la seconda è la fessura prepiramidale, che demarca le piramidi. Il cervelletto si accresce quindi dorsalmente, rostralmente, caudalmente e lateralmente, e gli emisferi si espandono molto più del verme inferiore, che alla fine risulta pertanto nascosto in fondo a un solco profondo, la vallecola. Nella regione si sviluppano anche numerosi altri solchi trasversi, il più esteso dei quali è il solco orizzontale.

Sviluppo cellulare del cervelletto

Il cervelletto è formato da una corteccia, profondamente alla quale è disposta una serie di nuclei profondi. L'organizzazione della corteccia cerebellare è simile a quella della corteccia cerebrale, a parte per il fatto che quest'ultima possiede sei strati, mentre la prima ne ha solo tre. Tuttavia, mentre nella corteccia cerebrale i neuroblasti originano dalla zona ventricolare e migrano lontano dal ventricolo verso la superficie pia (secondo uno schema "dentro-fuori"), nelle fasi precoci nello sviluppo cerebellare uno strato di cellule derivato esclusivamente dal labbro rombico metencefalico migra dapprima lontano dal ventricolo per formare uno strato sotto la glia limitante sopra la superficie del cervelletto in fase di sviluppo. Queste cellule formano lo strato germinativo esterno e, nelle fasi successive dello sviluppo, la loro progenie migrerà in direzione ventricolopeta (secondo uno schema "dall'esterno all'interno") verso il cervelletto. Durante lo sviluppo, pertanto, il cervelletto presenta una porzione intraventricolare (cellule che proliferano nella zona ventricolare) e una porzione extraventricolare (cellule che proliferano dallo strato germinativo esterno). La porzione extraventricolare diventa più grande a spese della porzione

intraventricolare, determinando la cosiddetta estroversione del cervelletto. Prima della fine del 3° mese, la maggior parte della massa del cervelletto è extraventricolare.

La corteccia cerebellare così sviluppata contiene tre strati, denominati strato molecolare, strato di Purkinje e strato granulare. La precoce espansione bilaterale della superficie ventricolare riflette la produzione a opera dell'epitelio ventricolare della lamina alare metencefalica di neuroblasti da cui originano la glia radiale, i nuclei del cervelletto e i neuroni efferenti della corteccia cerebellare (le cellule di Purkinje) (Fig. 9.23). La glia radiale ha un ruolo nel guidare le cellule di Purkinje verso la superficie meningea del primordio cerebellare. Durante questo stadio precoce dello sviluppo cerebellare, dominato dalla produzione e dalla migrazione di neuroni efferenti cerebellari, la superficie del primordio cerebellare rimane liscia. L'estroversione del cervelletto inizia successivamente, quando le cellule dello strato germinativo esterno, denominato anche matrice superficiale, iniziano la proliferazione e la migrazione. Queste cellule producono le cellule granulari, che migrano verso l'interno lungo la glia radiale, attraverso gli strati delle cellule di Purkinje, andando a localizzarsi in profondità rispetto a esse nello strato granulare. Questo stadio coincide con l'emergere del modello dei folli trasversi. La proliferazione e la migrazione delle cellule granulari portano a una grande espansione rostrocaudale della superficie meningea del cervelletto, con la conseguente formazione delle fessure trasverse e la trasformazione dello strato multicellulare delle cellule di Purkinje in un unico strato. Le cellule di Purkinje e le cellule nucleari si formano prima delle cellule granulari, e queste ultime fungono da destinatarie del principale sistema afferente (fibre muscolari) del cervelletto. Lo sviluppo dei neuroni efferenti della corteccia e dei nuclei cerebellari precede quindi lo sviluppo della sua organizzazione afferente.

Il precoce primordio bilaterale cerebellare si modifica in una struttura unitaria attraverso la fusione delle protuberanze intraventricolari bilaterali e la scomparsa dell'ependima in questa sede, la confluenza della corteccia cerebellare primitiva sinistra e destra sulla linea mediana e lo sviluppo della commessura cerebellare tramite l'accrescimento verso l'interno di fibre afferenti e l'accrescimento verso l'esterno di assoni efferenti del nucleo cerebellare mediale.

Quando inizialmente si forma lo strato germinativo esterno, lo strato multicellulare delle cellule di Purkinje disposto al di sotto di esso non è uniforme, bensì suddiviso in gruppi organizzati in colonne che si estendono rostrocaudalmente (Fig. 9.24). I gruppi di cellule di Purkinje mediali si sviluppano nel futuro verme. Da queste cellule di Purkinje deriveranno assoni che si connetteranno a neuroni dei nuclei vestibolari e al nucleo del fastigio. I raggruppamenti laterali appartengono ai futuri emisferi e svilupperanno assoni che termineranno nei nuclei globoso e dentato. Il confine netto delle proiezioni efferenti dal verme e dagli emisferi cerebellari si definisce dunque in epoca precoce. Questi raggruppamenti nel cervelletto dell'adulto daranno origine ad aree di cellule di Purkinje che proiettano a un singolo nucleo vestibolare o cerebellare.

Nell'encefalo umano durante lo sviluppo è possibile apprezzare lo strato germinativo esterno a 17-18 settimane, mentre le cellule di Purkinje si evidenziano a 20-23 settimane. Dopo le 30 settimane si riconoscono quattro strati: lo strato germinativo esterno (strato granulare esterno), formato da 6-8 righe di piccole cellule rotonde densamente raggruppate; lo strato delle cellule di Purkinje, formato da 5-6 strati di neuroni grandi, arrotondati e immaturi esterni allo strato granulare interno; lo strato molecolare, contenente cellule che assomigliano alle cellule esterne dello strato granulare in migrazione (Lavezzi et al. 2006). Lo strato granulare esterno subisce un'involuzione tra i 5 e i 7 mesi dopo la nascita; esso diventa uno strato discontinuo a 10 mesi ed è totalmente assente a partire dai 12 mesi, termine dopo il quale la corteccia cerebellare mostra una struttura a tre strati. Dai 5 ai 7 mesi le cellule di Purkinje si riducono di numero, sono localizzate in maniera più diffusa e mostrano corpi cellulari maturi di forma poligonale con evidenti assoni e dendriti.

Si sa relativamente poco dei meccanismi molecolari coinvolti nello sviluppo cerebellare nell'uomo (ma si vedano Manto e Jissendi 2012, Yu et al. 2013, Martinez et al. 2013). I neonati pretermine molto piccoli sono particolarmente a rischio di successiva disfunzione cerebellare con conseguenze a carico della funzione cognitiva e comportamentale. Compiendosi la maturazione cerebellare in fase postnatale, l'interesse verso gli agenti terapeutici che potrebbero migliorare gli esiti a lungo termine di tali neonati è alto (Manto e Jissendi 2012).

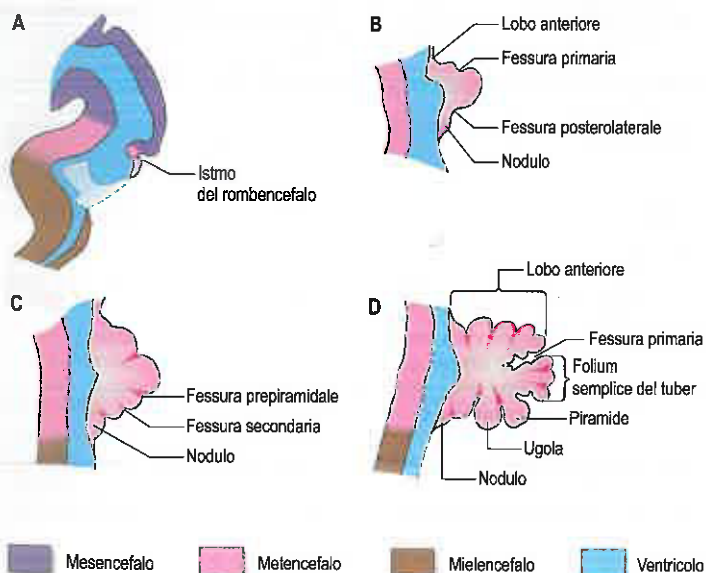


Fig. 9.22 Sezioni sagittali mediane del cervelletto in corso di sviluppo, a quattro stadi cronologicamente successivi.

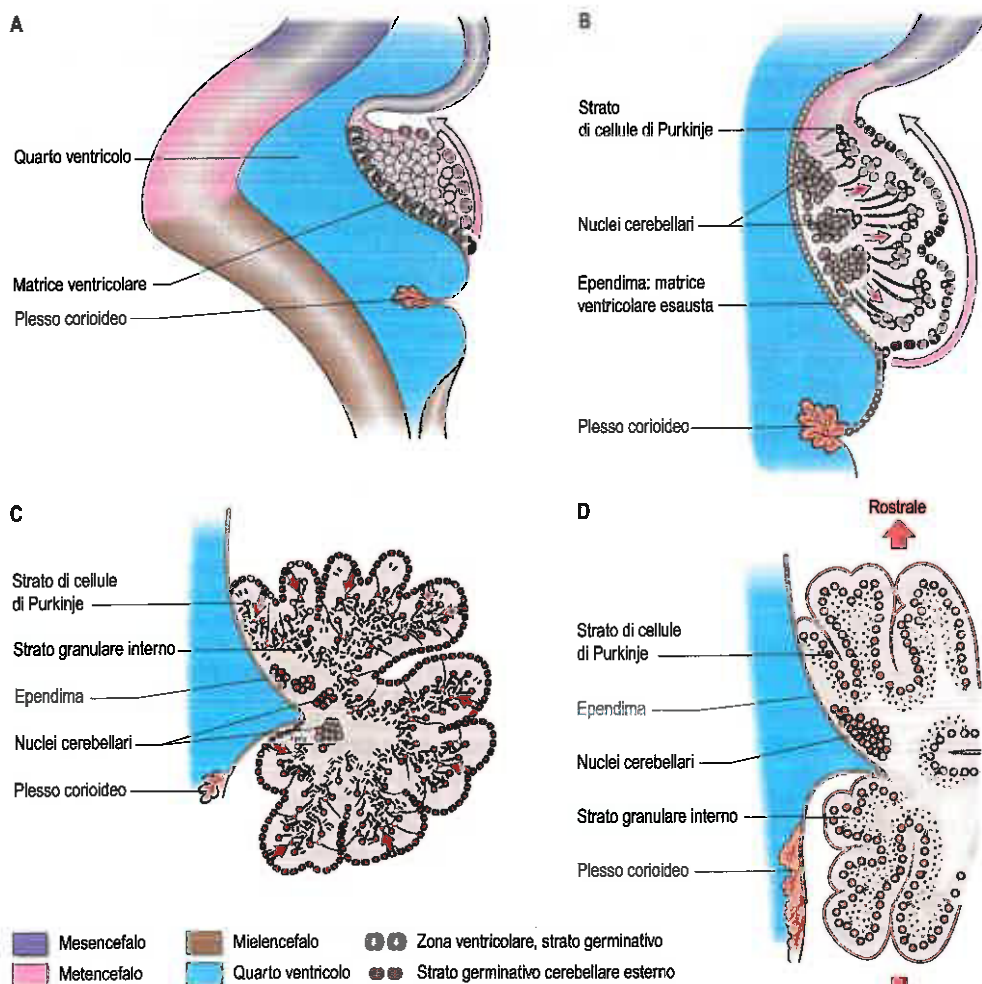


Fig. 9.23 Istogenesi della corteccia cerebellare e dei nuclei cerebellari. **A.** Le cellule di Purkinje e le cellule dei nuclei cerebellari sono prodotte dalla zona ventricolare e migrano verso le rispettive future posizioni. Le cellule della matrice superficiale (lo strato granulare esterno) traggono la propria origine dall'epitelio ventricolare in corrispondenza del polo caudale dell'impianto cerebellare e migrano rostralmente sulla sua superficie. **B.** Dopo la migrazione, le cellule di Purkinje costituiscono uno strato multicellulare sotto lo strato germinativo esterno. La produzione cellulare nell'epitelio ventricolare è interrotta. Le cellule rimanenti si trasformano in cellule ependimali. **C.** Le cellule granulari prodotte dallo strato germinativo esterno migrano all'interno attraverso lo strato di cellule di Purkinje verso la rispettiva posizione nello strato granulare interno. Le cellule di Purkinje si distribuiscono in un monostrato. **D.** Posizione adulta dei neuroni corticali e nucleari.

Mesencefalo

Il mesencefalo, o encefalo intermedio, è suddiviso nelle fasi iniziali dello sviluppo in due neuromeri, il mesencefalo 1 e il mesencefalo 2. Per un certo periodo mantiene le sembianze di un tubo a parete sottile che include una cavità di una certa grandezza, separato da quello del prosencefalo tramite un lieve restringimento e dal rombencefalo tramite l'istmo del rombencefalo (si veda Fig. 9.3; Fig. 9.25). Successivamente, il diametro della sua cavità si riduce e nell'encefalo dell'adulto forma l'acquedotto cerebrale. La lamina basale (ventrolaterale) dell'encefalo intermedio aumenta di spessore per formare i peduncoli cerebrali, dapprima di piccole dimensioni ma destinati ad accrescersi rapidamente dopo il 4° mese, quando i loro numerosi fasci di fibre iniziano a comparire nella zona marginale. I neuroblasti della lamina basale del mesencefalo 2 danno origine ai nuclei del nervo oculomotore e ad alcune masse grigie del tegmento, mentre il nucleo del nervo trocleare rimane nella regione dell'istmo del rombencefalo. Le cellule che danno origine al nucleo mesencefalico di Gasser si accrescono su ciascun lato della linea mediana dorsale, dall'istmo del rombencefalo rostralmente attraverso il tetto del mesencefalo. I progenitori di queste cellule non esprimono marcatori cellulari della cresta neurale.

Le cellule della parte dorsale della lamina alare (dorsolaterale) proliferano e invadono la lamina del tetto, la quale pertanto si ispessisce e, successivamente, viene suddivisa nei corpi bigemini da un'incisura mediana. Caudalmente, questo solco si trasforma in una scanalatura mediana che persiste nell'adulto come frenulo del velo. I corpi gemellari sono in seguito suddivisi nei collicoli superiore e inferiore da un solco trasverso. Il nucleo rosso, la sostanza nera e i nuclei reticolari del tegmento del mesencefalo possono essere evidenziati per la prima volta alla fine del 3° mese. Le loro origini sono probabilmente varie: possono derivare dai neuroblasti sia della lamina basale sia di quella alare.

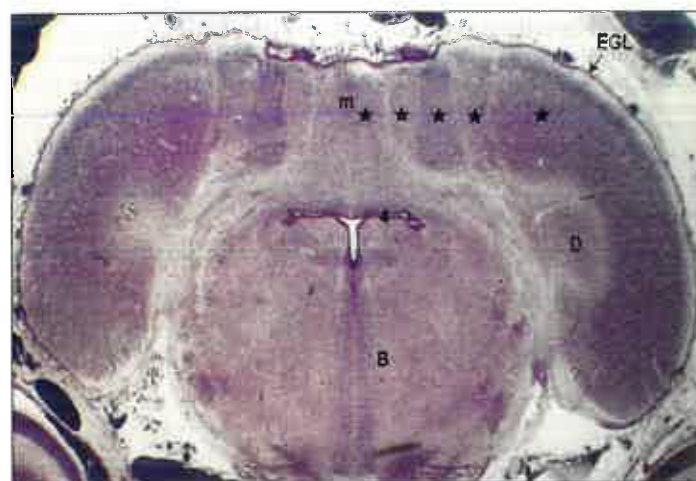


Fig. 9.24 Sezione coronale del cervelletto e del tronco encefalico di feto umano di 65 mm. Le cellule di Purkinje sono localizzate in cinque gruppi (stelle) su ciascun lato della linea mediana. Il primordio del nucleo dentato occupa la parte centrale del più laterale agglomerato di cellule di Purkinje. Abbreviazioni: B, tronco encefalico; D, nucleo dentato; EGL, strato granulare esterno; m, linea mediana; 4, quarto ventricolo. (Per gentile concessione di Schenk Collection, Dr. Johan M Kros, Division of Neuropathology, Department of Pathology, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands.)

L'istogenesi dettagliata del tetto e delle strutture principali che ne derivano, i collicoli, non sarà descritta in questa sede, ma in generale i principi delineati per la corteccia cerebellare, il paleopallio e neopallio possono essere applicati a tali regioni. Nello sviluppo della proiezione

retinotettale (l'equivalente della proiezione retinogenicolata) e nella proiezione tettospinale esiste un elevato grado di ordine geometrico. Per un ulteriore approfondimento, si veda Cang e Feldheim (2013).

Prosencefalo

A uno stadio precoce, una sezione trasversale dell'encefalo anteriore mostra le stesse parti disposte come in simili sezioni del midollo spinale e del bulbo, ossia le spesse pareti laterali connesse da lamine sottili del pavimento e del tetto. Ciascuna parete laterale è inoltre suddivisa in un'area dorsale e in una ventrale, separate internamente dal solco ipotalamico (si veda Fig. 9.25). Questo solco termina rostralmente in coincidenza dell'estremità mediale del peduncolo ottico. Nell'encefalo piena-

mente sviluppato, esso persiste in forma di lieve solco che si estende dal foro interventricolare all'acquedotto cerebrale. È analogo, se non omologo, al solco limitante. La sottile lamina del tetto rimane epiteliale ma invaginata dal mesenchima vascolare, la tela corioidea degli omonimi plessi del terzo ventricolo. In seguito, nelle pareti mediali degli emisferi cerebrali, i margini laterali della tela sono sottoposti a una simile invaginazione. La lamina del pavimento si ispessisce in concomitanza dello sviluppo delle masse nucleari dell'ipotalamo e del subtalamo.

In uno stadio molto precoce, prima della chiusura nel neuroporo rostrale, appare la suddivisione del prosencefalo nel più rostrale telencefalo e nelle due divisioni del diencefalo D1 e D2 (si veda Fig. 9.2). In questo stadio precoce, i due abbozzi ottici si separano dalla futura neuroipofisi nel pavimento del futuro D1. Dopo il ripiegamento della te-

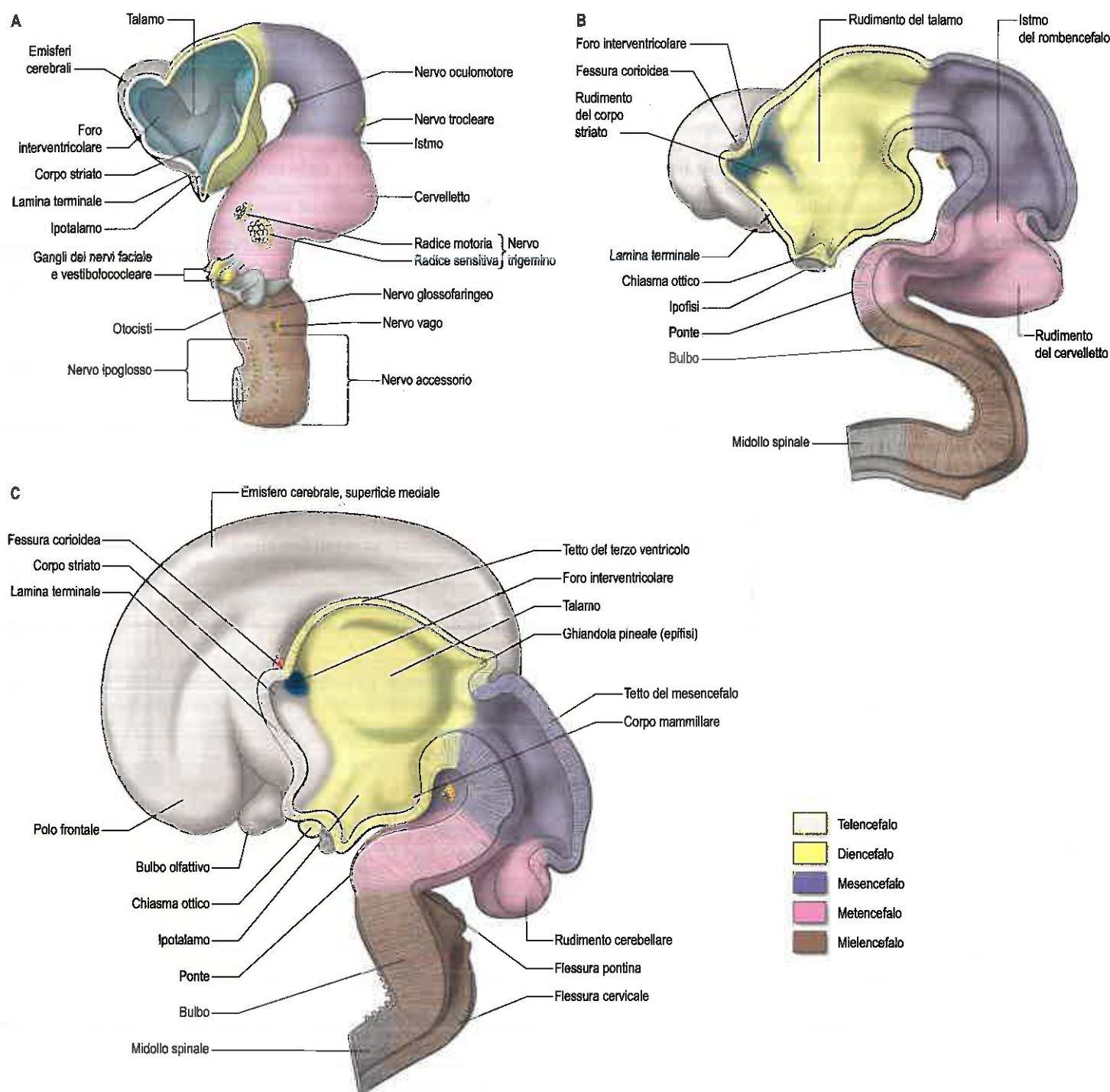


Fig. 9.25 Forma del sistema ventricolare in via di sviluppo ed espansione della porzione mediale del telencefalo. Il tetto del metencefalo e del mielencefalo è stato asportato in tutti i casi. **A.** Embrione umano di circa 10,2 mm di lunghezza, superficie laterale sinistra del diencefalo e telencefalo asportati. **B.** Embrione umano di 13,6 mm di lunghezza, sezione mediana. **C.** Feto umano, circa 3 mesi, sezione mediana.

sta, i campi visivi si espandono come due evaginazioni ottiche, che divengono vescicole ottiche, una su ciascun lato dell'encefalo primordiale. Per un certo periodo di tempo, esse comunicano con la cavità del prosencefalo tramite fessure relativamente ampie. Le porzioni distali della vescicola ottica si espandono, mentre le porzioni prossimali si trasformano in peduncoli ottici. Le vescicole ottiche (descritte nella sezione dedicata allo sviluppo dell'occhio; Cap. 32) derivano dunque dalle pareti laterali della suddivisione D1 del prosencefalo prima che il telencefalo possa essere chiaramente identificato. Il chiasma ottico è spesso considerato come il confine tra il diencefalo e il telencefalo.

Accrescendosi, la porzione più rostrale del prosencefalo si piega ventralmente e a partire da essa si espandono rapidamente due ulteriori diverticoli, uno su ciascun lato. Questi diverticoli, situati in posizione rostrale rispetto ai peduncoli ottici, formano successivamente gli emisferi cerebrali. Le loro cavità costituiscono i rudimenti dei ventricoli laterali e comunicano con la parte mediana del prosencefalo tramite aperture relativamente ampie che, da ultimo, danno luogo ai fori interventricolari. Il limite rostrale della parte mediana dell'encefalo anteriore è costituito da un sottile foglietto, la lamina terminale (si veda Fig. 9.25), che si allunga dai fori interventricolari al recesso alla base dei peduncoli ottici. La parte rostrale dell'encefalo anteriore, inclusi i rudimenti degli emisferi cerebrali, è costituita dal telencefalo e dalla parte caudale del diencefalo: entrambi contribuiscono alla formazione del terzo ventricolo, anche se il secondo predomina. Il destino della lamina terminale è descritto successivamente.

Diencefalo

In generale, il diencefalo D2 è suddiviso dal solco ipotalamico in una parte dorsale (parte dorsale del diencefalo) e in una ventrale (parte ventrale del diencefalo), ciascuna delle quali contribuisce a diverse strutture neurali. La parte dorsale si sviluppa nel talamo (dorsale) e nel metatalamo lungo l'area immediatamente soprasolcale della sua parete laterale, mentre la parete laterale più alta e il tetto formano l'epitalamo. Il talamo (si veda Fig. 9.25) è dapprima visibile come un ispessimento che interessa la parte rostrale dell'area dorsale. Caudalmente al talamo, i corpi genicolati laterali e mediali, o metatalamo, sono inizialmente riconoscibili come depressioni superficiali sul bordo interno e come rilievi sul margine esterno della parete laterale. Quando i talami si accrescono come masse ovoidali lisce, l'ampio intervallo tra i due si riduce gradualmente in una cavità verticalmente compressa, che va a costituire la parte più cospicua del terzo ventricolo. Dopo un certo periodo, le superfici mediali possono venire a contatto e diventare aderenti per un'estensione variabile, la connessione (singola o multipla) che costituirà l'adesione intertalamica, o massa intermedia. L'accrescimento caudale del talamo esclude i corpi genicolati dalla parete laterale del terzo ventricolo.

All'inizio, il margine laterale del talamo in via di sviluppo è separato dal margine mediale dell'emisfero cerebrale da una fenditura, ma con il progredire dell'accrescimento quest'ultima si oblitera (Fig. 9.26), allorché il talamo si fonde con la parte dell'emisfero nel quale il corpo stria-

to si sta sviluppando. Successivamente, con lo sviluppo delle fibre proiettive (corticofughe e corticopete) della neocorteccia, il talamo si correla alla capsula interna, che si frapponne fra questo e la parte laterale del corpo striato (nucleo lentiforme). Ventralmente al solco ipotalamico, la parete laterale del diencefalo, in aggiunta ai derivati mediali della relativa lamina del pavimento, forma una parte considerevole dell'ipotalamo e del subtalamo.

L'epitalamo, che comprende l'epifisi, le commessure posteriore e abenulare e il trigono dell'abenula, si sviluppa in associazione con la parte caudale della lamina del tetto e con le adiacenti regioni delle pareti laterali del diencefalo. In uno stadio precoce (12-20 mm vertice-sacro di lunghezza), l'epitalamo nella parete laterale si proietta nel terzo ventricolo come una massa ellissoidale liscia, più grande della massa adiacente del talamo (dorsale) e separata da questo da un solco epitalamico ben definito. Nei mesi successivi, l'accrescimento del talamo supera rapidamente quello dell'epitalamo e il solco intermedio viene obliterato. Pertanto, le strutture di origine epitalamica sono in via definitiva relativamente piccole a livello topografico.

L'epifisi si accresce come un'escrescenza cava dalla lamina del tetto, immediatamente adiacente al mesencefalo. La sua parte distale diviene compatta attraverso un processo di proliferazione cellulare, mentre il suo peduncolo prossimale, contenente il recesso pineale del terzo ventricolo, rimane cavo. In molti rettili l'escrescenza pineale è costituita da un processo rostrale (organo parapineale) che si sviluppa nell'occhio pineale o parietale e da un processo ghiandolare caudale: l'escrescenza caudale è omologa con la ghiandola pineale nell'uomo. Il processo rostrale si sviluppa anche nell'embrione umano, ma presto scompare del tutto.

Il nucleo abenulare, il principale costituente del trigono dell'abenula, si sviluppa nella parete laterale del diencefalo e inizialmente si trova in stretta relazione con i corpi genicolati, dai quali si separa con l'accrescimento dorsale del talamo. La commessura abenulare si sviluppa nella parete craniale del recesso pineale. La commessura posteriore è formata dalle fibre che invadono la parete caudale del recesso pineale da entrambi i lati.

La parte ventrale del diencefalo forma le pareti laterali sottosolcali del terzo ventricolo e prende parte alla formazione dell'ipotalamo, compresi i corpi mammillari, il *tuber cinereum* e l'infundibolo dell'ipofisi. I corpi mammillari si accrescono come un singolo ispessimento, diviso da un solco mediano durante il 3° mese. Il *tuber cinereum* si sviluppa rostralmente ai corpi mammillari come una proliferazione cellulare che si estende in avanti fino all'infundibolo. Al davanti del *tuber cinereum* si forma nel pavimento del diencefalo un simile diverticolo con un'ampia apertura, si accresce verso il tetto dello stomodeo ed entra in contatto con il margine posteriore di un'inclusione diretta dorsalmente dallo stomodeo (la tasca di Rathke). Questi due diverticoli formano insieme l'ipofisi cerebrale (si veda Fig. 9.14). Un'estensione del terzo ventricolo permane alla base del processo neurale come recesso infundibolare. Le rimanenti pareti caudolaterali e il pavimento del diencefalo ventrale sono un'estensione del tegmento del mesence-

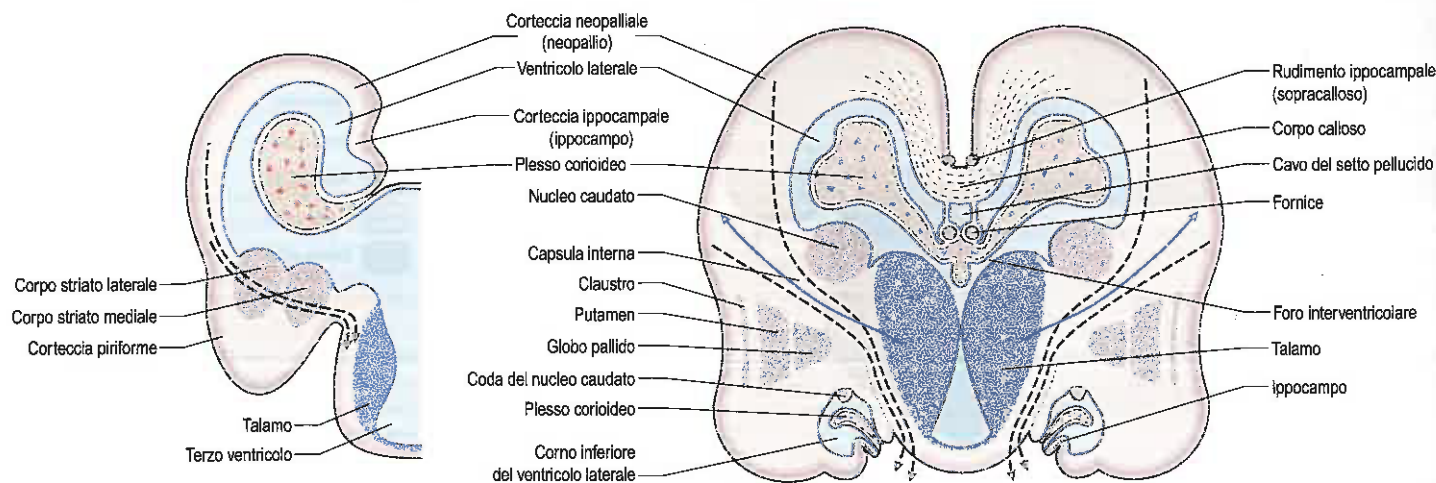


Fig. 9.26 Sviluppo dei nuclei basali e della capsula interna, sezioni coronali. (Da Hamilton WJ, Boyd JD, Mossman HW 1972 Human Embryology: Prenatal Development of Form and Function. Baltimore: William and Wilkins, con autorizzazione.)

falo, il subtalamo. Esso forma i limiti rostrali del nucleo rosso, della sostanza nera, dei numerosi nuclei reticolari e un cospicuo fascio di fibre nervose intrecciate, ascendenti, discendenti e oblique, con diverse origini e destinazioni.

Terzo ventricolo e plesso corioideo

La lamina del tetto del diencefalo rostralmente all'epifisi e proseguendo al di sopra del telencefalo mediano rimane sottile e di natura epiteliale e si invagina con i plessi corioidei del terzo ventricolo (si veda Fig. 9.26; Fig. 9.27). Prima dello sviluppo del corpo calloso e del fornice, si trova in fondo alla fessura longitudinale tra i due emisferi cerebrali, che raggiunge. Si estende rostralmente fino ai fori interventricolari e alla lamina terminale.

Qui e altrove, i plessi corioidei si sviluppano tramite la stretta apposizione di pia madre ed ependima senza tessuto nervoso intermedio. Con lo sviluppo, lo strato vascolare si nasconde nella cavità ventricolare e si sviluppa come una serie di piccole proiezioni villose, ognuna delle quali è rivestita da epitelio cubico derivato dall'ependima. Le cellule cubiche mostrano sulla loro superficie ventricolare numerosi microvilli e complessi ripiegamenti delle membrane plasmatiche basali. I plessi corioidei primitivi secernono nel sistema ventricolare un liquor cefalorachidiano ricco di proteine, che può fornire un mezzo nutritivo per lo sviluppo dei tessuti nervosi epiteliali. Non appena questi ultimi incrementano la loro vascolarizzazione, le reazioni istochimiche delle cellule cubiche e le caratteristiche del fluido si modificano in quelle proprie dell'adulto. Molte regioni del profilo del terzo ventricolo diventano altamente specializzate e sviluppano concentrazioni di taniciti o altre cellule modificate denominate collettivamente organi circumventricolari, ad esempio l'organo sottofornicale, l'organo vascoloso (tubercolo intercolonnare) della lamina terminale, l'organo sottocommesurale e i margini dei recessi pineale, soprapineale e infundibolare.

Telencefalo

Il telencefalo è costituito da due diverticoli laterali connessi da una regione mediana, il telencefalo impari. La parte rostrale del terzo ventricolo si sviluppa dall'impari ed è chiusa nella parte inferiore e anteriore dalla lamina terminale. I diverticoli laterali sono rivolti come tasche verso l'esterno delle pareti laterali del telencefalo, che possono corrispondere alla lamina alare, sebbene ciò non sia certo. Le loro cavità costituiscono i futuri ventricoli laterali e le loro pareti sono for-

mate da ciò che costituirà il tessuto nervoso degli emisferi cerebrali. La lamina del tetto della porzione mediana del telencefalo rimane sottile e, posteriormente, si continua con la lamina del tetto del diencefalo (si vedano Fig. 9.25 e 9.26). Le parti rostrali dell'ipotalamo, che includono il chiasma ottico, il recesso ottico e i nuclei correlati, si sviluppano nella lamina del pavimento e sulle pareti laterali del prosencefalo, ventralmente ai fori interventricolari primitivi. Il chiasma nasce dall'unione e dalla parziale decussazione dei nervi ottici a livello della porzione ventrale della lamina terminale. Successivamente, i tratti ottici si accrescono all'indietro dal chiasma per terminare a livello del diencefalo e del mesencefalo.

Emisferi cerebrali

Gli emisferi cerebrali originano come diverticoli delle pareti laterali del telencefalo, con le quali rimangono in continuità intorno ai margini dei fori interventricolari, che all'inizio si presentano relativamente ampi, fatta eccezione per la parte caudale, dove si trovano in continuità con la porzione rostrale della parete del diencefalo (si vedano Figg. 9.3 e 9.25). Mentre l'accrescimento procede, ciascun emisfero si allarga anteriormente, superiormente e posteriormente e acquista un profilo ovale, una parete mediale e una superolaterale, nonché un pavimento. Di conseguenza, le superfici mediali si avvicinano al mesenchima vascolarizzato e alla pia madre, che riempie la fessura longitudinale mediana, restandone però separate (si veda Fig. 9.27). A questo stadio il pavimento della fessura è costituito dalla lamina epiteliale del tetto del telencefalo, che caudalmente si continua in modo diretto con la lamina del tetto del diencefalo.

Al precoce stadio ovale dello sviluppo emisferico, le regioni vengono denominate in funzione delle future principali strutture che ne deriveranno. Il pavimento rostromediale e ventrale si collega con l'apparato olfattivo in formazione e viene nominato lobo olfattivo primitivo. Il pavimento (parete ventrale o base) della parte rimanente di ciascun emisfero forma la struttura primordiale del corpo striato e del complesso amigdaloideo primitivi, incluso il margine associato delle pareti laterale e mediale (parte striata dell'emisfero). Il resto dell'emisfero, cioè le regioni mediale, laterale, dorsale e caudale, costituisce la parte soprastrata dell'emisfero. Sebbene questa sia la più ampia in termini di superficie, all'inizio possiede pareti relativamente sottili. L'estremità rostrale di ciascun emisfero ovale si trasforma nel polo frontale definitivo. All'espandersi dell'emisfero, il suo polo posteriore di origine si dispone relativamente in direzione caudoventrale e laterale, seguendo una curva simile al corno di ariete; piega verso l'orbita in associazione all'accrescimento del nucleo caudato e altre strutture fino a formare il polo temporale definitivo. Una nuova parte posteriore rimane come polo occipitale definitivo dell'encefalo maturo (Figg. 9.28 e 9.29).

La migrazione e la differenziazione dei progenitori neurali ai fini della formazione dei nuclei, in tutto il tronco encefalico e il midollo spinale, sono minime o limitate agli elementi che, derivando da questi progenitori, restano extraependimali o parzialmente spostati verso lo strato piale esterno e si arrestano in profondità inclusi nelle fibre mieliche (sostanza bianca) della regione. In netto contrasto, la proliferazione e la migrazione di neuroblasti negli emisferi cerebrali generano uno strato superficiale di sostanza grigia nelle regioni sia dello striato sia del sovrastrato, ma non nelle aree centrali della parete mediale originaria (dove si verifica una fusione secondaria con il diencefalo). Lo strato superficiale di sostanza grigia è formato da corpi cellulari neuronali, dendriti, terminazioni degli assoni afferenti, radici degli assoni efferenti, cellule gliali ed endoteliali. Le successive generazioni di neuroblasti migrano attraverso gli strati di generazioni precedenti per raggiungere posizioni subpiali (si veda oltre e Fig. 9.32); la superficie degli emisferi cerebrali si espande quindi a una velocità maggiore rispetto a quella degli emisferi nell'insieme: la grande espansione degli emisferi cerebrali è caratteristica dei mammiferi e, specialmente, dell'uomo. La differenziazione dei neuroblasti produce uno strato superficiale subpiale di sostanza grigia altamente organizzato denominato corteccia o pallio. Di conseguenza, gli emisferi in crescita si sovrappongono successivamente al diencefalo e al mesencefalo, per poi incontrare la superficie rostrale del cervelletto. I lobi temporali avvolgono le parti laterali del tronco encefalico.

La terminologia utilizzata per descrivere le regioni della corteccia è basata su concetti evolutivi. Le proiezioni più antiche della corteccia ricevono informazioni inerenti l'olfatto; sono denominate archicortex

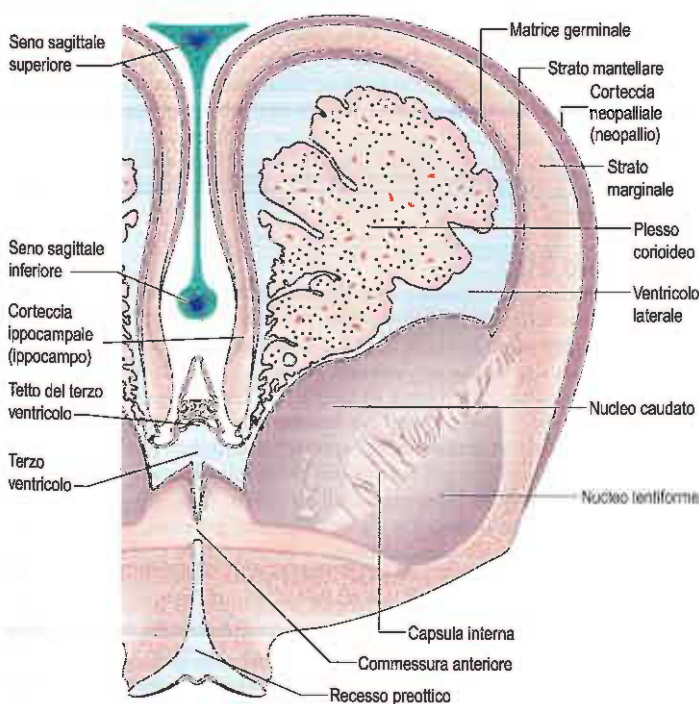


Fig. 9.27 Sezione coronale dell'emisfero cerebrale sinistro in feto di 73 mm. (Da Hamilton WJ, Boyd JD, Mossman HW 1972 Human Embryology: Prenatal Development of Form and Function. Baltimore: William and Wilkins, con autorizzazione.)

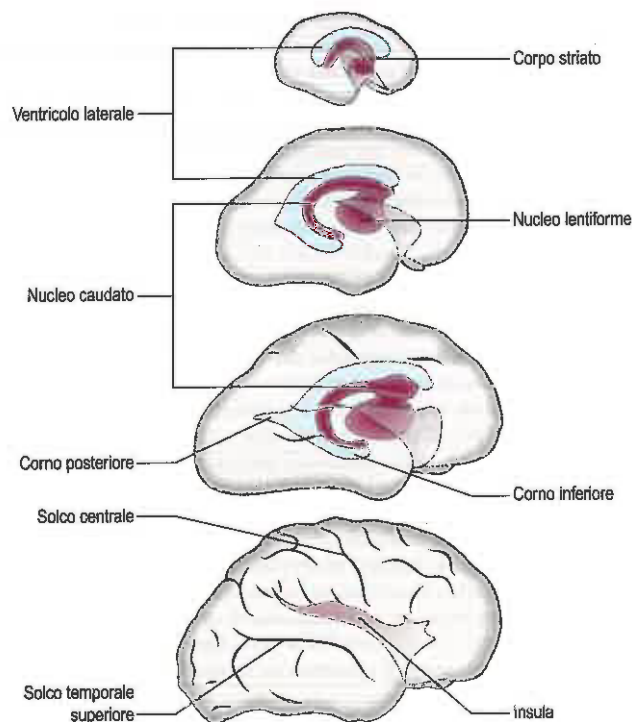


Fig. 9.28 Le sezioni laterali di encefali in via di sviluppo evidenziano la formazione dei nuclei basali e dei ventricoli laterali in concomitanza con lo sviluppo del telencefalo. (Da Hamilton WJ, Boyd JD, Mossman HW 1972 *Human Embryology: Prenatal Development of Form and Function*. Baltimore: William and Wilkins, con autorizzazione.)

(archipallio) e paleocortex (paleopallio) ed entrambe costituiscono le divisioni dell'intera allocortex. L'archicortex è il precursore del lobo ipocampale e la paleocortex dà origine all'area piriforme. La rimanente superficie corticale si espande notevolmente nei mammiferi formando la neocortex (più recente), che sposta le cortecce primitive facendo sì che queste si ritrovino a giacere parzialmente all'interno di ciascun emisfero. La neocortex a sei strati dei mammiferi è anche detta isocortex.

Bulbo olfattivo

All'incirca alla 5ª settimana di sviluppo embrionale, nella parte antero-mediale del pavimento di ciascun ventricolo laterale in via di sviluppo appare un solco longitudinale. Esso si approfondisce e forma un diverticolo cavo in continuità con l'emisfero tramite un breve peduncolo. Il diverticolo si connette alla superficie ventrale o inferiore al placode olfattivo. Le cellule del placode danno origine ad assoni afferenti che terminano nelle pareti del diverticolo. Mentre aumentano le dimensioni della testa, il diverticolo si accresce in avanti, perde la sua cavità e si converte in un bulbo olfattivo compatto. L'accrescimento in avanti del bulbo si accompagna all'allungamento del relativo peduncolo, che va a formare il tratto olfattivo. La parte basale dell'emisfero alla quale si lega il tratto costituisce l'area piriforme.

Ventricoli laterali e plesso corioideo

Il diverticolo primitivo o primordio dell'emisfero cerebrale contiene inizialmente un semplice ventricolo laterale sfenoidale che si continua con il terzo ventricolo attraverso il foro interventricolare. Il margine del foro è la sede della protrusione originale. Il ventricolo in espansione si sviluppa a forma di corno di ariete all'interno del circostante emisfero, divenendo dapprima grossolanamente ellissoide e poi assumendo l'aspetto di un cilindro curvo convesso dorsalmente (si veda Fig. 9.28). Le estremità del cilindro si espandono in direzione dei poli frontale e (temporaneamente) occipitale, senza però raggiungerli; i tessuti neurali in corso di differenziazione e ispessimento separano le cavità ventricolari e le superfici piali in tutti i punti eccetto lungo la linea della fessura corioidea. L'emergenza del polo temporale si accompagna a marcati cambiamenti nella forma dei ventricoli. L'originaria estremità caudale del cilindro curvo si espande all'interno della sua sostanza e le estensioni temporali in ciascun emisfero si portano ventrolateralmente per circondare entrambi i lati della parte superiore del

tronco encefalico (si veda Fig. 9.26). Un'altra estensione si può sviluppare dalla radice verso la sostanza del polo occipitale definitivo e quindi può passare in senso caudomediale; è alquanto variabile in dimensione, spesso asimmetrica sui due lati e una o entrambe possono essere assenti. Sebbene il ventricolo laterale sia un sistema di cavità continuo, le parti specifiche attualmente vengono denominate a seconda delle regioni. La porzione centrale (corpo) si estende dal foro interventricolare fino al livello del margine posteriore (splenio) del corpo calloso. Tre corni divergono dal corpo: quello anteriore verso il polo frontale, quello posteriore verso il polo occipitale e quello inferiore verso il polo temporale.

In questi stadi precoci dello sviluppo emisferico il termine "polo" si preferisce, in molti casi, a "lobo". I lobi sono definiti da specifici aspetti topografici di superficie che appariranno dopo parecchi mesi, e modalità di sviluppo diverse persistono per un considerevole periodo.

La pia madre che riveste l'epitelio del tetto del terzo ventricolo, in questo stadio, è a sua volta rivestita da mesenchima lassamente organizzato e da vasi sanguigni in via di sviluppo. Questi vasi, in seguito, si invaginano nel tetto del terzo ventricolo da ciascun lato del piano mediano per formare i plessi corioidei (si veda Fig. 9.26). Anche la parte inferiore della parete mediale dell'emisfero cerebrale, situata nelle immediate vicinanze del tetto epiteliale del foro interventricolare e dell'estremità rostrale del diencefalo, rimane epiteliale. Essa è costituita da ependima e pia madre; altrove le pareti degli emisferi si ispessiscono a formare il pallio. La parte sottile della parete mediale dell'emisfero si invagina dal tessuto vascolare che si continua di fronte al plesso corioideo del terzo ventricolo e costituisce il plesso corioideo del ventricolo laterale. Tale invaginazione si verifica lungo una linea che si inarca verso l'alto e verso il basso, parallela ai confini rostrali e superiori del foro interventricolare e inizialmente limitata a essi. Questa indentatura curva della parete ventricolare, dove non si sviluppa tessuto nervoso tra l'ependima e la pia madre, è denominata fessura corioidea (si vedano Figg. 9.25C e 9.26). La successiva assunzione di una forma definitiva da parte della fessura corioidea dipende dai percorsi di crescita correlati nelle strutture vicine. Di particolare importanza sono la crescita relativamente lenta del foro interventricolare, la "fusione" secondaria tra il diencefalo laterale e le pareti dell'emisfero mediale, l'inclusione della parte superiore del tronco encefalico in conseguenza dell'accrescimento in avanti del lobo temporale e del suo polo verso l'apice dell'orbita, e l'enorme espansione delle due grandi commessure cerebrali (il fornice e il corpo calloso). La fessura corioidea, a questo punto, si presenta chiaramente come un'estensione caudale del foro interventricolare (molto ridotto) che si inarca sopra il talamo portandosi, in tale regione, a soli pochi millimetri dal piano mediano. Vicino all'estremità caudale del talamo essa diverge anterolateralmente; la sua curvatura raggiunge e si continua nella parete mediale del lobo temporale per gran parte della sua lunghezza (ossia fino alla punta del corno inferiore del ventricolo laterale). La porzione superiore dell'arco verrà avvolta dal corpo calloso e, per tutta la sua convessità, sarà delimitata dal fornice e dai suoi derivati.

Nuclei della base

In una prima fase, la crescita procede più attivamente nel pavimento e nella porzione adiacente alla parete laterale dell'emisfero in fase di sviluppo, e le espansioni formate dal corpo striato rudimentale protrudono nella cavità del ventricolo laterale (si veda Fig. 9.25; Fig. 9.30). La testa del nucleo caudato appare in tre parti consecutive (mediale, laterale e intermedia), che producono un'elevazione nel pavimento del ventricolo laterale. Caudalmente, queste emergono per formare la coda del nucleo caudato e il complesso amigdaloideo, che rimangono entrambi vicini al polo temporale dell'emisfero. Quando il polo occipitale si accresce all'indietro e l'ampliamento generale dell'emisfero porta il polo temporale verso il basso e in avanti, la coda del nucleo caudato si continua dal pavimento della parte centrale (corpo) del ventricolo nel tetto della sua estensione temporale, il futuro corno inferiore (si veda Fig. 9.28). Il complesso amigdaloideo ne incapsula l'estremità. Rostralmente, la testa del nucleo caudato si estende in avanti verso il pavimento del foro interventricolare, dove è separata dall'estremità rostrale del talamo in fase di sviluppo per mezzo di una scanalatura; successivamente, la testa si espande nel pavimento del corno anteriore del ventricolo laterale. Il nucleo lentiforme si sviluppa da due lamine di cellule, mediale e laterale, che si trovano in continuità con le parti mediali e laterali del nucleo caudato. La capsula interna

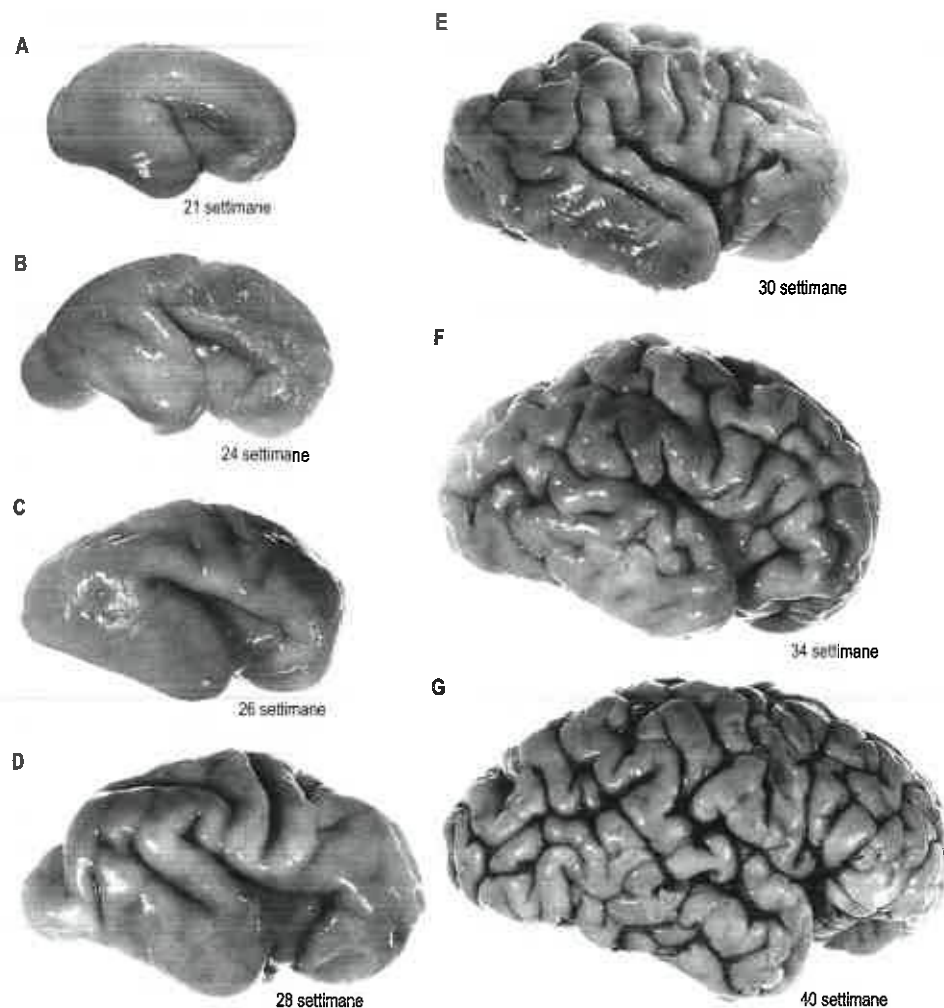


Fig. 9.29 A-G. Le superfici superolaterali degli emisferi cerebrali di un feto umano alle età indicate mostrano le modificazioni che si verificano nelle dimensioni, nel profilo e nel disegno dei solchi cerebrali con il progredire della maturazione. Si notino i rilievi in trasformazione e le relative posizioni negli emisferi dei lobi frontale, occipitale e, in particolare, temporale. Allo stadio più precoce (A) la fossa cerebrale laterale è già visibile; il suo pavimento ricopre il corpo striato in fase di sviluppo nella profondità dell'emisfero e matura progressivamente nella corteccia dell'insula. La fossa è nascosta dalle regioni che crescono al di sopra di essa, gli opercoli frontali, temporali e parietali, che gradualmente convergono a nascondere l'insula; il loro avvicinamento forma il solco cerebrale laterale. Dal 6° mese sono chiaramente visibili i solchi centrale, pre- e postcentrale, temporale superiore, intraparietale e parieto-occipitale. Tutti i solchi principali e sussidiari rimasti fanno rapidamente la loro comparsa ed entro le 40 settimane sono presenti in miniatura tutte le caratteristiche che contraddistinguono l'emisfero adulto in termini di topografia superficiale. (Fotografie fornite dalla Dr. Sabina Strick, The Maudsley Hospital, London.)

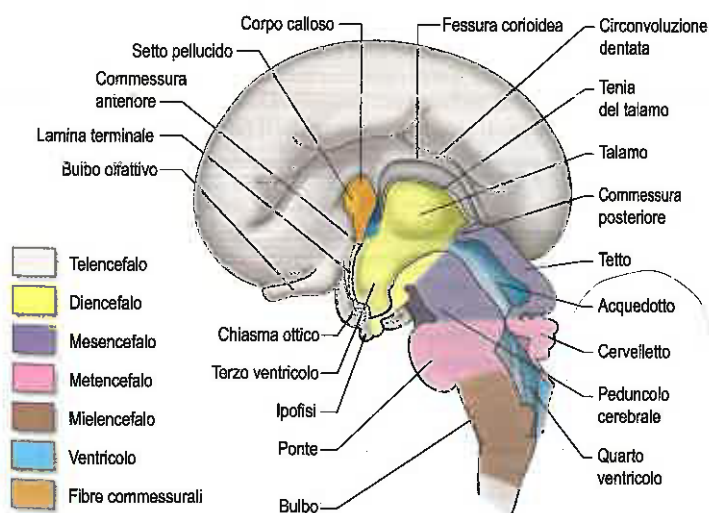


Fig. 9.30 Commessure anteriore e posteriore nell'encefalo di un feto umano di 16 settimane; proiezione mediale della metà sinistra dell'encefalo.

compare dapprima nella lamina mediale e si estende lateralmente attraverso la lamina esterna fino alla corteccia, dividendo le lamine in due: le parti interne raggiungono il nucleo caudato e le parti esterne formano il nucleo lentiforme (si vedano Figg. 9.26 e 9.27). In quest'ultimo, le restanti cellule della lamina mediale danno origine principalmente al globo pallido, mentre le cellule della lamina laterale al putamen, il quale si espande successivamente in concomitanza con la parte intermedia del nucleo caudato.

Fusione delle pareti diencefaliche e telencefaliche

Mentre l'emisfero si accresce, la parte caudale della sua superficie mediale si sovrappone, nascondendola, alla superficie laterale del diencefalo (parte talamica), dalla quale è separata tramite una stretta fessura occupata da tessuto connettivo vascolare. A questo stadio (all'incirca la fine del 2° mese), una sezione trasversale eseguita caudalmente al foro interventricolare condotta dalla cavità del terzo ventricolo passerà successivamente attraverso il talamo in via di sviluppo, la stretta fessura menzionata, la sottile parete mediale dell'emisfero e la cavità del ventricolo laterale; il corpo striato sarà presente nel pavimento e nella parete laterale (si veda Fig. 9.26).

Mentre l'estensione del talamo aumenta, questo acquisisce una superficie superiore in aggiunta alle superfici mediali e laterali. La parte laterale della sua superficie superiore si fonde con la sottile parete mediana dell'emisfero, facendo sì che parte del talamo sia infine ricoperta dall'ependima del ventricolo laterale immediatamente ventrale alla fessura corioidea. Il corpo striato, di conseguenza, si avvicina al talamo, da cui è separato mediante un profondo solco che si oblitera a seguito dell'accrescimento lungo la linea di contatto. Il margine laterale del talamo, a questo punto, si trova in continuità con il margine mediale del corpo striato, facendo sì che un'unione secondaria tra il diencefalo e il telencefalo ne risulti interessata su un'ampia area e fornendo una via per il successivo passaggio di fibre proiettive da e verso la corteccia (si veda Fig. 9.26).

Formazione dell'insula

Alla fine del 3° mese, mentre il corpo striato si sta sviluppando, l'accrescimento risulta relativamente confinato tra i lobi frontale e temporale. La regione laterale allo striato si approfonda dando luogo a una fossa cerebrale laterale provvista alla base di una porzione di corteccia, l'insula (si vedano Figg. 9.28 e 9.29). Mentre il lobo temporale conti-

nua a protrudere verso l'orbita, con un più rapido accrescimento delle cortecce temporali e frontali, la superficie dell'emisfero si espande a una velocità maggiore rispetto all'emisfero considerato nel suo insieme e le aree corticali si ripiegano, formando giri e solchi. L'insula è gradualmente ricoperta da queste adiacenti aree corticali che si sovrappongono a essa per formare gli opercoli, i cui margini liberi vanno a costituire la parete anteriore della fessura laterale. Questo processo si completerà solo dopo la nascita. Il nucleo lentiforme rimane in profondità e collima con l'insula.

Nervo olfattivo, lobo limbico e ippocampo

Le modificazioni correlate all'accrescimento del lobo temporale che partecipano a nascondere l'insula producono importanti mutamenti nelle aree olfattive e nelle vicine aree limbiche. Avvicinandosi al piano emisferico, il tratto olfattivo diverge nelle strie laterale, mediale e intermedia (variabile). La stria mediale è ricoperta da un sottile giro olfattivo archeocorticale mediale. Questo si curva verso l'alto in ulteriori aree archeocorticali rostrali alla lamina terminale (giro paraterminale, rudimento preippocampale, giro paraolfattivo, nuclei settali), le quali si continuano nell'*indusium griseum*. La stria laterale, rivestita dal giro olfattivo laterale, e la stria intermedia (quando presente) terminano nelle parti rostrali dell'area piriforme, con l'inclusione del trigono olfattivo e del tubercolo, della sostanza perforata anteriore, dell'*uncus* e dell'area entorinale della parte anteriore del futuro giro ippocampico. Il limite laterale della stria laterale è indicato dal solco rinale. L'accrescimento in avanti del polo temporale e l'espansione generale della neocortex inducono il giro olfattivo laterale a piegarsi lateralmente, con la sommità della convessità situata in corrispondenza dell'angolo anteroinferiore dell'insula in fase di sviluppo. Durante il 4° e il 5° mese, gran parte dell'area piriforme viene coperta dall'adiacente neocortecia e nell'adulto solo una parte di essa rimane visibile sul margine inferiore del cervello.

Il lobo limbico è la prima parte della corteccia a differenziarsi e forma inizialmente una striscia continua, pressoché circolare, sui margini mediale e inferiore dell'emisfero. Al di sotto e di fronte, dove si inserisce il peduncolo del tratto olfattivo, costituisce parte dell'area piriforme. La porzione al di fuori della curvatura della fessura corioidea (si vedano Figg. 9.26 e 9.30) costituisce la formazione ippocampale. In questa regione proliferano e migrano i progenitori neurali della corteccia in fase di sviluppo. La parete dell'emisfero si ispessisce, producendo un rilievo che si proietta sul lato mediale del ventricolo. Tale rilievo è l'ippocampo, il quale appare dapprima sulla parete mediale dell'emisfero nell'area superiore e anteriore alla lamina terminale (area paraterminale) e si estende gradualmente all'indietro, curvando nella regione del lobo temporale, dove diventa adiacente all'area piriforme. La zona marginale nelle vicinanze dell'ippocampo è invasa da neuroni che formano la circonvoluzione dentata. Entrambi si estendono dall'area paraterminale all'indietro al di sopra della fessura corioidea e seguono la sua curva verso il basso e in avanti in direzione del polo temporale, dove si continuano nell'area piriforme. Un solco poco profondo, il solco dell'ippocampo, attraversa la superficie mediale dell'emisfero attraverso la formazione ippocampale. Le fibre efferenti dalle cellule dell'ippocampo si riuniscono lungo il limite mediale e decorrono in avanti immediatamente sopra la fessura corioidea.

Rostralmente, girano in direzione ventrale ed entrano nella parte laterale della lamina terminale per accedere all'ipotalamo, dove terminano dentro e intorno al corpo mammillare e ai nuclei vicini. Queste fibre ippocampali efferenti formano la fimbria dell'ippocampo e il fornice.

Fibre proiettive, capsula interna

La crescita della neocortex e la sua enorme espansione durante l'ultima parte del 3° mese sono associate all'iniziale comparsa delle fibre proiettive corticofughe e corticipete e della capsula interna. Le fibre seguono la via formatasi per apposizione del margine laterale del talamo con il margine mediale del corpo striato, dividendo quest'ultimo, quasi integralmente, in una porzione laterale, il nucleo lentiforme, e in una porzione mediale, il nucleo caudato; la confluenza di questi due nuclei rimane limitata alle regioni anteroinferiori (si vedano Figg. 9.26 e 9.27). I tratti corticospinali cominciano il loro sviluppo nella 9ª settimana di vita fetale, raggiungono il bulbo caudale alla 15ª settimana, completano la decussazione piramidale entro la 17ª settimana, si estendono ai segmenti cervicale e toracico del midollo spinale entro la 19ª settimana e raggiungono i rispettivi limiti caudale e lombosacrale entro la 29ª setti-

mana. Le fibre destinate alle regioni cervicale e toracica superiore, responsabili dell'innervazione degli arti superiori, sono in anticipo sulle fibre che innervano gli arti inferiori e queste, a loro volta, sono in anticipo sulle fibre che innervano la faccia: i tempi di sviluppo dei riflessi associati a queste tre parti del corpo sono scaglionati in modo analogo. Le proporzioni delle fibre incrociate e non incrociate in ciascun tratto corticospinale sono variabili; in soggetti con malformazioni della fossa posteriore, malformazione di Dandy-Walker e sindrome di Joubert sono stati riscontrati un tratto corticospinale con prevalenza di fibre non incrociate e totale assenza di decussazione piramidale. Esiste evidenza di una sostanziale riorganizzazione plastica della corteccia motoria e delle proiezioni corticospinali a seguito di pregresse lesioni perinatali del sistema corticospinale (Eyre 2007). Per ulteriori letture di approfondimento dello sviluppo del tratto piramidale umano, si veda ten Donkelaar et al. (2004). La crescita della neocortex e la sua enorme espansione durante l'ultima parte del 3° mese sono associate all'iniziale comparsa delle fibre proiettive corticofughe e corticipete e della capsula interna.

La maggior parte delle masse nucleari sottocorticali riceve terminazioni dalle fibre discendenti di origine corticale. Queste sono connesse dai fasci talamocorticali, ipotalamocorticali e da altri fasci afferenti ascendenti. Le fibre della capsula interna passano lateralmente alla testa e al corpo del nucleo caudato, al corno anteriore e alla parte centrale del ventricolo laterale, alle estensioni rostroventrali e al corpo del fornice, al talamo dorsale e alla fessura corioidea dorsale, e medialmente al nucleo lentiforme (si vedano Figg. 9.26 e 9.27).

Formazione di giri e solchi

Fatta eccezione per il solco ippocampale cavo e la fossa cerebrale laterale, le superfici dell'emisfero rimangono lisce e continue fino all'inizio del 4° mese (si veda Fig. 9.29). Il solco parieto-occipitale compare intorno a quell'epoca sul margine mediale dell'emisfero. La sua comparsa sembra associata a un aumento del numero delle fibre dello splenio nel corpo calloso. Nello stesso periodo, la porzione posteriore della scissura calcarina prende forma come solco cavo che si estende in avanti da una regione prossima al polo occipitale. Si tratta di un vero e proprio ripiegamento su se stessa della corteccia sul lungo asse dell'area striata, che produce un rilievo, il *calcar avis*, sulla parete mediale del corno posteriore del ventricolo.

Il solco del cingolo compare sul margine mediale dell'emisfero durante il 5° mese, mentre al 6° mese compaiono solchi sui margini inferiori e superolaterali. Fanno inoltre la loro comparsa i solchi centrale, precentrale e postcentrale, ciascuno in due parti (superiore e inferiore) che di solito si fondono subito dopo, sebbene possano rimanere discontinue. I solchi frontali superiore e inferiore, infraparietale, occipitale, temporale superiore e inferiore, occipitotemporale, collaterale e rinale compaiono tutti nello stesso periodo. Dalla fine dell'8° mese tutti i solchi più importanti risultano riconoscibili (si veda Fig. 9.29).

Sviluppo delle commessure

Lo sviluppo delle commessure determina una profonda modificazione della parete mediale dell'emisfero. Al momento della loro comparsa, i due emisferi sono connessi tra loro dalla parte mediana del telencefalo. La lamina del tetto di quest'area rimane epiteliale, mentre il suo pavimento viene invaso dalle fibre del nervo ottico che decussano e dei nuclei ipotalamici in fase di sviluppo. Queste due vie non sono pertanto disponibili per il passaggio delle fibre commessurali che si portano da un emisfero all'altro attraverso il piano mediano, costrette pertanto a passare attraverso la parete rostrale del foro interventricolare, ossia attraverso la lamina terminale. Le prime commessure che si sviluppano sono quelle associate alla paleocortex e all'archicortex. Le fibre dei tratti olfattivi attraversano la parte ventrale o inferiore della lamina terminale e, insieme alle fibre dell'area piriforme e prepiliforme e dei corpi amigdaloidi, formano la parte rostrale della commessura anteriore (si veda Fig. 9.30; Fig. 9.31). I due ippocampi, inoltre, si connettono tramite fibre trasverse che attraversano da fornice a fornice la porzione superiore della lamina terminale, formando la commessura del fornice (commessura ippocampale). Numerosi altri fasci che decussano (noti come commessure sovraottiche, sebbene esse non siano vere e proprie commessure) si sviluppano nella lamina terminale immediatamente dorsalmente al chiasma ottico, tra quest'ultimo e la commessura anteriore.

Le commessure della neocortex si sviluppano in seguito e seguono le vie già stabilite dalle commessure del sistema limbico. Le fibre della superficie tentoriale dell'emisfero entrano in contatto con la commes-

sura anteriore e vanno a costituire la sua parte posteriore più ampia. Tutte le altre fibre commissurali della neocortex si associano strettamente con la commessura del fornice e si dispongono sulla superficie dorsale. Queste fibre aumentano enormemente di numero, facendo sì che il fascio superi rapidamente le dimensioni di quelli vicini, dando luogo al corpo calloso (si vedano Figg. 9.30 e 9.31).

Il corpo calloso origina come una spessa massa che connette i due emisferi cerebrali intorno e sopra la commessura anteriore. (Tale sito è stato definito area precommessurale, termine che si è deciso di non adottare in questo volume a causa dell'uso sempre più diffuso dell'aggettivo precommessurale per indicare la posizione di parti del lobo limbico, nello specifico il rudimento preippocampale, le aree settali, i nuclei e i cordoni del fornice, in relazione alla commessura anteriore dell'encefalo maturo.) L'estremità superiore di quest'area commissurale neocorticale si estende indietro a formare il tronco del corpo calloso. Il rostro del corpo calloso si sviluppa in seguito e separa parte dell'estremità rostrale dell'area limbica dal resto dell'emisfero cerebrale. Un ulteriore sviluppo dorsale del tronco del corpo calloso determina l'inclusione dell'area limbica, che si allunga a formare il setto pellucido bilateralmente. Accrescendosi all'indietro, il corpo calloso si estende sopra la fessura corioidea, portando la commessura del fornice sulla

sua superficie inferiore. In questo modo si forma un nuovo pavimento per la fessura longitudinale e le ulteriori strutture vanno a collocarsi sopra il tetto epiteliale del terzo ventricolo. Accrescendosi all'indietro, il corpo calloso invade l'area fino ad allora occupata dalla parte superiore della formazione ippocampale archicorticale; le corrispondenti parti della circonvoluzione dentata e dell'ippocampo si riducono a vestigia, l'*indusium griseum* e le strie longitudinali. Ciononostante, le regioni archicorticali posteroinferiori (temporali) sia della circonvoluzione dentata sia dell'ippocampo persistono e si allargano.

Sviluppo cellulare della corteccia cerebrale

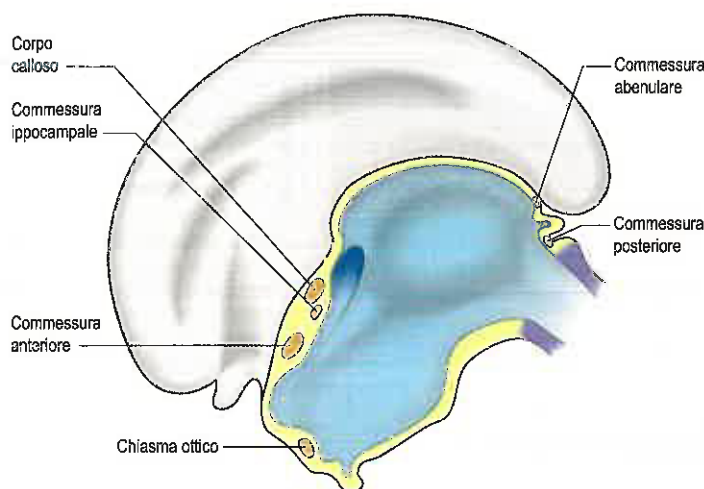
I neuroni corticali non sono generati all'interno della corteccia stessa, ma in zone embrionali transitorie proliferative come la zona ventricolare (VZ) e la zona subventricolare (SVZ). Le precise modalità di divisione cellulare e la successiva migrazione della progenie di tali divisioni lungo gli steli di una transitoria popolazione di cellule gliali radiali trasformano il neuroepitelio del prosencefalo embrionale nella corteccia cerebrale adulta (Noctor et al. 2004). I neuroni originano da una linea di cellule staminali gliali radiali e transitano amplificando le cellule progenitrici intermedie; l'espansione in una o entrambe le popolazioni cellulari è stata proposta come potenziale meccanismo di espansione neocorticale (Kriegstein e Gotz 2003, Lui et al. 2011). I primi neuroni corticali si accumulano in una sequenza con schema "fuori-dentro" a formare la prelamina. Successive generazioni di neuroni migrano nella prelamina, formando una serie di strati detti lamina corticale, che separa la prelamina in uno strato superficiale sulla superficie piaie, la zona marginale, e uno strato più profondo, la sottolamina. I neuroni sottolaminari si integrano nei circuiti intra- ed extracorticali, estendendo gli assoni attraverso la capsula interna in direzione del talamo e del collicolo superiore in periodi precedenti la nascita degli altri neuroni corticali (Kanold e Luhmann 2010). Nell'uomo, la sottolamina raggiunge le sue dimensioni massime alla 25ª settimana circa di gestazione e regredisce entro i 6 mesi di vita (Kostovic et al. 2012). In riferimento allo sviluppo, alla modulazione e alla scomparsa della sottolamina, si vedano Hoerder-Suabedissen e Molnar (2015). I neuroni della sottolamina sono sensibili a lesioni nel corso delle fasi di sviluppo prenatale; la loro prematura perdita è stata coinvolta nella patogenesi di deficit cronici come ritardo cognitivo, disturbi del comportamento ed epilessia associata a nascita pretermine (Jantzie et al. 2014).

I neuroni migrano lungo i processi gliali radiali (si veda Fig. 9.5). La migrazione dei precursori neuronali dalle zone ventricolari e intermedie avviene radialmente verso la superficie piaie (Kriegstein e Gotz 2004). Procedendo dalla superficie piaie verso l'interno possono essere definite le seguenti zone: marginale, lamina corticale, sottolamina, intermedia, subventricolare e ventricolare (Fig. 9.32). (Con riferimento alla nomenclatura delle zone in via di sviluppo, si veda Bystron et al. 2008.) La zona marginale, lo strato più esterno della corteccia cerebrale in fase di sviluppo, formerà lo strato 1; i neuroni della lamina corticale e sottolaminare formano i neuroni dei rimanenti (2-6) strati corticali, la cui complessità varia in funzione della sede considerata e con ulteriori incrementi di neuroni dalle zone più profonde. La zona intermedia si trasforma gradualmente nella sostanza bianca dell'emisfero. Nel frattempo, altre cellule progenitrici profonde producono generazioni di glioblasti che migrano anche negli strati più superficiali. Quando la proliferazione si riduce e infine cessa nelle zone ventricolari e subventricolari, le rimanenti cellule si differenziano nelle cellule ependimali generali o specializzate, taniciti o cellule gliali subependimali.

Il periodo di proliferazione dei differenti neuroni corticali varia a seconda della lamina di destinazione e del tipo cellulare. I primi gruppi di cellule che migrano sono destinati alle lamine corticali profonde, mentre i gruppi successivi passano attraverso essi in direzione di regioni più superficiali. La zona sottolaminare è prevalente nel 2° trimestre di gestazione: contiene neuroni circondati da un denso neuropilo ed è la sede della più intensa sinaptogenesi nella corteccia embrionale. L'effetto cumulativo di questo accrescimento radiale e tangenziale risulta evidente in una marcata espansione dell'area di superficie della corteccia in assenza di un incremento paragonabile nel suo spessore (Rakic 1988, Rakic 2009).

Nelle pareti del pallio dell'emisfero cerebrale del mammifero, le regioni filogeneticamente più antiche – le prime a differenziarsi durante l'ontogenesi – sono quelle che rivestono il foro interventricolare e la sua estensione, la fessura corioidea, la lamina terminale e il lobo piriforme. Il pallido fornisce inoltre interneuroni alla formazione della

A 10 settimane



B 16 settimane

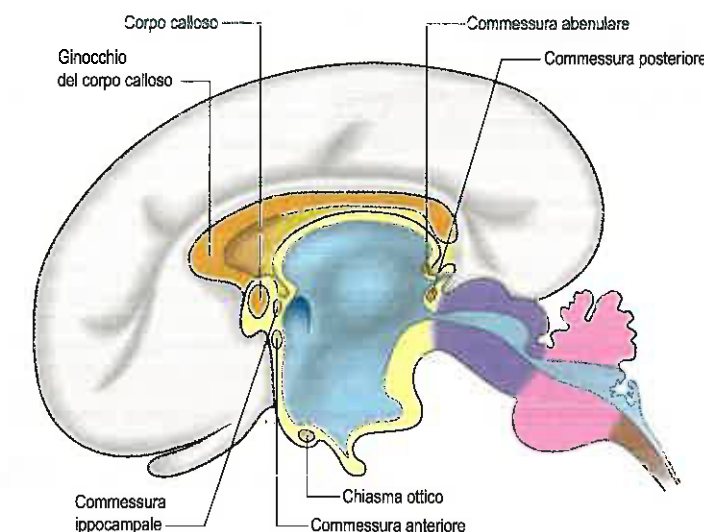
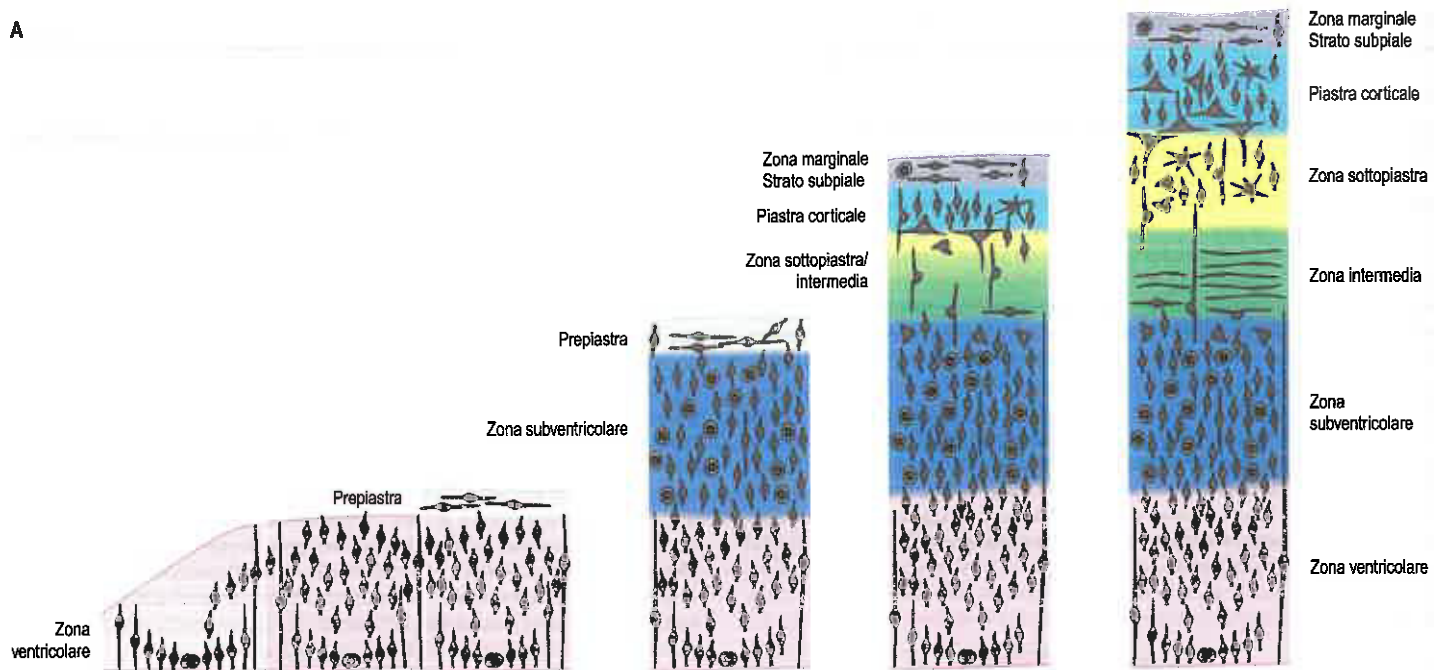


Fig. 9.31 Sezioni mediane che mostrano la formazione delle commessure. Il telencefalo dà origine ai tratti commissurali che integrano le attività degli emisferi sinistro e destro. I tratti includono le commessure anteriore e ippocampale e il corpo calloso. Le piccole commessure posteriore e abenulare originano dall'epitalamo.

A



B

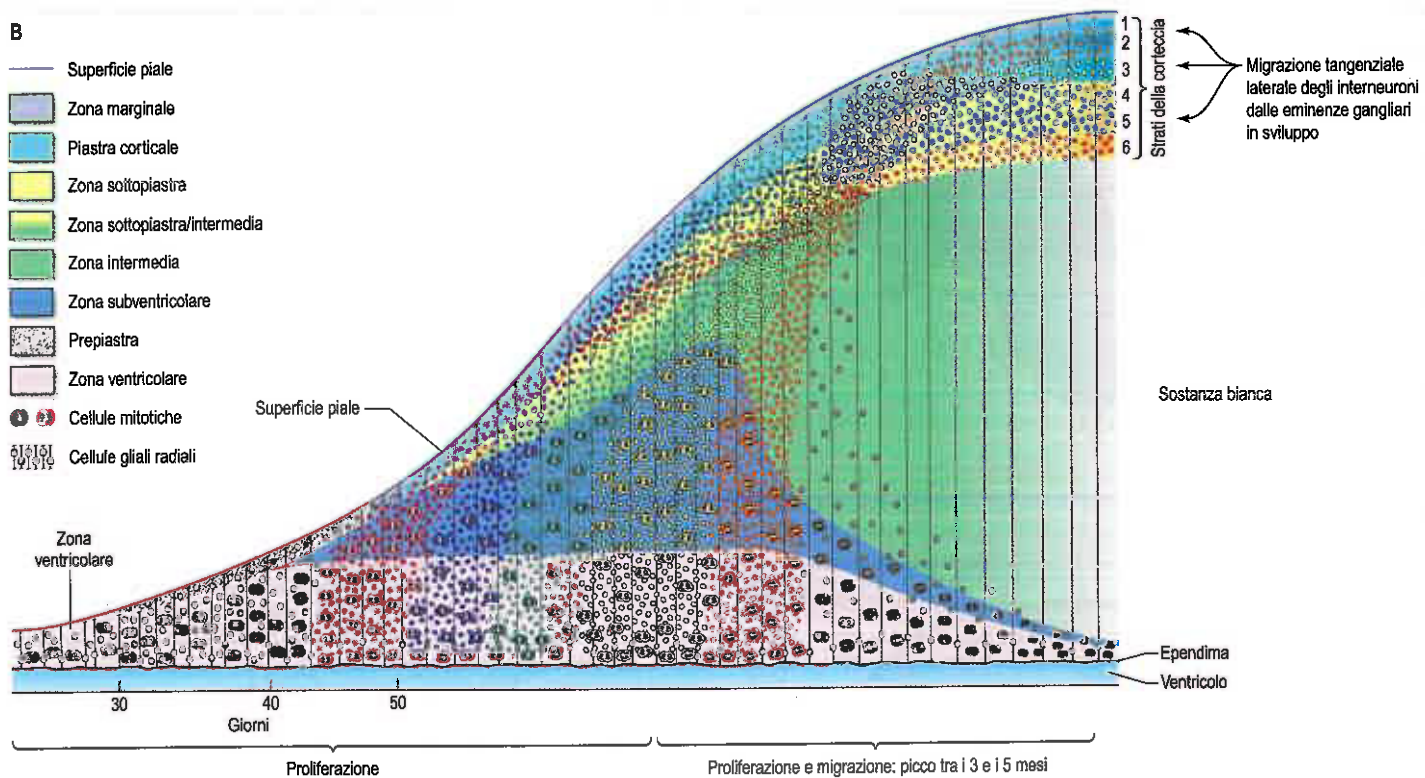


Fig. 9.32 A. Strati del telencefalo in via di sviluppo. La prima organizzazione pseudostratificata del tubo neurale è definita dalla glia radiale che si estende dalla superficie ventricolare alla superficie piaie. I neuroblasti e i glioblasti si dividono in zone ventricolare e subventricolare e migrano radialmente lungo la glia radiale a formare una lamina corticale e una sottolamina. La prelamina, la sottolamina, la zona subventricolare e in ultima analisi quella ventricolare recedono durante lo sviluppo e le prime fasi della vita postnatale. **B.** Successiva migrazione dei neuroblasti dalle zone ventricolare e subventricolare alla corteccia. Le prime cellule che migrano verso la lamina corticale e la zona della sottolamina formano le lamine corticali profonde. Le cellule successive migrano radialmente fra queste cellule verso la porzione esterna della corteccia in via di sviluppo. Si noti l'iniziale estesa proliferazione della zona subventricolare e la sua successiva riduzione al migrare delle cellule ivi contenute in direzione radiale verso la corteccia. L'effetto di questa migrazione cellulare radiale verso la superficie corticale in sviluppo è l'espansione dell'area corticale anziché un innalzamento dello spessore corticale. Gli assoni provenienti dalle cellule nella corteccia si estendono nella zona intermedia, che diviene sostanza bianca cerebrale. Una volta formati i primissimi strati corticali, le cellule che originano dalle eminenze gangliari migrano tangenzialmente negli strati corticali e formano gli interneuroni.

corteccia cerebrale. Una grande porzione di cellule inibitorie GABAergiche (non piramidali) non è generata nella zona ventricolare, ma migra tangenzialmente attraverso la giunzione striatocorticale per raggiungere la corteccia (Wonders e Anderson 2006; Metin et al. 2006; Molnar e Butt 2013; Hansen et al. 2013; Fig. 9.33).

Le profonde differenze interspecie tra il sistema nervoso degli invertebrati, dei murini, dei primati non umani e dei primati da lungo tempo rappresentano un problema particolare, talvolta intrattabile, per i neuroscienziati che studiano l'evoluzione della corteccia cerebrale umana. La conoscenza attuale degli eventi pre- e postnatali che regola-

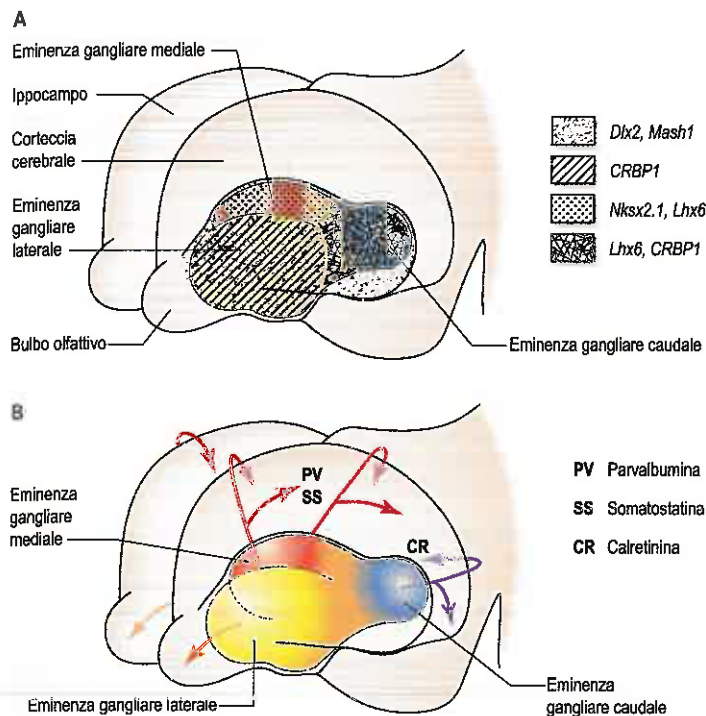


Fig. 9.33 A. L'eminanza gangliare del subpallio si suddivide in tre regioni: laterale (LGE), mediale (MGE) e caudale (CGE), in base ai pattern di espressione di vari fattori di trascrizione (*Dlx2*, *Mash1*, *Nkx2.1* e *Lhx6*) e della proteina cellulare 1 legante il retinolo (*CRBP1*). **B.** Principali vie migratorie degli interneuroni originanti dalle tre suddivisioni dell'eminanza gangliare. Le cellule della MGE tendono a migrare lateralmente e a diffondersi attraverso la corteccia, le cellule della CGE migrano prevalentemente verso il telencefalo caudale, mentre le cellule della LGE migrano rostralmente e forniscono gli interneuroni del bulbo olfattivo. È stato suggerito che molte cellule della MGE si differenzino in interneuroni immunoreattivi per parvalbumina (PV) e somatostatina (SS), mentre molte cellule della CGE si differenziano in interneuroni immunoreattivi per la calretinina (CR). (Da Métin et al. 2006.)

no i numeri di neuroni e le rispettive cellule gliali associate, della dinamica della migrazione neuronale negli strati, nelle colonne e nelle regioni di competenza, dell'enorme espansione della superficie corticale e dello sviluppo della connettività, in particolare delle reti che mediano le funzioni cognitive superiori e il linguaggio, rimane elementare in relazione alla corteccia umana. (Per ulteriori letture di approfondimento sull'evoluzione della neocorteccia, si vedano Rakic 2009, Lui et al. 2011, Geschwind e Rakic 2013, Lister et al. 2013.)

L'Allen Human Brain Atlas (<http://human.brain-map.org/>) usa i microarray del DNA ai fini della profilazione trascrizionale di diverse centinaia di sedi che occupano la neocorteccia umana adulta (Hawrylycz et al. 2012), mentre il NIH Blueprint Non-Human Primate Atlas descrive il profilo di singoli strati corticali nel macaco Rhesus (<http://www.blueprintnhp.org/>). Analogamente, il BrainSpan Atlas of the Developing Human Brain (<http://www.brainspan.org/>) è una risorsa per lo studio del transcriptoma nello sviluppo cerebrale umano, mediante l'impiego del sequenziamento del RNA su certe regioni corticali nel corso di un'intera vita, nonché di microarray a più alta risoluzione nella corteccia di metà gestazione su strati singoli microdissecati a laser di diverse regioni della neocorteccia in corso di sviluppo.

Anche se il significato biologico del gradiente "dentro-fuori" della neurogenesi è ancora da stabilire, è noto che, se tale gradiente è disturbato per effetto di fattori genetici o epigenetici, la funzione corticale dei neuroni evidenzia anomalie. Le conseguenze di una mancata o ritardata migrazione neuronale sono causa di numerose affezioni, come lisencefalia, schizofrenia, autismo e ritardo mentale (Wu et al. 2014).

Encefalo neonatale e riflessi neonatali

L'encefalo del neonato a termine pesa circa 300-400 g, con un peso medio di 350 g; l'encefalo dei neonati maschi è leggermente più pesante di quello delle femmine. Poiché la testa alla nascita è grande (pari a un

quarto della lunghezza corporea totale), anche l'encefalo è proporzionalmente più grande e costituisce il 10% del peso corporeo contro il 2% dell'adulto. Alla nascita, l'encefalo presenta un volume pari al 25% di quello che sarà nella vita adulta. La maggior parte dell'accrescimento avviene durante il 1° anno, alla fine del quale il volume dell'encefalo raggiunge il 75% del volume dell'adulto. L'accrescimento può essere spiegato in parte dall'aumento nelle dimensioni dei corpi cellulari dei nervi, dalla moltitudine e dalle dimensioni dei loro alberi dendritici, degli assoni e delle collaterali, nonché dalla crescita delle cellule neurogliali e dei vasi sanguigni cerebrali, ma riflette principalmente la mielinizzazione di molti assoni: le vie sensitive – visiva, uditiva e somatica – mielinizzano per prime; successivamente le fibre motorie. Durante il 2° anno e in quelli successivi, la crescita prosegue molto più lentamente. L'encefalo raggiunge il 90% delle dimensioni di quelle dell'adulto entro il 5° anno, il 95% entro i 10 anni e il 100% entro il 17° o 18° anno, in gran parte quale risultato della continua mielinizzazione dei vari gruppi di fibre nervose.

I solchi degli emisferi cerebrali appaiono al 4° mese di gravidanza (si veda Fig. 9.29). A termine, è possibile riscontrare l'organizzazione generale dei solchi e dei giri, ma l'insula non è completamente coperta, il solco centrale è situato più rostralmente e il solco laterale è più obliquo che nell'adulto. Sono stati identificati molti degli stadi dello sviluppo dei solchi e dei giri nell'encefalo dei neonati prematuri. Tra i nervi cranici, il nervo olfattivo e il nervo ottico a livello del chiasma sono molto più grandi che nell'adulto, mentre le radici degli altri nervi sono relativamente più piccole.

L'encefalo occupa il 97,5% della cavità cranica nel lasso di tempo compreso tra la nascita e i 6 anni di età, termine dopo il quale lo spazio tra l'encefalo e il cranio aumenta di volume fino a quando, nell'adulto, l'encefalo non occupa che il 92,5% della cavità cranica. I ventricoli cerebrali sono più ampi nell'encefalo del neonato che nell'adulto. Il neonato possiede un totale di 10-15 mL di liquor cefalorachidiano se nato da parto spontaneo e 30 mL se nato con taglio cesareo. Quando la testa si muove nel canale vaginale ed è compressa, il liquor viene spinto nei seni venosi; con il taglio cesareo questo non accade.

Mielinizzazione

Gli assoni originanti da neuroni corticali si allungano durante la vita prenatale e postnatale formando tratti e fascicoli di sostanza bianca (Fig. 9.34). Le cellule progenitrici degli oligodendrociti sono inizialmente prevalenti nella zona subventricolare e successivamente (19^a-22^a settimana di gestazione) nella zona sottolaminare (Jakovcevski et al. 2009). Studi suggeriscono tre successive fasi della linea oligodendrocytaria umana (pre-oligodendrocita, oligodendrocita immaturo e oligodendrocita maturo) nella sostanza bianca cerebrale umana tra l'epoca di metà gestazione e la nascita a termine (Back et al. 2001). I gradienti ventrodorsali di densità e mielinizzazione delle cellule progenitrici degli oligodendrociti sono descritti nel telencefalo.

La mielinizzazione è un processo che copre un lasso di tempo prolungato, che inizia durante il 2° trimestre nel SNP. Le radici motorie iniziano a mielinizzarsi prima delle radici sensitive nel SNP, mentre i nervi sensitivi cominciano a mielinizzarsi prima dei nervi motori. I nervi cranici del mesencefalo, del ponte e del bulbo iniziano a mielinizzarsi all'incirca al 6° mese di gestazione. In riferimento ai meccanismi molecolari attualmente noti nella regolazione di molte fasi coinvolte nel processo di mielinizzazione nel SNC e SNP (comprese specificazione dei precursori, proliferazione, migrazione, differenziazione e mielinizzazione degli assoni di competenza), si vedano rispettivamente Mitew et al. (2013) e Pereira et al. (2012).

La sequenza della mielinizzazione delle vie motorie può spiegare, almeno in parte, l'ordine di comparsa del tono muscolare e della postura del prematuro e del neonato. La mielinizzazione dei fasci corticospinali ha inizio nei 10-14 giorni successivi alla nascita nella capsula interna e nei peduncoli cerebrali e procede poi simultaneamente in entrambi i tratti. La mielinizzazione delle varie vie sottocorticali (vestibolospinale, reticolospinale, olivospinale e tectospinale) inizia a 24-30 settimane di gestazione per i gruppi mediali e a 28-34 settimane di gestazione per i gruppi laterali. L'evidenza relativa all'imaging del tensore di diffusione suggerisce che la mielinizzazione è il processo prevalente durante il 1° anno di vita, partendo centralmente per spostarsi in direzione periferica e diffondersi in via anterograda dal lobo occipitale al lobo frontale (Gao et al. 2009). La mielina sembra svilupparsi dapprima intorno agli assoni più lunghi; nel nato preter-

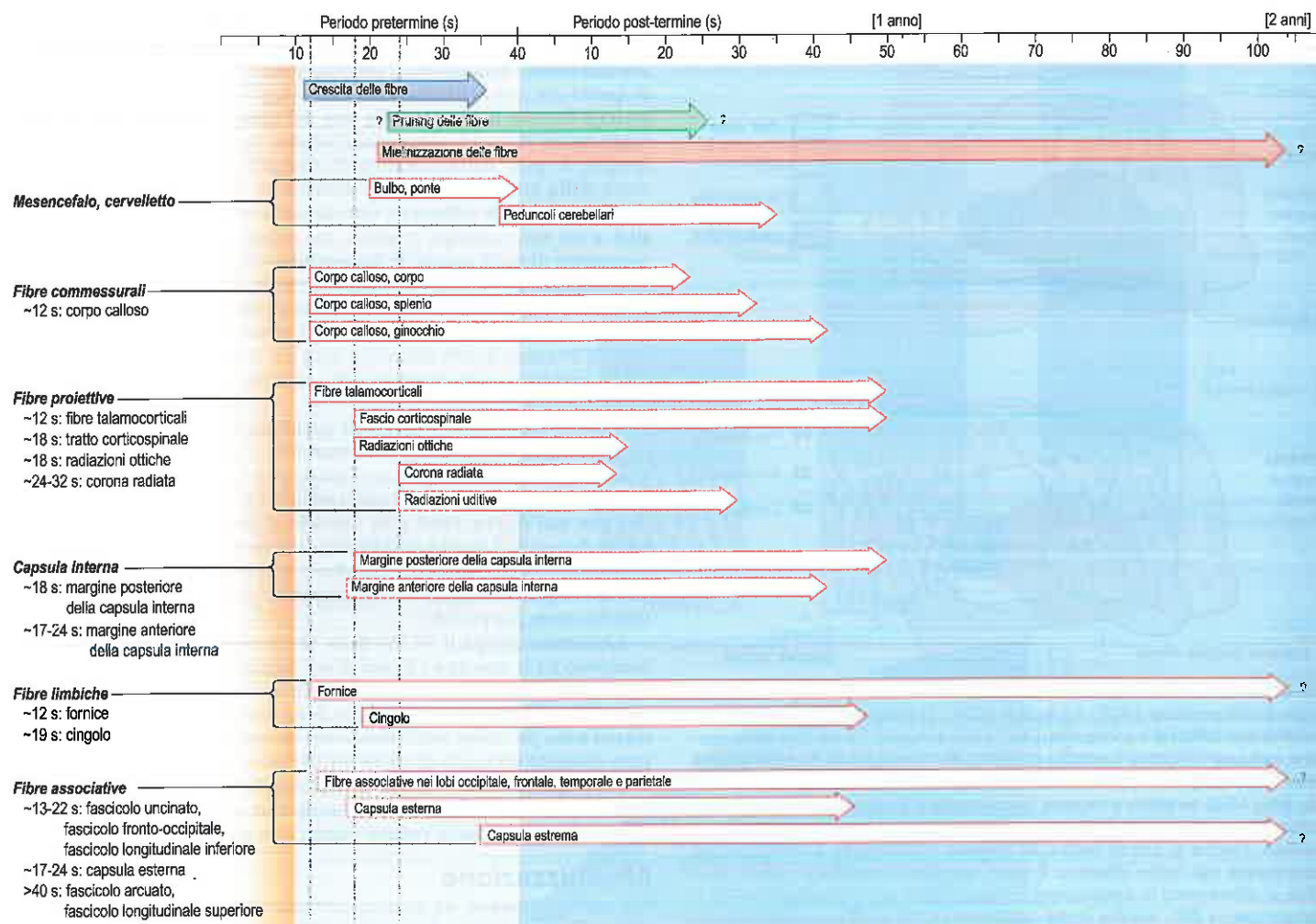


Fig. 9.34 Intervallo di osservazione generale dello sviluppo della sostanza bianca. (Da Dubois et al. 2014.)

mine, dunque, i meccanismi di estensione precedono quelli di flessione, mentre la flessione delle dita precede l'estensione. A termine, il neonato a riposo ha un forte tono flessorio accompagnato dall'adduzione di tutti gli arti. I neonati mostrano inoltre una netta preferenza per la posizione della testa rivolta a destra, che sembra essere indipendente dalle pratiche di manipolazione e può riflettere la normale asimmetria delle funzioni cerebrali a questa età. Dal confronto tra i tassi di mielinizzazione postnatale del cervello umano e quelli dei primati, emerge che l'uomo raggiunge il 60% circa della mielinizzazione adulta durante l'adolescenza (rispetto al 96% degli scimpanzé). Lo sviluppo di mielina nell'organismo umano prosegue fino al termine dei 30 anni. Miller et al. (2012) suggeriscono che questo schema di connettività neurale nell'uomo possa favorire una maggiore plasticità e inclinazione alla formazione nello sviluppo del circuito funzionale per effetto delle interazioni ambientali e sociali in vita. Il ritardo massimo nel processo di mielinizzazione si osserva nella corteccia prefrontale, area in cui numerosi circuiti neurali legati all'apprendimento e alla memoria si sviluppano solo dopo il conseguimento della maturità sessuale.

Riflessi presenti alla nascita

Alla nascita è presente una serie di riflessi, la cui valutazione è utilizzata per indicare il normale sviluppo del sistema nervoso e dei muscoli corrispondenti. Allo scopo di determinare l'età gestazionale, si dimostrano particolarmente utili cinque test di sviluppo neurologico. Il riflesso pupillare è pressoché assente prima delle 29 settimane di gestazione e compare dopo le 31 settimane; il riflesso glabellare, un ammiccamento in risposta a un piccolo colpo sulla glabella, è assente prima delle 32 settimane e presente dopo le 34 settimane; il riflesso di raddrizzamento del collo compare tra le 34 e le 37 settimane; la risposta di trazione, per cui il bambino, afferrato per i polsi, risponde al sollevamento dalla po-

sizione supina con la flessione del collo o delle braccia, compare dopo le 33 settimane; la rotazione della testa in risposta alla luce compare tra le 32 e le 36 settimane. L'arco riflesso midollare si sviluppa completamente dalle 8 settimane di gestazione e il tono flessorio degli arti inferiori è evidenziabile all'incirca dalle 29 settimane. Il riflesso di Babinski, che consiste nell'estensione dell'alluce con uno sventagliamento delle altre dita in risposta alla stimolazione del margine laterale della pianta del piede, è frequentemente indotto nei neonati e riflette lo scarso controllo corticale della funzione motoria dell'encefalo immaturo. I riflessi si sviluppano generalmente con l'aumento del tono muscolare. La loro comparsa procede in modo sequenziale da quelli caudali a quelli cefalici, cioè nell'arto inferiore prima che nel superiore, e in modo centripeto, ovvero i riflessi distali compaiono prima di quelli prossimali (Allen e Capute 1990).

I riflessi usuali che possono essere indotti nel neonato comprendono quello di Moro, risposta tonica asimmetrica del collo, di suzione, di prensione, di posizionamento (l'appoggio su un tavolo del dorso del piede con il bordo produce una risposta di "caduta oltre il bordo"), di marcia automatica e incurvamento del tronco (indotta dall'accarezzamento dell'area paravertebrale con il neonato in posizione prona). L'esame dell'apparato motorio e la determinazione di questi riflessi consentono la valutazione del sistema nervoso in relazione all'epoca gestazionale. Il neonato mostra inoltre riflessi complessi, come i riflessi nasali, di suzione e deglutizione. A una corretta epoca gestazionale di 32 settimane o più, presenta un riflesso di suzione più sviluppato e una maggiore rapidità di nutrizione orale (Neiva et al. 2014).

Il riflesso uditivo presente nel neonato a termine è la produzione di emissioni otoacustiche da attività cellulare sensitiva nell'orecchio interno in risposta a un suono, che oggi rientra nell'ambito dell'esame dell'udito di routine del neonato.

Il riflesso nasale produce apnea tramite il riflesso dell'immersione, starnuto, inspirazione rumorosa e i riflessi sia somatici sia autonomi. Nei neonati, la stimolazione della faccia e della cavità nasale con acqua o irritanti locali determina apnea. Il respiro si ferma durante l'espiazione, con la chiusura della laringe, l'infante mostra bradicardia e una più bassa gittata cardiaca. Il flusso sanguigno per la cute, le aree splancniche, i muscoli e i reni si riduce, mentre è mantenuto il flusso per il cuore e l'encefalo. L'introduzione in faringe di liquidi diversi nei neonati pretermine produce risposte differenti. Un confronto tra gli effetti dell'acqua e della soluzione salina nella faringe ha mostrato che l'apnea, l'ostruzione delle vie aeree e la deglutizione avvengono molto più frequentemente con l'acqua che con la soluzione salina, suggerendo la presenza di un chemoriflesso delle vie aeree superiori. Il reflusso di contenuto gastrico nell'esofago è una causa riconosciuta di apnea e costituisce un evento acuto potenzialmente fatale nel neonato. Risposte riflesse alla temperatura della faccia e della rinofaringe sono necessarie per iniziare la ventilazione polmonare. Per molti anni le ostetriche hanno soffiato sui volti dei neonati per indurre il primo respiro.

La suzione e la deglutizione sono una serie di riflessi particolarmente complessi, in parte consci e in parte inconsci. Come riflesso combinato, la suzione e la deglutizione richiedono la coordinazione di un numero elevato dei 12 nervi cranici. Nell'arco delle prime due poppate, il neonato riesce a raggiungere una velocità di suzione pari a 1 al secondo, a deglutire dopo 5 o 6 suzioni e a respirare ogni 2 o 3 suzioni. L'aria entra ed esce dai polmoni attraverso la nasofaringe e il latte scorre attraverso la faringe verso l'esofago senza apparente interruzione della respirazione e della deglutizione o significativa deviazione di aria nello stomaco o liquidi in trachea.

I movimenti della deglutizione sono rilevabili a circa 11 settimane di gestazione; nell'utero il feto ingerisce 450 mL di liquido amniotico al giorno. La suzione e la deglutizione nei prematuri (1.700 g) non sono associate alle onde peristaltiche primarie dell'intestino; tuttavia, nei bambini più grandi e nei neonati a termine, almeno il 90% degli atti deglutitori dà inizio a onde peristaltiche primarie.

In genere, la suzione si sviluppa leggermente più tardi rispetto alla deglutizione, sebbene nei bambini prematuri siano stati notati movimenti della bocca addirittura a 18-24 settimane di gestazione; gli infanti nati a 29-30 settimane di gestazione fanno movimenti di suzione alcuni giorni dopo la nascita. La comparsa di attività coordinate non si verifica prima delle 33-34 settimane. Il concetto di suzione non nutritiva e nutritiva è stato introdotto per spiegare le diverse velocità di suzione osservate nel neonato. La suzione non nutritiva, quando le pressioni intraorali ritmiche negative non determinano l'assunzione di latte, può essere spontanea o stimolata da un oggetto introdotto in bocca. Questo tipo di suzione tende ad avere una velocità doppia rispetto alla suzione nutritiva; la frequenza di suzione nel caso di suzione non nutritiva è 1,7 suzioni al secondo nel neonato prematuro di 37-38 settimane, 2 suzioni al secondo nel neonato a termine e 2,7 suzioni al secondo a 7-9 mesi di vita. I tempi corrispondenti relativi alla suzione nutritiva sono circa 1 suzione al secondo nel neonato a termine, fino ad aumentare a 1,5 suzioni al secondo entro i 7 mesi di vita.

Il gusto del liquido come pure il contenuto di nutrienti determinano l'efficienza delle suzioni nutritive nel periodo neonatale precoce. Con il latte si osserva una maggiore suzione che non con il destrosio al 5%; tuttavia, l'attività di suzione aumenta con soluzioni che alla valutazione dell'adulto sono definite dolci.

Nei neonati a pieno termine, il posizionamento di un cucchiaino od cibo nella parte anteriore della lingua stimola il riflesso di estrusione: le labbra sono portate in avanti e la lingua spinge vigorosamente contro l'oggetto. Dal 4°-6° mese il riflesso cambia e il cibo depositato sulla parte anteriore della lingua viene portato verso la parte posteriore della lingua, nella faringe, e deglutito (per la descrizione della deglutizione nell'adulto, si veda Cap. 26). I movimenti ritmici del mordere compaiono dal 7°-9° mese di vita postnatale, anche in assenza di denti.

Nell'infanzia, le difficoltà di suzione e di deglutizione possono costituire una precoce indicazione di alterate funzioni del sistema nervoso. Esiste una correlazione interessante tra gli stili di nutrizione dei neonati e le loro successive abitudini alimentari. I bambini che, sulla base della misurazione dello spessore della plica cutanea dei tricipiti, risultavano obesi a 1 o 2 anni di età, nel 1° mese di vita presentavano un modo di nutrirsi caratterizzato da una suzione molto rapida che produceva pressioni più alte durante gli "atti" di suzione protratti e caratteriz-

zata da periodi più brevi tra gli "atti" di suzione. Un numero minore di pasti e una pressione di suzione più elevata sembrano essere associati a una maggiore adiposità. I neonati che non sono in grado di alimentarsi per via orale nelle prime settimane di vita in conseguenza di un'anomalia congenita come l'atresia esofagea possono sviluppare avversione al cibo.

Maturazione cerebrale postnatale

Gli studi anatomici di cervelli neonatali e postnatali condotti per valutare la progressione evolutiva sono oggi possibili mediante l'impiego di imaging a risonanza magnetica con tensore di diffusione (DTMRI). Una serie di studi ha valutato lo stato di sviluppo di tratti di sostanza bianca relativi al periodo compreso fra epoche gestazionali e la prima infanzia (Huang et al. 2006, Huang et al. 2009, Lodygensky et al. 2010, Huang e Vasung 2014) (si veda Fig. 9.34). È stato dimostrato che i neonati prematuri con peso alla nascita molto basso presentano uno spessore corticale alterato, che persiste fino in età adolescenziale tardiva (Bjurland et al. 2013) e una lesione della sostanza bianca, anche leucomalacia periventricolare (Ment e Sould 2012, Molnar e Rutherford 2013). Non è chiaro se questo tipo di alterazioni sia conseguenza del parto pretermine, di una lesione cerebrale perinatale o di sindrome da risposta infiammatoria fetale.

MENINGI

Gli strati meningei originano nel tronco e nelle regioni caudali della testa dal mesenchima parassiale, nelle regioni rostrali al mesencefalo dalla cresta neurale (è stata proposta la possibilità che la placca precordale partecipi). Le ossa del cranio che si formano dalla cresta neurale, cioè dalla base del cranio rostrale alla sella turca, e le ossa frontale, parietale e la squama del temporale, che sovrastano le meningi, originano anch'esse dalle cellule della cresta.

Le meningi possono essere divise durante lo sviluppo in pachimeningi (dura madre) e leptomeningi (aracnoide, spazio subaracnoideo con cellule e fibre dell'aracnoide e pia madre). Tutti gli strati delle meningi derivano da mesenchima libero che circonda il tubo neurale in via di sviluppo, detto meninge primitiva o meninge primaria. (Per un resoconto dettagliato sullo sviluppo delle meningi nell'uomo, si veda O'Rahilly e Müller 1986.)

La prima indicazione della pia madre, contenente un plesso di vasi sanguigni che ha origine sulla superficie neurale, si osserva in stadio 11 (24 settimane), intorno alla porzione più caudale del midollo, in estensione a livello mesencefalico entro lo stadio 12. La membrana basale piale nasce dall'interazione fra la cresta neurale e i piedi terminali delle cellule gliali radiali. L'asportazione delle meningi sospende la migrazione tangenziale delle cellule all'interno della zona marginale (Siegenthaler e Pleasure 2011). Se lo strato delle meningi è incompleto, il tessuto neurale può erniare con pattern ciottolato, come evidente in presenza di lissencefalia di tipo II (Sun e Hevner 2014). Le cellule mesenchimali che proiettano dall'estremità rostrale della notocorda e quelle localizzate nella regione della placca precordale si estendono rostralmente nella flessura mesencefalica e formano le prime cellule del cervelletto; all'inizio del suo sviluppo, la porzione mediale del tentorio è in prevalenza leptomeningeale. Dallo stadio 17 (41 giorni) diventa possibile osservare la dura madre nelle aree basali, dove è in via di sviluppo anche il futuro condrocraio. I precursori dei seni venosi sono presenti all'interno delle pachimeningi allo stadio 19 (48 giorni) e, dallo stadio 20, ha inizio la proliferazione delle popolazioni cellulari nelle regioni della futura falce cerebrale, sebbene le regioni dorsali dell'encefalo non siano ancora ricoperte dalle future meningi.

Dallo stadio 23 (57 giorni) la dura è perlopiù completa sopra il rombencefalo e il mesencefalo, ma nel prosencefalo è presente solo lateralmente. A partire da questo periodo diventa possibile distinguere gli spazi subaracnoidei e la maggior parte delle cisterne, dopo che l'aracnoide si è separata dalla dura madre primitiva tramite l'accumulo di liquor cefalorachidiano (che ora presenta un chiaro flusso all'esterno del sistema ventricolare). La porzione mediale del tentorio diventa più sottile e dallo stadio 19 si registra la comparsa di una componente durale del tentorio. La prima porzione mediale scompare, lasciando una suddivisione incompleta che separa un'area subaracnoidea contenente il telencefalo e il diencefalo da un'area contenente il cervelletto e il rombencefalo.

Durante lo sviluppo vi è una stretta relazione tra il mesenchima dal quale si forma la dura madre e quello che diventa cartilagineo e poi ossificato, oppure si ossifica direttamente per formare il cranio. Questi strati si differenziano chiaramente solo quando si sviluppano i seni venosi. Il rapporto tra il cranio in fase di sviluppo e la dura madre sottostante continua durante la vita postnatale, mentre le ossa della teca cranica sono ancora nella fase di sviluppo.

L'accrescimento della volta cranica inizia dai centri di ossificazione posti all'interno del mesenchima desmocraniale. Un'onda di differenziazione ossea si muove al di fuori di questi centri, fermandosi quando le ossa adiacenti si incontrano in quelle aree dove sono indotte a formarsi le suture. Una volta che le suture sono formate, si verifica una seconda fase di sviluppo, nella quale la crescita delle ossa craniche avviene ai margini delle suture. Questo tipo di crescita forma la maggior parte del cranio (Cap. 28). Sono state avanzate numerose ipotesi per spiegare il processo di morfogenesi delle suture. È stato suggerito che la dura madre contenga fasci di fibre che si estendono da posizioni fisse nella base cranica verso sedi di riflessione della dura sottostanti a ciascuna delle suture craniche, e che le forze di tensione così prodotte dettino la posizione delle suture e inibiscano localmente un'ossificazione precoce. Altre ipotesi supportano l'idea che esistano fattori locali nella teca cranica responsabili della regolazione della morfogenesi delle suture. In seguito alla rimozione dell'intera teca cranica, il cranio si rigenera e le suture e le ossa si sviluppano nelle posizioni anatomicamente corrette, suggerendo la possibilità che la dura determini la posizione delle suture almeno nella fase di generazione della teca cranica del neonato. Nei trapianti di suture in cui la dura madre fetale è lasciata intatta, tra le suture della volta resta una sutura fibrosa continua, mentre la fusione ossea avviene nei trapianti nei quali viene rimossa la dura madre fetale (Opperman et al. 1993).

La presenza della dura fetale non è necessaria per l'iniziale morfogenesi delle suture, che pare essere controllata dalla proliferazione delle cellule mesenchimali e dalla sintesi della matrice extracellulare fibrosa indotta dalle parti anteriori sovrapposte e avanzate che sono osteoinduttive delle ossa della teca cranica. Si ritiene che, in seguito alla sovrapposizione della parte anteriore delle ossa, alla dura sottostante sia trasferito un segnale che induce una modificazione in regioni localizzate al di sotto delle suture. La sutura, una volta formata, funge quale sito primario per la crescita delle ossa craniche; un'interazione costante con la dura è necessaria per evitare l'obliterazione dei fori ossei.

VASCULARIZZAZIONE

VASCULARIZZAZIONE ARTERIOSA

Arterie del cranio

Le estensioni craniche delle aorte dorsali che vascolarizzano il capo ricevono sangue interamente dai terzi archi aortici. L'arteria carotide interna si forma progressivamente dall'arteria dei terzi archi (che contribuisce alla sua porzione prossimale) (si veda Fig. 28.9) e da un ulteriore tratto che si differenzia, al momento della regressione dei primi e dei secondi archi aortici, dal plesso capillare in estensione verso le pareti del prosencefalo e del mesencefalo. Alla sua estremità anteriore, questa arteria carotide interna primitiva si divide in una parte craniale e in una caudale. La prima termina come arteria olfattiva primitiva e fornisce un apporto alle regioni coinvolte nello sviluppo (si veda Fig. 28.8). La seconda si porta rapidamente in senso caudale per raggiungere il margine ventrale dell'encefalo intermedio; i suoi rami terminali sono rappresentati dalle arterie mesencefaliche primitive. Simultaneamente, canali bilaterali longitudinali si differenziano lungo la superficie ventrale dell'encefalo inferiore da un plesso irrorato da rami intersegmentali e presegmentali transitori dell'aorta dorsale e della sua continuazione in avanti. Il più importante dei rami presegmentali è strettamente collegato al V nervo, l'arteria trigeminale primitiva. Fanno la loro comparsa le arterie presegmentali dei nervi otico e ipoglosso, le quali possono persistere. I canali longitudinali si connettono poi cranialmente con le divisioni caudali delle arterie carotidi interne (ciascuna delle quali dà origine a un'arteria corioidea anteriore che fornisce i rami per il diencefalo, compresi la tela corioidea e il mesencefalo) e caudalmente con le arterie vertebrali attraverso le prime arterie cervicali intersegmentali. La fusione dei canali longitudinali determina la formazione dell'arteria basilare, mentre la divisione caudale

dell'arteria carotide interna diventa l'arteria comunicante posteriore e l'origine dell'arteria cerebrale posteriore. La parte restante dell'arteria cerebrale posteriore si sviluppa relativamente tardi, probabilmente dall'origine dell'arteria corioidea posteriore annessa all'emisfero cerebrale che si espande caudalmente, e la sua porzione distale diventa un ramo corioideo dell'arteria cerebrale posteriore. L'arteria corioidea posteriore irrorava la tela corioidea a livello della futura estremità temporale della fessura corioidea; i suoi rami proseguono attraverso la tela per diventare confluenti con i rami dell'arteria corioidea anteriore. La divisione cranica dell'arteria carotide interna dà origine alle arterie corioidea anteriore, cerebrale media e cerebrale anteriore. L'origine dell'arteria olfattiva primitiva rimane come un piccolo ramo striato mediale dell'arteria cerebrale anteriore. Le arterie cerebellari, delle quali la prima a differenziarsi è la superiore, emergono dal plesso capillare sulla parete del rombencefalo.

L'origine della vascolarizzazione del territorio del nervo trigemino varia a seconda dei diversi stadi dello sviluppo. Quando ha inizio la regressione delle arterie dei primi e dei secondi archi aortici, la vascolarizzazione degli archi corrispondenti deriva da un'arteria faringea ventrale transitoria, che origina dal sacco aortico, e termina suddividendosi nel ramo mandibolare e mascellare; termina suddividendosi nel ramo mandibolare e mascellare.

Arterie leptomeningee

Allo stadio 20-23 (7-8 settimane), l'ulteriore espansione degli emisferi cerebrali produce il completamento del circolo del Willis; le arterie comunicanti anteriori si sviluppano entro le 8 settimane di gestazione. Una rete anulare di arterie leptomeningee origina principalmente da ciascuna arteria cerebrale media che passa sopra ogni emisfero cerebrale in fase di sviluppo. Caudalmente, rami meningei analoghi originano dalle arterie vertebrali e basilari e abbracciano il cervelletto e il tronco encefalico. Lo sviluppo ulteriore del telencefalo nasconde in una certa misura questo schema precoce sull'encefalo.

Le arterie meningee così formatesi sono state classificate in tre gruppi: arterie paramediane, circonfenziali brevi e circonfenziali lunghe. Possono essere descritte in sede sia sopratentoriale sia sottotentoriale; tutte danno origine, di lato, a rami fini e terminano come arterie perforanti. Dei vasi sopratentoriali, le arterie paramediane percorrono solo un breve tratto prima di penetrare nel neuropilo cerebrale (ad es. i rami dell'arteria cerebrale anteriore), le arterie circonfenziali brevi posseggono un decorso leggermente più lungo prima di diventare arterie perforanti (ad es. l'arteria dello striato) e le arterie circonfenziali lunghe raggiungono la superficie dorsale degli emisferi. Le arterie meningee infratentoriali sono molto variabili. Le arterie paramediane, dopo essere originate dall'arteria basilare o vertebrale, penetrano direttamente nel tronco encefalico. Le arterie circonfenziali brevi terminano sulla superficie laterale dell'encefalo prima di penetrare e le arterie circonfenziali lunghe formano successivamente la serie delle arterie cerebellari. Questi vasi, distribuiti come una serie di anelli sopra l'encefalo, crescono dal circolo di Willis e dai vasi del tronco encefalico alla base dell'encefalo.

A 16 settimane di gestazione le arterie cerebrali anteriore, media e posteriore che partecipano alla formazione del circolo di Willis sono ben riconoscibili. Le arterie leptomeningee che originano da esse mostrano un modello semplice con poche tortuosità e poche ramificazioni. Con l'aumentare dell'età del feto e l'acquisizione dello schema dei giri sulla superficie dell'encefalo, le loro tortuosità, il diametro e il numero di ramificazioni aumentano. La ramificazione si completa entro la 28ª settimana di gestazione e il numero di rami non aumenta ulteriormente. Si determinano numerose anastomosi (con dimensioni variabili, comprese tra 200 e 760 μm) tra le arterie meningee che decorrono nella profondità dei solchi in fase di sviluppo, quasi sempre in prossimità delle zone di plicatura della corteccia delle tre principali arterie che irrorano ciascun emisfero. Il numero, il diametro e la sede di queste anastomosi vanno incontro a modificazioni con il progredire della crescita fetale, riflettendo la regressione e la semplificazione del complesso sistema vascolare cerebrale embrionale.

Le zone di confine tra le arterie cerebrali possono essere la sede di un'inadeguata perfusione nell'infante prematuro.

Vascolarizzazione dell'encefalo

L'encefalo si vascolarizza mediante angiogenesi (vasculogenesi angiogenica) piuttosto che tramite invasione diretta di angioblasti. I vasi sanguigni hanno origine dalla gemmazione dei vasi nel plesso piaie che

circonda il tubo neurale a uno stadio precoce. Queste gemmazioni producono rami che si allungano a livello della giunzione tra le zone ventricolare e marginale; i rami proiettano poi lateralmente all'interno dei confini tra i rombomeri e longitudinalmente adiacenti alla lamina del pavimento mediana. Successivamente, gemme addizionali penetrano nelle regioni tra i rombomeri sulle pareti e sul pavimento dell'encefalo posteriore. I rami provenienti da quest'ultimo si allungano verso i rami delle giunzioni tra i rombomeri e si uniscono a essi, formando canali vascolari primari tra i rombomeri e longitudinalmente su ciascun lato della lamina del pavimento mediana. In seguito, gemmazioni laterali invadono l'encefalo posteriore all'interno dei rombomeri, anastomizzandosi in tutte le direzioni.

I rami perforanti leptomeningei passano nel parenchima encefalico come rami corticali, midollari e striati (Fig. 9.35). I vasi corticali irrorano la corteccia tramite rami brevi che possono formare anastomosi precapillari, mentre i rami midollari riforniscono la sostanza bianca. Questi ultimi convergono verso il ventricolo, ma raramente lo raggiungono; spesso seguono un decorso tortuoso, passando intorno ai fasci di nervi. I rami striati, che penetrano nell'encefalo attraverso la sostanza perforata anteriore, irrorano i nuclei basali e la capsula interna attraverso un decorso sinuoso; sono più grandi dei rami midollari e i più lun-

ghi raggiungono le vicinanze del ventricolo. La regione periventricolare e i nuclei della base sono inoltre riforniti da rami della tela corioidea, che si sviluppa dal plesso piaie primitivo per poi localizzarsi medialmente e profondamente quando il telencefalo si espande.

I rami corticali e midollari vascolarizzano una serie di aree sottocorticali a forma di cono, ognuna centrata intorno a un solco contenente un'arteria. Riforniscono una porzione periferica dell'encefalo e sono raggruppati come arterie ventricolopete. I rami striati, per contro, si ramificano vicino al ventricolo e irrorano una porzione più centrale dell'encefalo; insieme ai rami dalla tela corioidea, danno origine alle arterie ventricolofughe responsabili dell'irrorazione della zona ventricolare (matrice germinale dell'encefalo) e inviano rami verso la corteccia. Le arterie ventricolopete e ventricolofughe decorrono le une verso le altre ma non stringono connessioni o anastomosi; le arterie ventricolopete formano reti di piccole arteriole (si veda Fig. 9.35). I vasi ventricolopeti irrorano regioni encefaliche relativamente più mature rispetto ai vasi ventricolofughi, i quali sono soggetti a un costante rimodellamento e non sviluppano una tonaca media fino a che la proliferazione della zona ventricolare non è completa. La zona di confine tra questi due sistemi (una centripeta esterna e una centrifuga interna) possiede implicazioni pratiche correlate alla sede delle lesioni ischemiche (leu-

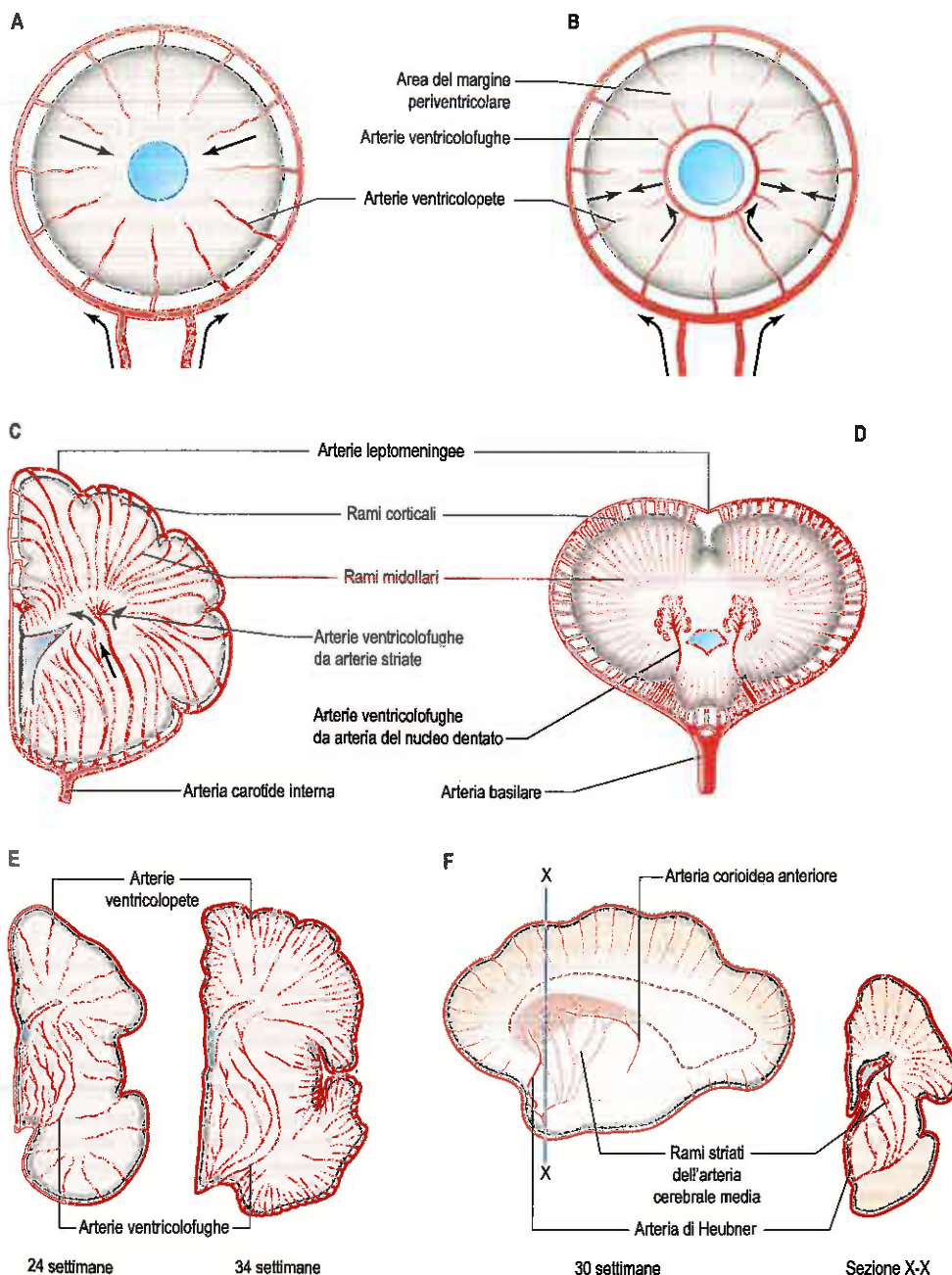


Fig. 9.35 Sviluppo dei vasi sanguigni cerebrali. **A.** L'encefalo è circondato da un sistema di arterie leptomeningeie derivanti da diversi tronchi afferenti alla base. Le arterie intracerebrali originano da questo sistema e convergono verso il ventricolo (il cerchio più interno della figura). **B.** Alcuni vasi penetranti, profondi, vascolarizzano l'encefalo in prossimità del ventricolo e inviano le arterie ventricolofughe verso i vasi ventricolopeti senza stringere anastomosi. **C.** Organizzazione dei vasi ventricolopeti e ventricolofughi intorno a un emisfero cerebrale. **D.** Organizzazione similare di vasi intorno al cervelletto. **E.** Alterazioni nel pattern arterioso di encefalo umano fra la 24^a e la 34^a settimana di gestazione. **F.** Irrorazione arteriosa verso i nuclei basali alla 30^a settimana di gestazione. (A-D. Per gentile concessione di Van den Bergh R, Van der Eecken H 1968 *Anatomy and embryology of cerebral circulation*. Prog Brain Res 30: 1-25; E,F. Per gentile concessione di BMJ Publishing Group from Hambleton G, Wigglesworth J S 1976 *Origin of intraventricular haemorrhage in the preterm infant*. Arch Dis Child 51: 651-659.)

comalacia periventricolare, PVL) nella sostanza bianca dell'encefalo di infanti prematuri. Benché si ritenesse che la distribuzione delle lesioni ischemiche nella PVL coincidesse con la zona di demarcazione tra i sistemi vascolari arteriosi centrifughi e centripeti, oggi si ritiene che tale nozione non fornisca una risposta esauriente. Una serie di principali fattori interagenti contribuisce alla patologia osservata nella PVL: lo stato incompleto di sviluppo del sistema vascolare nella zona ventricolare, l'insufficiente regolazione del flusso ematico cerebrale dipendente dalla maturazione nel neonato prematuro, la vulnerabilità degli oligodendroblasti nella regione periventricolare (che sono particolarmente influenzati dalle oscillazioni nell'ischemia cerebrale e nella riperfusione) e l'infezione e l'infiammazione sistemica prenatale (Volpe 2001, Volpe et al. 2011).

Lo stesso modello di arterie centripete e centrifughe si sviluppa intorno al quarto ventricolo. La circolazione ventricolofuga è più estesa nel cervelletto che nel telencefalo. Le arterie si accrescono da varie arterie cerebellari e si dirigono, con i peduncoli cerebellari, direttamente verso il centro del cervelletto, evitando la corteccia. Le arterie ventricolopete derivano dai vasi meningei sulla superficie cerebellare e la maggior parte di esse termina nella sostanza bianca.

A 24 settimane di gestazione, la circolazione sanguigna dei nuclei della base e della capsula interna è relativamente ben sviluppata, tramite una prominente arteria di Heubner (arteria ricorrente anteriore), un ramo dell'arteria cerebrale anteriore. Le regioni della corteccia e della sostanza bianca, al contrario, presentano a questo stadio una vascolarizzazione piuttosto scarsa. La distribuzione delle arterie e delle vene sul margine laterale degli emisferi cerebrali è influenzata dalla formazione della fessura laterale e dallo sviluppo dei solchi e dei giri cerebrali.

Tra le 12 e le 20 settimane di gestazione, l'arteria cerebrale media e i suoi rami sono relativamente diritti e si ramificano secondo uno schema a ventaglio aperto. Alla fine delle 20 settimane, le arterie si incurvano, mentre l'opercolo inizia a fare la sua comparsa e a sommergere la corteccia insulare. L'area rifornita dall'arteria cerebrale media diventa dominante se paragonata ai territori irrorati dalle arterie cerebrali anteriori e posteriori. Le precoci anastomosi arteriose appaiono intorno alla 16ª settimana di gestazione e aumentano di dimensione con l'avanzare dell'età. I siti di anastomosi tra le arterie cerebrali media e anteriore muovono dalla convessità dell'encefalo verso il seno sagittale superiore. Le connessioni anastomotiche tra le arterie cerebrali media e posteriore slittano verso la superficie basale dell'encefalo.

Entro le 32-34 settimane compare una marcata involuzione della zona ventricolare (matrice germinale) e la corteccia acquisisce il suo complesso schema di giri, oltre a una maggiore circolazione vascolare. I capillari della zona ventricolare vengono rimodellati gradualmente per frammischarsi ai capillari del nucleo caudato. L'arteria di Heubner, alla fine, irroro solo una piccola area al margine mediale della testa del nucleo caudato. Nella corteccia vi è una progressiva elaborazione dei vasi sanguigni corticali (Fig. 9.35) e verso la fine del 3° trimestre l'equilibrio della circolazione cerebrale passa da uno schema centrale e orientato verso i nuclei della base a uno prevalentemente orientato alla corteccia e alla sostanza bianca. Tali cambiamenti nello schema della circolazione cerebrale hanno una rilevanza importante nella patogenesi e nella distribuzione delle lesioni ipossiche/ischemiche nello sviluppo dell'encefalo umano. Nell'encefalo prematuro, la maggioranza delle lesioni ischemiche si verifica nella zona di confine tra le arterie centripete e centrifughe, ossia nella sostanza bianca periventricolare, mentre in un infante a termine le zone di confine corticali e le aree spartiacque tra le diverse vascolarizzazioni arteriose sono simili a quelle presenti negli adulti, così come, presumibilmente, lo sono i rischi di lesione ischemica.

Vasi della zona ventricolare (matrice germinale)

La matrice germinale (zona ventricolare) è la zona estrema o la zona di confine tra le arterie cerebrali e la zona di raccolta delle vene cerebrali profonde. A causa della sua architettura vascolare inusuale, la matrice germinale mostra probabilmente una particolare predisposizione ai danni ischemici nell'infante immaturo. Le vene subependimali (settale, corioidea, talamostriata e terminale posteriore) defluiscono verso il foro interventricolare. A livello del foro si osserva un cambiamento immediato di flusso e le vene piegano ad angolo acuto per formare le vene cerebrali interne appaiate. I canali capillari nella matrice germinale si aprono ad angolo retto direttamente nelle vene ed è stato ipotizzato che questi piccoli vasi possano essere punti di rottura vascolare e sede di emorragie subependimali.

Il letto capillare nella zona ventricolare è irrorato principalmente dall'arteria di Heubner e dai rami terminali delle arterie striate laterali dall'arteria cerebrale media. La struttura altamente cellulare della zona ventricolare è una caratteristica temporanea e l'irrorazione vascolare in quest'area mostra alcuni segni primitivi, con capacità di rimodellamento al migrare delle cellule della zona ventricolare e al differenziarsi delle cellule rimanenti nell'ependima verso il termine della gestazione.

La densità vasale è relativamente bassa nella zona ventricolare, a suggerire che quest'area può in genere avere un flusso relativamente basso. I vasi immaturi, senza una lamina basale complessa o foglio gliale, sono stati descritti fino alla 26ª settimana di gestazione nella zona; l'endotelio di questi vasi è apparentemente più fine che nei vasi corticali. Negli infanti al di sotto delle 30 settimane di gestazione, i vasi nella zona ventricolare non contengono muscolatura liscia, collagene o fibre elastiche. Il collagene e la muscolatura liscia possono essere osservati in altre regioni dopo 30 settimane, ma restano irreperibili nelle restanti parti della matrice germinale. L'assenza di tali componenti potrebbe rendere i vasi in questa zona vulnerabili ai cambiamenti relativi alla pressione intraluminali e la mancanza di muscolatura liscia li precluderebbe dalla partecipazione ai processi di autoregolazione. I vasi cerebrali negli infanti prematuri mancano di fibre elastiche e possiedono un numero sproporzionatamente piccolo di fibre di reticolina. Il confronto tra i vasi sanguigni delle zone corticale e ventricolare mostra che negli infanti tra le 25 e le 32 settimane di gestazione le pareti dei vasi nella matrice germinale sono costituite comunemente da 1-2 cellule endoteliali con un pericita occasionale e i lumi dei capillari sono più grandi di quelli dei vasi della corteccia. Nel neonato più maturo, le lamine basali circostanti i vasi della matrice germinale sono più spesse e più irregolari rispetto ai vasi corticali e hanno un deficit di fibronectina. La matrice germinale periventricolare è la sede di origine dell'emorragia intraventricolare nel neonato prematuro. Una ricca vascolarizzazione e l'imaturità dei vasi all'interno della matrice predispongono a emorragia. L'imaturità della vascolarizzazione nella matrice germinale è indicata dalla forma trasversale circolare dei vasi rispetto alla forma appiattita nella corteccia cerebrale (Ballabh 2010).

Le cellule positive per la proteina acida fibrillare gliale sono state riscontrate intorno ai vasi sanguigni nella matrice germinale a partire dalle 23 settimane di gestazione. Le cellule gliali possono contribuire ai cambiamenti nella natura delle giunzioni intercellulari endoteliali nei capillari encefalici.

Barriera ematoencefalica

Durante lo sviluppo, sono attive barriere interposte fra l'irrorazione sanguigna e il tessuto neurale, ovvero unità neurovascolari. La formazione della barriera ematoencefalica non necessita della presenza degli astrociti. I periciti sono necessari ai fini della formazione della barriera endoteliale-astrocitica nel corso dello sviluppo; la distruzione dell'interazione fra i periciti e le cellule endoteliali può determinare una disfunzione della barriera. La zona ventricolare funge da barriera fra encefalo e liquor cefalorachidiano nel corso dello sviluppo, ma la zona ventricolare non ha mai cessato di essere uno strato divisorio e le cellule si sono differenziate a formare l'ependima. I plessi coroidei, sedi di barriera fra sangue e liquor cefalorachidiano, sono attivi durante le fasi evolutive e sono preposti al controllo del trasporto paracellulare nel liquor cefalorachidiano (Neuwelt et al. 2011).

VASCULARIZZAZIONE VENOSA

Vene cerebrali

Dalle 16 settimane in avanti diventa possibile individuare le vene cerebrali. Le vene cerebrali superiore, media, inferiore, anteriore e posteriore appaiono più tortuose delle arterie meningei. Le vene che drenano la corteccia, la sostanza bianca e le strutture più profonde sono riconoscibili a partire dal 2° trimestre. Le vene sottocorticali drenano la sostanza bianca profonda, i tessuti profondi corticali e sottocorticali superficiali, e terminano insieme alle vene corticali che drenano la corteccia nelle vene meningei. La sostanza bianca profonda e i nuclei centrali sono drenati da vene più lunghe che si incontrano e si uniscono alle vene subependimali della zona ventricolare. Le anastomosi tra i vari gruppi di vene corticali possono essere apprezzate a partire dalle 16 settimane di gestazione. La vena anastomotica inferiore (di Labbé),

un'anastomosi tra le vene cerebrale media e inferiore, diventa riconoscibile a 20 settimane, mentre la vena anastomotica superiore (di Trolard), che connette le vene cerebrali superiore e media, non appare prima della fine delle 30 settimane.

Uno sviluppo corticale rapido è correlato alla regressione della vena cerebrale media e delle sue tributarie, e allo sviluppo delle vene corticali ascendenti e discendenti e delle arterie e delle vene intraparenchimali (midollari).

Il drenaggio venoso cerebrale nel neonato a pieno termine è essenzialmente composto da due array venosi principali: le vene superficiali e il sistema venoso profondo del sistema di Galeno. Le anastomosi fra questi due sistemi persistono nella vita adulta.

Vene della testa

I vasi più precoci formano un canale transitorio primordiale nell'encefalo inferiore che drena nella vena precardinale. Questa è sostituita ben presto dalla vena primaria della testa che decorre caudalmente dal lato mediale del ganglio di Gasser, laterale ai nervi faciale e vestibolococleare e all'otocisti e mediale al nervo vago, per continuarsi con la vena precardinale. Un'anastomosi ad altri canali venosi più laterali che si sviluppano sopra l'encefalo inferiore porta infine la vena primaria della testa in posizione laterale al nervo vago. La parte craniale della vena precardinale forma la vena giugulare interna.

Il plesso capillare primario della testa è suddiviso in tre strati abbastanza distinti dalla differenziazione del cranio e delle meningi. I vasi superficiali drenano la cute e i tessuti molli sottostanti e, infine, si svuotano in gran parte nel sistema giugulare esterno, pur mantenendo alcune connessioni con le vene più profonde attraverso le cosiddette vene emissarie. Il successivo strato di vasi è il plesso venoso della dura madre, dal quale si differenziano i seni venosi durali; i vasi del plesso convergono su ciascun lato nel tronco durale anteriore, medio e posteriore (Fig. 9.36). Il tronco anteriore drena nel prosencefalo e nel mesencefalo e fa il suo ingresso nella vena cerebrale primaria rostralmente al ganglio trigemino. Il tronco medio drena nel metencefalo e si svuota nella vena cerebrale primaria caudalmente al ganglio trigemino. Il tronco posteriore drena nel mielencefalo nella corda della vena precardinale. Lo strato capillare più profondo è il plesso piale, dal quale si differenziano le vene dell'encefalo. Esso drena il margine dorsolaterale del tubo neurale nel plesso venoso durale adiacente. La vena primaria della testa riceve anche, alla sua estremità caudale, la vena mascellare primitiva che drena la prominenza mascellare e la regione della vescioia ottica.

I vasi del plesso durale sono soggetti a profondi cambiamenti, accomodanti in larga parte la crescita della capsula otica cartilaginea del labirinto membranoso e l'espansione degli emisferi cerebrali. Al maturare della capsula otica, la vena cerebrale primaria è gradualmente ridotta e un nuovo canale, che si unisce ai tronchi durali anteriore, medio e posteriore, compare dorsalmente ai gangli dei nervi cranici e alla capsula. Il seno sigmoideo adulto si forma in corrispondenza del punto in cui questo canale si unisce ai tronchi medio e posteriore, insieme al tronco durale posteriore stesso (si veda Fig. 9.36B).

Una tenda di vene capillari, il plesso sagittale, si forma tra gli emisferi cerebrali in accrescimento e lungo i margini dorsali dei plessi anteriore e medio, nella posizione della futura falce cerebrale. Rostrodorsalmente, questo plesso forma il seno sagittale superiore. Si continua indietro con l'anastomosi tra i peduncoli durali anteriore e medio, che forma la maggior parte del seno trasverso. Ventralmente, il plesso sagittale si differenzia nei seni sagittale inferiore e retto e nella vena grande cerebrale; comunemente drena nel seno trasverso sinistro.

I vasi lungo il limite ventrolaterale dell'emisfero cerebrale in fase di sviluppo formano il seno del tentorio transitorio, che drena la superficie convessa dell'emisfero cerebrale e dei nuclei della base e il margine ventrale del diencefalo nel seno trasverso. Con le espansioni degli emisferi cerebrali e, in particolare, l'emergenza del lobo temporale, il seno tentoriale diviene allungato e attenuato, per poi scomparire; il suo territorio è drenato da anastomosi in espansione di vasi piali che divengono le vene basali, radicole della vena grande cerebrale.

Il tronco durale anteriore scompare e la porzione caudale della vena cerebrale primaria si riduce; è rappresentato nell'adulto dal seno petroso inferiore. La parte craniale della vena primaria della testa, mediale al ganglio di Gasser, permane e riceve ancora l'origine della vena mascellare primitiva. Quest'ultima ha perso ora molte delle sue tributarie alla vena faciale anteriore e la sua origine diventa il tronco principale della

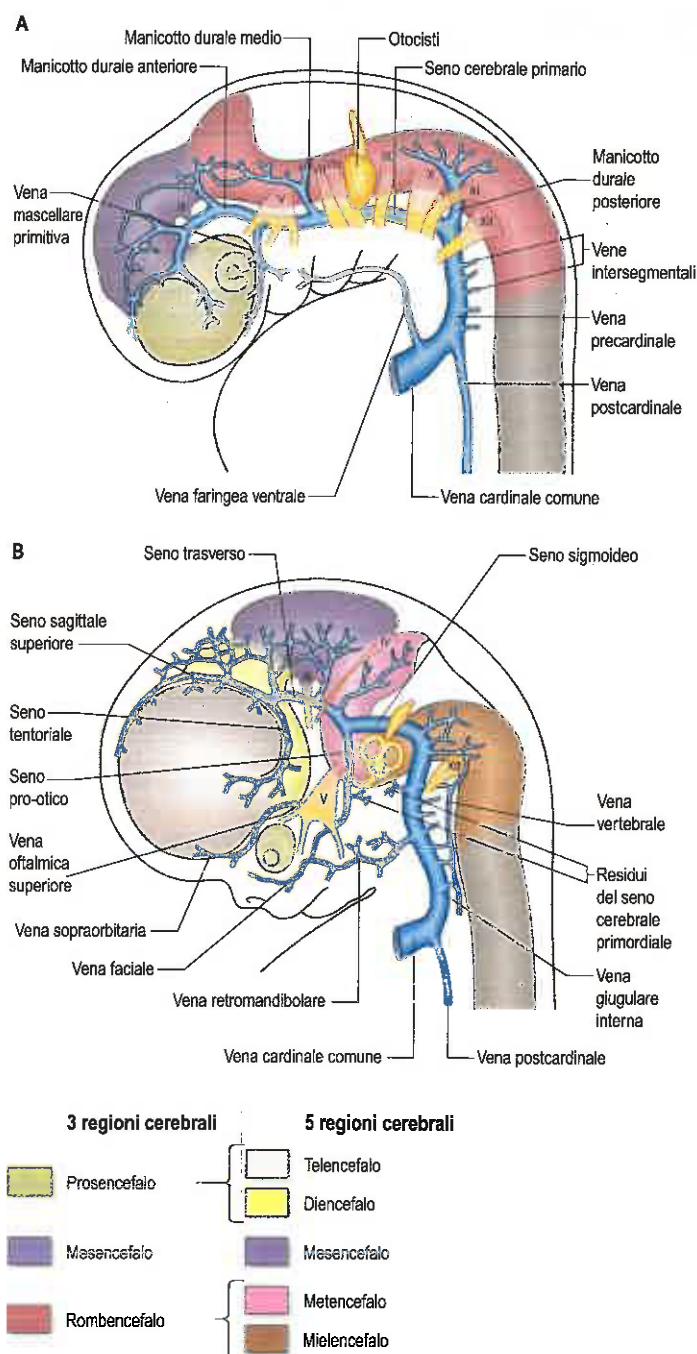


Fig. 9.36 Stati successivi di sviluppo delle vene della testa e del collo. **A.** A circa 8 mm di lunghezza vertice-sacro. **B.** A circa 24 mm di lunghezza vertice-sacro.

vena sopraorbitaria primitiva, che formerà la vena oftalmica superiore dell'adulto. Il drenaggio venoso principale dell'orbita e dei suoi contenuti, in questa fase, giunge tramite il peduncolo medio allargato della dura madre, il seno pro-otico, nel seno trasverso e, a uno stadio successivo, nel seno cavernoso. Il seno cavernoso è formato da un plesso secondario derivato dalla vena primaria della testa e collocato tra le cartilagini otica e baso-occipitale. Il plesso forma il seno petroso inferiore, che drena attraverso il canale primordiale dell'encefalo posteriore nella vena giugulare. Il seno petroso superiore origina da una tributaria mesencefalica ventrale del seno pro-otico e comunica secondariamente con il seno cavernoso. Il seno pro-otico, nel frattempo, ha sviluppato un'origine nuova e localizzata più caudalmente, il seno petrosoquamoso, che drena nel seno sigmoideo. Con la progressiva ossificazione del cranio, il seno pro-otico assume una posizione diploica.

Lo sviluppo del drenaggio venoso e del sistema portale dell'ipofisi cerebrale è strettamente associato a quello dei seni venosi.

Bibliografia

- Allen MC, Capute AJ 1990 Tone and reflex development before term. *J Pediatr* 85:393-9.
Details of the development of reflexes in extremely premature infants.
- Begbie J, Graham A 2001 The ectodermal placodes: a dysfunctional family. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 356:1655-60.
An account that challenges the view of ectodermal placodes as a coherent group and discusses their early development, induction and evolution.
- Bystron I, Blakemore C, Rakic P 2008 Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited. *Nat Rev Neurosci* 9:110-22.
A review of current data on the development of the human cerebral cortex and an update of the classical model.
- Hansen DV, Lui JH, Flandin P et al 2013 Non-epithelial stem cells and cortical interneuron production in the human ganglionic eminences. *Nature Neurosci* 16:1576-87.
Presents evidence for the tangential migration of cortical neurones.
- Huang H, Vasung L 2014 Gaining insight of fetal brain development with diffusion MRI and histology. *Int J Dev Neurosci* 32:11-22.
Details of the structural development of major components of the fetal brain, derived from DTI and histology, that may provide reference standards for use in the diagnostic radiology of premature newborns.
- Rakic P 2009 Evolution of the neocortex: a perspective from developmental biology. *Nat Rev Neurosci* 10:724-35.
This article reviews differences in gene expression, molecular pathways and novel cellular interactions in the embryonic cerebral cortex in different mammalian species.

Il sistema dei ventricoli cerebrali è costituito da una serie di cavità e di canali interconnessi localizzati all'interno dell'encefalo (Fig. 10.1), che derivano dal lume centrale del tubo neurale embrionale e dalle vescicole cerebrali alle quali esso dà origine (Cap. 9). Ciascun emisfero cerebrale contiene un ampio ventricolo laterale che comunica, in prossimità della sua estremità rostrale, con il terzo ventricolo, tramite il foro interventricolare (di Monro). Il terzo ventricolo è una cavità mediana simile a una fessura, situata tra il talamo di destra e di sinistra e l'ipotalamo. Caudalmente, il terzo ventricolo è in continuità con l'acquedotto cerebrale, uno stretto canale che attraversa il mesencefalo e confluisce nel quarto ventricolo, un'ampia cavità che si estende tra il tronco encefalico e il cervelletto. Il quarto ventricolo comunica con lo spazio subaracnoideo della cisterna magna tramite il foro di Magendie e con lo spazio subaracnoideo dell'angolo pontocerebellare tramite i fori di Luschka; caudalmente, si continua con il canale centrale vestigiale del midollo spinale.

Il sistema ventricolare contiene il liquor cefalorachidiano (LCR), prodotto principalmente dai plessi corioidei del terzo e quarto ventricolo e dei ventricoli laterali.

TOPOGRAFIA E RAPPORTI DEL SISTEMA VENTRICOLARE

VENTRICOLO LATERALE

Visti di lato, i ventricoli laterali hanno un profilo a C (si veda Fig. 10.1; Fig. 10.2), conseguenza dell'espansione dei lobi frontale, occipitale e parietale durante lo sviluppo che ha prodotto lo spostamento del lobo temporale in basso e in avanti. Il nucleo caudato e il fornice, localizzati nella parete del ventricolo, hanno anch'essi una morfologia simile, per cui la coda del nucleo caudato circonda il talamo formando una C e il fornice contorna il ventricolo in avanti fino al foro interventricolare.

I ventricoli laterali sono costituiti da un corpo, un corno anteriore (frontale), un corno posteriore (occipitale) e un corno inferiore (temporale) (Rhoton 2002).

Il corno anteriore è contenuto nel lobo frontale; è circondato anteriormente dal ginocchio e dal rostro del corpo calloso e superiormente dalla porzione anteriore del corpo calloso. Le corna anteriori dei due ventricoli sono separate dal setto pellucido. Il profilo coronale del corno anteriore è una sorta di triangolo appiattito, nel quale la testa sporgente del nucleo caudato forma la parete laterale e il pavimento (Figg. 10.3 e 10.4). Il corno anteriore si estende indietro fino al foro interventricolare.

Il cavo del setto pellucido (CSP) è una cavità localizzata tra i due foglietti (lamine settali) del setto pellucido. La cavità contiene il liquido cefalorachidiano che filtra dai ventricoli attraverso la lamina settale. La tipologia più comune di cavo del setto pellucido è quella non comunicante, ossia non è in connessione con il sistema ventricolare. Il cavo del setto pellucido è presente nel 100% dei feti fino alla 36ª settimana di gestazione. La sua prevalenza a 36, 38 e 40 settimane è pari al 69, 54 e 36%, rispettivamente, e scende al 10% nei bambini di età inferiore a un anno, al 5-6% nei bambini di 2-5 anni, al 2,7% a 6-9 anni e al 2,3% a 10-14 anni (Farruggia 1981, Mott et al. 1992, Nakano et al. 1981).

Il corpo del ventricolo laterale si trova all'interno dei lobi frontale e parietale e si estende dal foro interventricolare allo splenio del corpo calloso. I corpi dei ventricoli laterali sono separati dal setto pellucido, che contiene nel suo margine inferiore le colonne del fornice. La parete laterale del corpo del ventricolo è formata dal nucleo caudato, in alto, e dal talamo, in basso, separati da un solco nel quale decorre un fascicolo di fibre, la stria terminale, accompagnato dalla vena talamostriata superiore (si veda Fig. 10.3). Il corpo del fornice forma il margine inferiore e la parete mediale del corpo del ventricolo (Fig. 10.5). La fessura corioidea separa il fornice dal talamo e accoglie il plesso corioideo, che copre parte del talamo e del fornice (Nagata 1988) (Fig. 10.6). Il corpo del ventricolo laterale si allarga posteriormente per continuarsi con il corno posteriore e il corno inferiore, a livello del trigono o atrio collaterale.

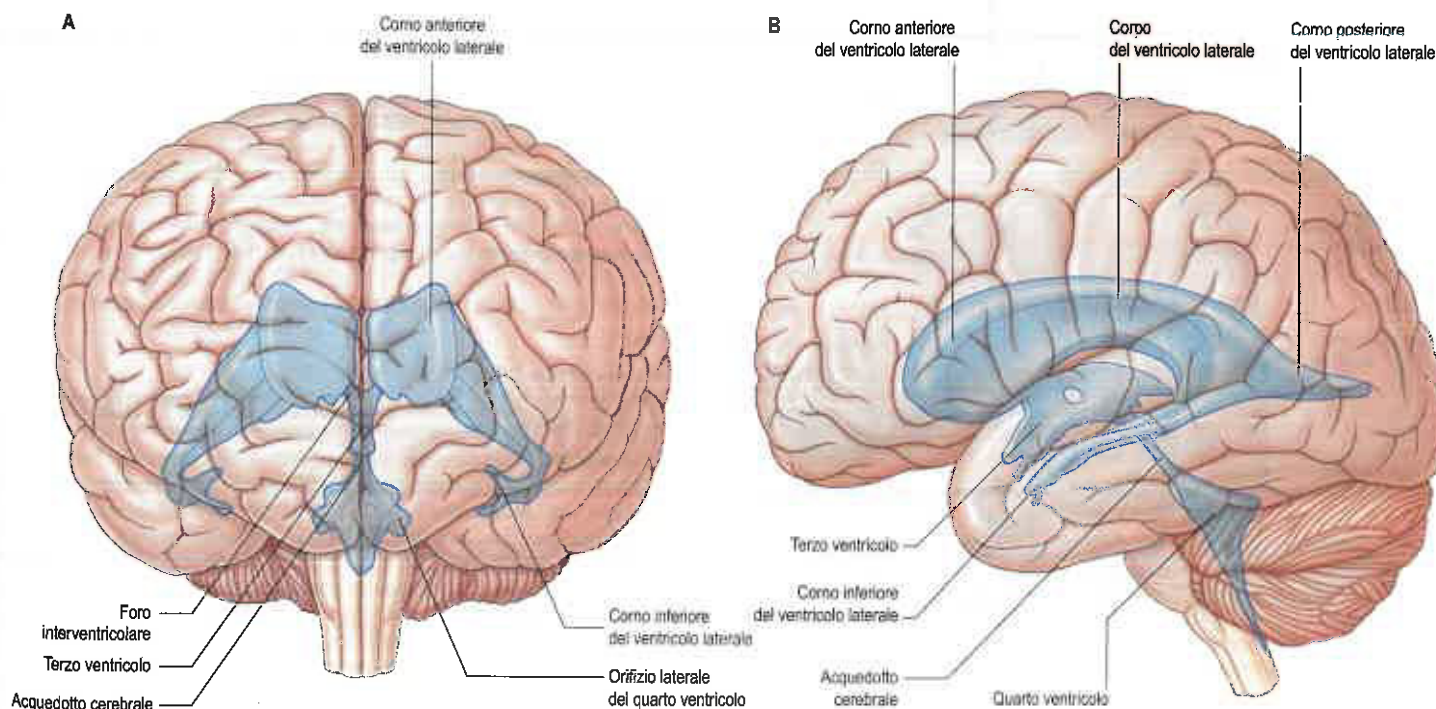


Fig. 10.1 Sistema ventricolare. A. Veduta anteriore. B. Veduta laterale sinistra.

Il corno posteriore curva all'indietro e medialmente all'interno del lobo occipitale. Generalmente, il suo profilo ha la forma di un diamante squadrato, con i due lati spesso asimmetrici. Le fibre del *tapetum* del corpo calloso separano il ventricolo dalla radiazione ottica e formano il tetto e la parete laterale del corno posteriore. Le fibre dello splenio del corpo calloso (*forceps major*) passano medialmente e curvano all'indietro nel lobo occipitale, formando un rilievo tondeggianti nella parte superiore della parete mediale del corno posteriore. Più in basso un secondo rilievo, il *calcar avis*, corrisponde alla profonda piega corticale della parte anteriore del solco calcarino.

Il corno inferiore è il compartimento più vasto del ventricolo laterale e si estende in avanti nel lobo temporale; curva intorno alla superficie posteriore del talamo (*pulvinar*), passa in basso e posterolateralmente, e quindi curva in avanti per terminare a 2,5 cm dal polo temporale, in prossimità dell'*uncus*. La sua proiezione sulla superficie emisferica generalmente corrisponde al solco temporale superiore. Il tetto del corno inferiore è formato principalmente dal *tapetum* del corpo calloso, ma anche dalla coda del nucleo caudato e dalla stria terminale, che si estende in avanti nel tetto per raggiungere l'amigdala, situata all'estremità anteriore del ventricolo. Il pavimento del corno inferiore del ventricolo è costituito medialmente dall'ippocampo e lateralmente dall'eminenza collaterale; lateralmente corrisponde alla piega corticale del solco collaterale. La parte inferiore della fessura corioidea si trova tra la fimbria (un fascio di fibre efferenti in uscita dall'ippocampo) e la stria

terminale nel tetto del corno temporale (Fig. 10.7). L'espansione temporale del plesso corioideo occupa questa fessura e riveste la superficie esterna dell'ippocampo.

TERZO VENTRICOLO

Il terzo ventricolo è una cavità mediana simile a una fessura che deriva dalla vescicola proencefalica primitiva (si vedano Figg. 10.1 e 10.5; Figg. 10.8 e 10.9) (Rhoton 2002). La parte superiore della parete laterale è formata dai due terzi anteriori della faccia mediale del talamo, mentre la parte inferiore è costituita anteriormente dall'ipotalamo e posteriormente dal subtalamo. Il solco ipotalamico, talora indistinto, percorre orizzontalmente la parete ventricolare, estendendosi dal foro interventricolare all'orifizio craniale dell'acquedotto cerebrale, e segna il confine tra il talamo e l'ipotalamo. La parete laterale del terzo ventricolo è delimitata dorsalmente da una piega che copre la stria midollare del talamo.

Le due pareti laterali sono unite tra loro da una massa di sostanza grigia che unisce i due talami, l'adesione intertalamica o massa intermedia. Negli esseri umani, è quasi sempre presente un'adesione intertalamica, soprattutto nelle donne, e in questo caso è mediamente più grande del 53% (Orly 2005).

Il terzo ventricolo si estende in avanti fino alla lamina terminale (Fig. 10.10), una sottile membrana tesa fra il chiasma ottico e il rostro del corpo calloso che corrisponde all'estremità craniale del tubo neurale.



Fig. 10.2 Scansione RM sagittale T1-pesata, che mostra il profilo a C del ventricolo laterale.



Fig. 10.4 Scansione RM coronale T2-pesata a livello del corno anteriore del ventricolo laterale.

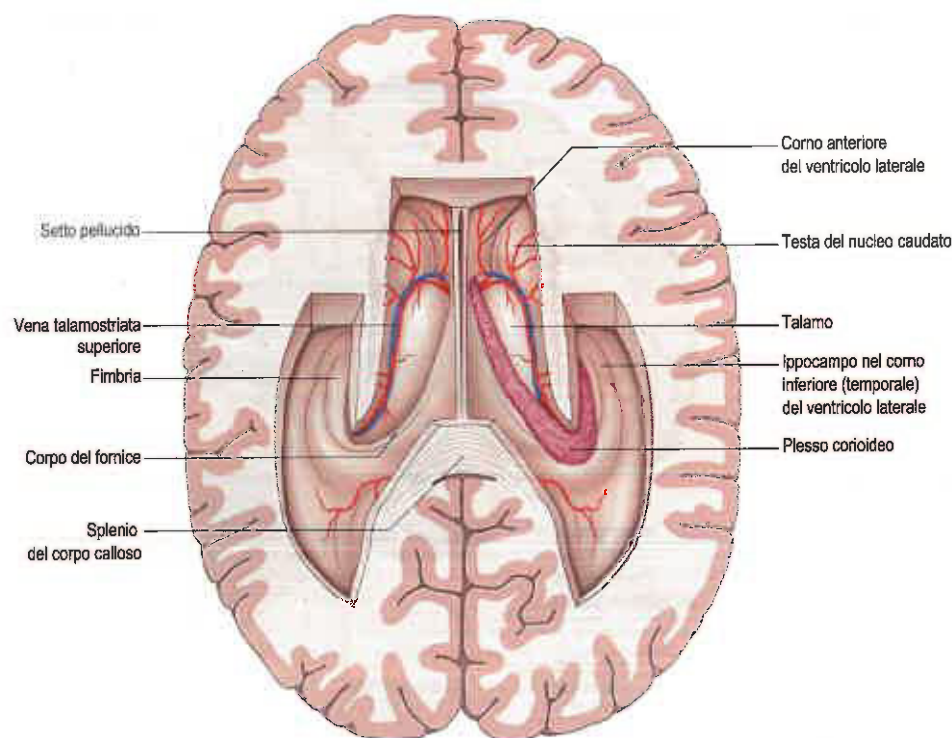


Fig. 10.3 Sezione orizzontale dell'encefalo, dissezionato per rimuovere il tetto dei ventricoli laterali.

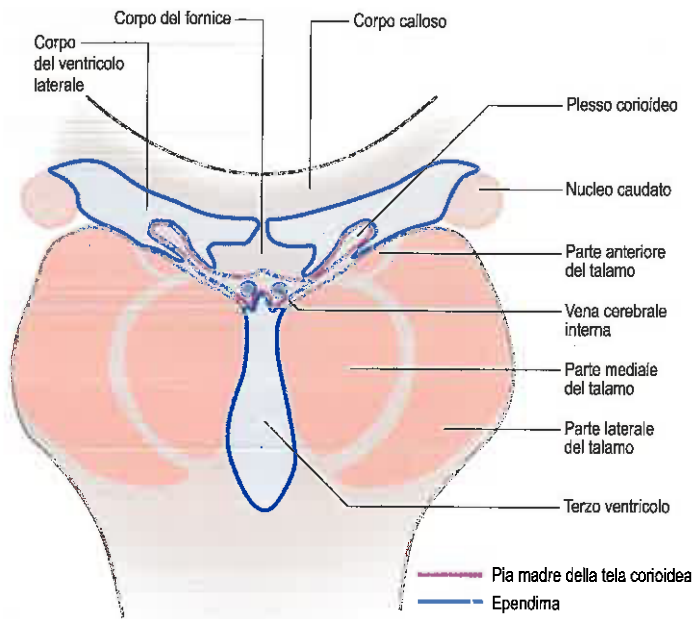


Fig. 10.5 Sezione coronale dei ventricoli laterali e del terzo ventricolo.

le embrionale. La lamina terminale forma il tetto di una piccola cavità virtuale situata subito sotto il ventricolo, la cisterna della lamina terminale, un'estensione della cisterna interpeduncolare. Questa è un'importante cavità perché contiene l'arteria comunicante anteriore; eventuali aneurismi a questo livello possono causare un'emorragia intraventricolare attraverso la sottile membrana della lamina terminale. Sopra la lamina terminale, la parete anteriore del ventricolo è formata dalle colonne divergenti del fornice e dalla commessura anteriore, un fascio trasversale che incrocia la linea mediana. Subito dietro la colonna del fornice si trova lo stretto foro interventricolare, che separa il fornice dal nucleo talamico anteriore.

Alla base della lamina terminale, subito sopra il chiasma ottico, il ventricolo presenta un piccolo diverticolo angolare, il recesso ottico, che si estende nel chiasma. Appena dietro il recesso ottico, la parte anteriore del pavimento ventricolare è formata principalmente da strutture ipotalamiche. Dietro il chiasma ottico si trova lo stretto recesso infundibolare che penetra nel peduncolo ipofisario. Dietro il recesso infundibolare, il pavimento del ventricolo è formato dal *tuber cinereum* e dai corpi mammillari (si vedano Figg. 10.9 e 10.10).

Il tetto del terzo ventricolo è una sottile membrana endodimale tesa tra le pareti laterali e il plesso corioideo, che occupa la fessura corioidea. Il corpo del fornice si trova al di sopra del tetto (si veda Fig. 10.5).

Il margine posteriore è delimitato dal recesso soprapineale, la commessura abenulare, dal recesso epifisario (o pineale), che penetra nel peduncolo epifisario, e dalla commessura posteriore, al di sotto della quale il ventricolo si continua con l'acquedotto cerebrale mesencefalico (si veda Fig. 10.9).

Nei neonati affetti da trisomia 21, il terzo ventricolo è più grande rispetto alla norma (Schimmel et al. 2006).

ACQUEDOTTO CEREBRALE

L'acquedotto cerebrale è uno stretto canale impari e mediano, di sezione approssimativamente circolare e con un diametro di 1-2 mm. La Tabella 10.1 illustra la lunghezza dell'acquedotto nei bambini, in base a quanto rilevato all'autopsia. In media, nei bambini l'area trasversale dell'acquedotto è di 0,5 mm², e l'area trasversale più stretta compatibile con le dimensioni ventricolari normali è di 0,1 mm² (Emery e Staschak 1972).

L'acquedotto attraversa il quarto dorsale del mesencefalo, circondata dal grigio periacquedottale (centrale) (si vedano Figg. 10.9 e 13.17). La sua estremità rostrale si trova subito dietro e sotto la commessura posteriore, e a questo livello risulta in continuità con la parte inferiore del terzo ventricolo, mentre caudalmente confluisce nel quarto ventri-

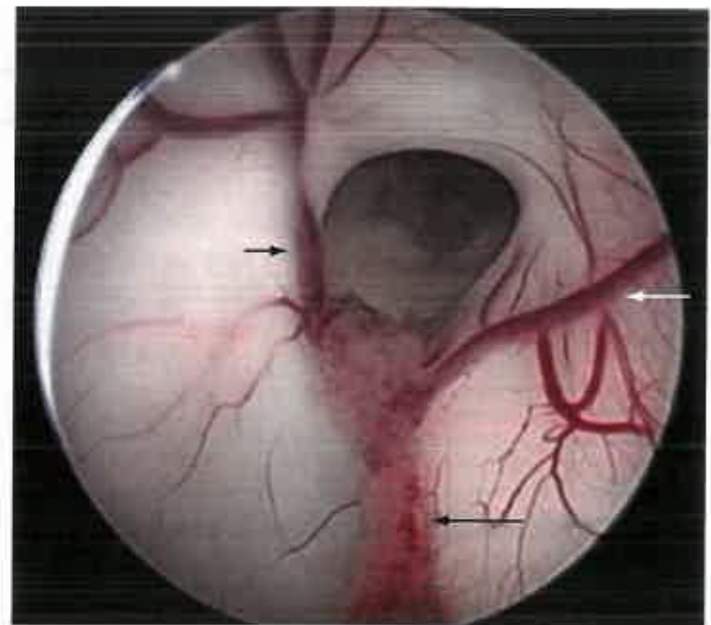


Fig. 10.6 Veduta endoscopica nel ventricolo laterale destro. La vena talamo-striata (freccia bianca) decorre lungo la parete laterale e converge con la vena settaie anteriore (freccia nera breve) prima di convergere e immettersi nel foro di Monro come la vena cerebrale interna. È possibile anche osservare il decorso della vena corioidea superiore (freccia nera lunga) attraverso il plesso corioideo. (Per gentile concessione di Winn HR, Curatore. Youmans Neurological Surgery. 6th edition. 2011 Philadelphia, W. B. Saunders, Elsevier.)

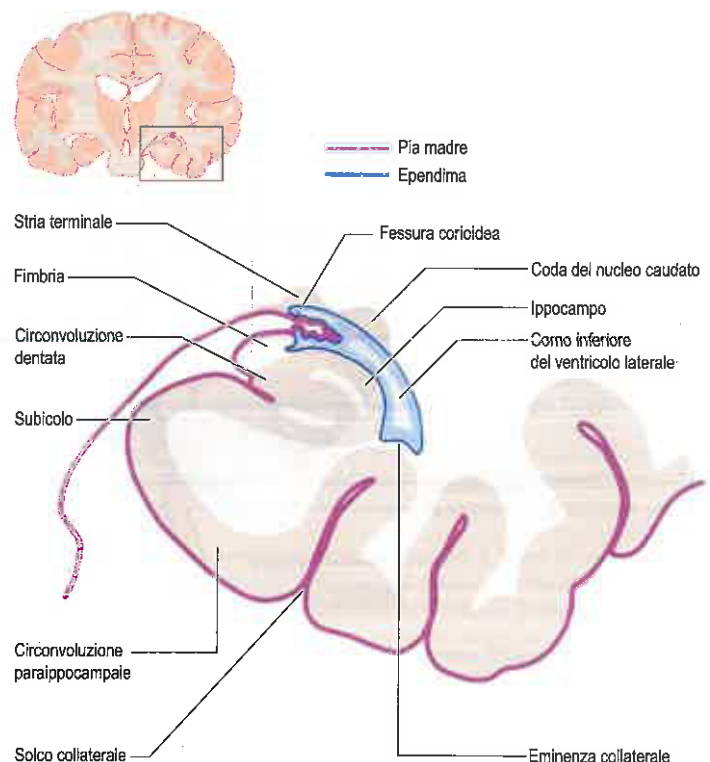
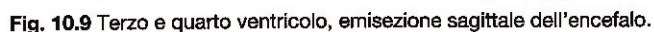
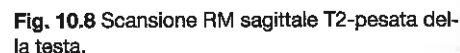


Fig. 10.7 Sezione coronale del corno inferiore del ventricolo laterale sinistro.

colo al confine tra il ponte e il mesencefalo. Dorsalmente all'acquedotto si trovano i collicoli superiori e inferiori e, ventralmente, il tegmento mesencefalico. La stenosi primaria dell'acquedotto è una caratteristica tipica della malattia di Von Recklinghausen nei bambini (Spadaro et al. 1986); sebbene non si tratti dell'unica causa, studi sulla popolazione suggeriscono che i fattori genetici rivestano un ruolo più importante nell'idrocefalo di quanto non si ritenesse in precedenza (Munch et al. 2012).



Il quarto ventricolo è compreso tra il tronco encefalico e il cervelletto (si vedano Figg. 10.1, 10.8, 10.9 e 13.5; Fig. 10.11) (Rhoton 2000); rostralmente si continua con l'acquedotto cerebrale e caudalmente con il canale centrale del midollo spinale. In sezione sagittale ha un caratteristico profilo triangolare, con un tetto a tenda il cui apice sporge nella faccia inferiore del cervelletto. Al confine tra bulbo e ponte, il quarto ventricolo si allarga a formare due recessi laterali che si espandono fino ai margini laterali del tronco encefalico. Alle estremità laterali di questi due recessi vi sono due orifizi, i fori di Luschka, che comunicano con lo spazio subaracnoideo a livello dell'angolo pontocerebellare, dietro le radici superiori dei nervi glossofaringei.

238

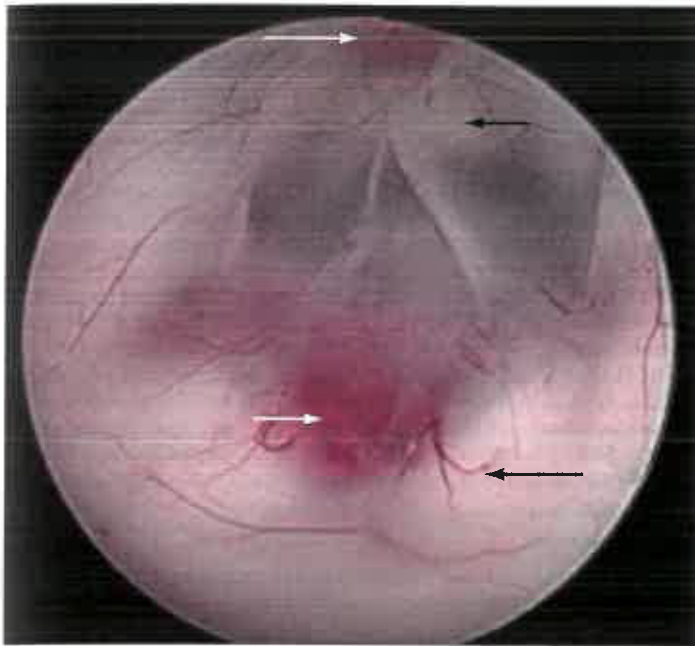


Fig. 10.10 Veduta endoscopica del pavimento del terzo ventricolo. Il punto ideale per eseguire una fenestrazione si trova nella linea mediana, nel punto medio tra il dorso della sella (freccia nera breve) e l'arteria basilare (freccia bianca breve). Sono anche visibili i corpi mammillari (freccia nera lunga) e il recesso infundibolare (freccia bianca lunga). (Per gentile concessione di Winn HR. Youmans Neurological Surgery. 6th edition. 2011 Philadelphia, W. B. Saunders, Elsevier.)

Tabella 10.1 Lunghezza dell'acquedotto cerebrale, misurata all'autopsia nei bambini

Lunghezza vertice-sacra (cm)	Lunghezza dell'acquedotto (mm)	Età apparentemente equivalente dei bambini	Intervallo medio
35	12,8	9,5-15,0	Dalla nascita a 6 settimane
45	15,5	13,0-17,6	3-8 mesi
55	17,4	15,2-18,8	1-4 anni
65	18,2	16,6-19,4	5-7 anni
75	18,8	17,6-20,0	≥8 anni

(da Emery JL, Staschak MC. The size and form of the cerebral aqueduct in children. Brain 1972; 95:591-598, con autorizzazione.)

Ciascuna metà è a sua volta suddivisa dal solco limitante, spesso indistinto, in una parte mediale, detta eminenza mediana, e una laterale, detta area vestibolare, sotto la quale si trovano i nuclei vestibolari. L'eminenza mediana nella parte superiore del pavimento ventricolare è costituita dal collicolo faciale, un piccolo rilievo prodotto dalla sottostante ansa delle fibre efferenti del nucleo del nervo faciale che copre il nucleo abducente. Tra il collicolo faciale e l'area vestibolare, il solco limitante si allarga a formare una piccola depressione, la fovea superiore. La parte superiore del solco limitante forma il margine laterale del pavimento del quarto ventricolo. Qui una piccola regione con una pigmentazione grigio-blu indica la presenza del sottostante *locus coeruleus*. Nel recesso laterale del ventricolo, sotto il collicolo faciale, un gruppo di fibre a composizione variabile, noto come stria midollare, incrocia il pavimento ventricolare per passare nel solco mediano. Nella parte inferiore del pavimento ventricolare, l'eminenza mediana è costituita dal trigono del nervo ipoglosso, che copre il nucleo del nervo ipoglosso. Lateralmente, il solco limitante si allarga a formare una fovea inferiore, maldefinita. Caudalmente alla fovea inferiore, tra il trigono ipoglosso e l'area vestibolare, si trova il trigono del nervo vago, che copre il nucleo motore dorsale del nervo vago. Il trigono è incrociato in basso da una piega traslucida, il *funiculus separans*, separato dal tubercolo gracile per mezzo della piccola area postrema.

Il tetto del quarto ventricolo, o membrana tectoria, è formato dai due veli midollari superiore e inferiore. Il velo midollare superiore è una sottile lamina di tessuto tesa tra i peduncoli cerebellari superiori convergenti (si veda Fig. 10.11), che si continua con la sostanza bianca cerebellare ed

è ricoperta dorsalmente dalla lingula (parte del verme superiore). Il velo midollare inferiore teso fra i peduncoli cerebellari inferiori è più complesso. Si tratta di una membrana sottile, non nervosa, formata dall'ependima e dalla pia madre della tela corioidea. Nel tetto del ventricolo, il foro (mediano) di Magendie, situato nel velo midollare posteriore subito sotto il nodulo del cervelletto, comunica con la cisterna magna.

L'orifizio si forma alla 9ª settimana di sviluppo del feto, quando la tasca di Blake, una struttura membranosa, penetra nel quarto ventricolo; la persistenza di questa membrana determina un'ostruzione cistica dell'orifizio mediano del quarto ventricolo (Paladini et al. 2012).

ORGANI CIRCUMVENTRICOLARI

Le pareti ventricolari sono rivestite da cellule ependimali che ricoprono uno strato gliale subependimale. In determinate regioni ventricolari paramediane, dette organi circumventricolari, la barriera ematoencefalica è assente, sostituita da cellule ependimali specializzate, i taniciti (Horsburg e Massoud 2013) (Fig. 10.12). Le funzioni dell'ependima e dei taniciti vanno dalla produzione del liquor al trasporto di prodotti neurochimici dalle sottostanti cellule neuronali e gliali o dai vasi al liquor e viceversa; tali strutture possono inoltre fungere da chemocettori (Rodriguez et al. 2005). Nei mammiferi adulti, la neurogenesi si verifica in nicchie neurogeniche distinte, caratterizzate al meglio negli strati gliali ependimale e subependimale nella zona subgranulare della circonvoluzione dentata e nella zona subventricolare; la presenza di nicchie neurogeniche negli esseri umani adulti è controversa.

Gli organi circumventricolari comprendono l'organo vascoloso, l'organo subfornicale, la neuroipofisi, l'eminenza mediana, l'organo subcommessurale, l'epifisi e l'area postrema (si veda Fig. 10.12).

L'organo vascoloso è contenuto nella lamina terminale, tra il chiasma ottico e la commessura anteriore. La sua zona esterna è formata da un plesso vascolare riccamente fenestrato che riveste la glia e da una rete di fibre nervose. L'epitelio ependimale dell'organo vascoloso, come negli altri organi circumventricolari, è piatto e con scarse cilia. L'organo vascoloso riceve afferenze soprattutto dall'organo subfornicale, dal *locus coeruleus* e da vari nuclei ipotalamici e proietta ai nuclei pretattico mediano e sopraottico. È coinvolto nella regolazione del bilancio idrico e potrebbe avere funzioni neuroendocrine.

L'organo subfornicale si trova a livello del foro interventricolare.

È costituito da numerosi neuroni e cellule gliali e da un denso plesso di capillari fenestrati, rivestito dall'epitelio ependimale piatto. Si ritiene che sia intimamente interconnesso con l'ipotalamo e che sia implicato nella regolazione del bilancio idrico e della sete.

La neuroipofisi (ipofisi posteriore) è la sede dove terminano le proiezioni neurosecretorie dei nuclei ipotalamici sopraottico e paraventricolare. I neuroni di questi nuclei rilasciano nei capillari della neuroipofisi rispettivamente vasopressina e ossitocina, che da qui raggiungono il circolo sistemico.

L'eminenza mediana contiene le terminazioni nervose dei neuroni ipotalamici neurosecretori; i peptidi rilasciati dai loro assoni controllano la secrezione ormonale dell'adenipofisi attraverso il sistema portale ipofisario.

L'organo subcommessurale si trova davanti e sotto la commessura posteriore, vicino alla parete inferiore del recesso epifisario.

L'epifisi è una piccola struttura di circa 8 mm di diametro, collocata in posizione rostr dorsale rispetto al collicolo superiore e dietro la stria midollare.

L'area postrema è una struttura bilaterale duplice, situata all'estremità caudale del pavimento del quarto ventricolo. È un'importante area chemocettiva e induce il vomito in presenza di sostanze emetiche nel sangue. L'area postrema, insieme al nucleo del tratto solitario e al nucleo motore dorsale del nervo vago, costituisce il cosiddetto complesso dorsale del vago, al quale giunge la maggior parte delle fibre afferenti vagali.

PLESSO CORIOIDEO E LIQUOR

PLESSO CORIOIDEO

A livello del tetto del terzo e del quarto ventricolo e lungo la fessura corioidea, situata nella parete mediale dei ventricoli laterali, la pia madre vascolare aderisce al rivestimento ependimale, senza interposizione di

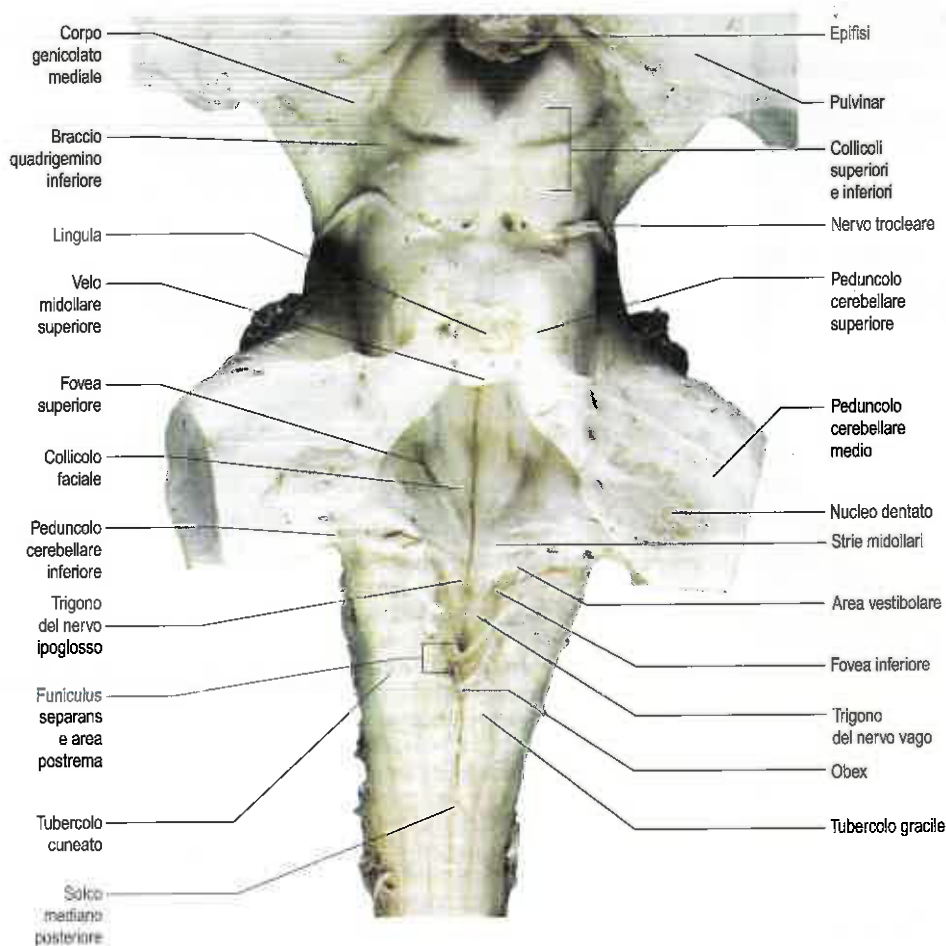


Fig. 10.11 Pavimento del quarto ventricolo, superficie dorsale del tronco encefalico.

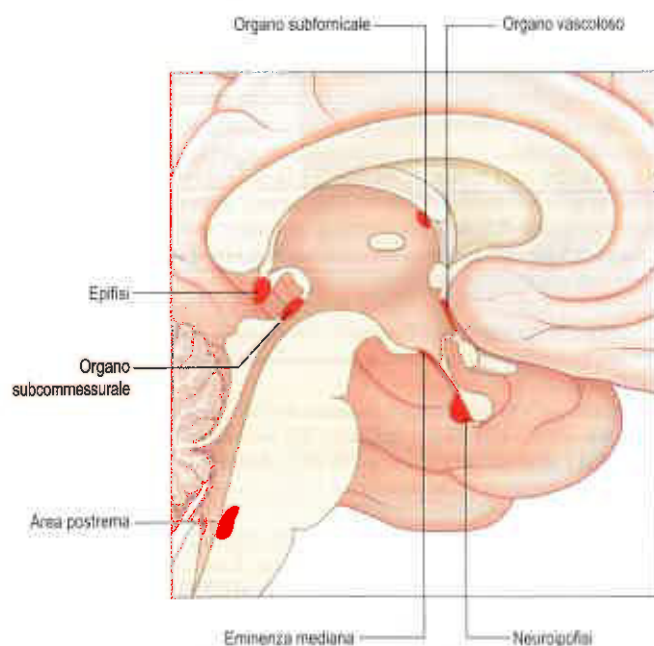


Fig. 10.12 Localizzazione degli organi circumventricolari, sezione sagittale mediana dell'encefalo.

tessuto cerebrale, e forma la tela corioidea. La tela corioidea va a costituire i plessi corioidei, riccamente vascolarizzati, che secernono il liquido cefalorachidiano (liquor) nel terzo e quarto ventricolo e nei ventricoli laterali (si vedano Figg. 10.3, 10.5 e 10.7). Il corpo, o stroma, dei plessi corioidei è formato da una rete capillare separata dallo spazio subaracnoideo per mezzo della pia madre e delle cellule endoteliali corioidee (Strazielle 2000).

Il plesso corioideo del ventricolo laterale si estende in avanti fino al foro interventricolare, attraverso il quale si continua, passando per il terzo ventricolo, con il plesso del ventricolo laterale del lato opposto. Dal foro interventricolare, il plesso si dirige indietro, al di sopra del talamo e in contatto con esso, e ne contorna l'estremità posteriore per prolungarsi nel corno inferiore del ventricolo e raggiungere l'ippocampo. La fessura corioidea attraversa tutto il corpo del ventricolo, delimitata in alto dal fornice e in basso dal talamo (si veda Fig. 10.5).

Osservata dall'alto, la tela corioidea appare come una struttura triangolare con apice arrotondato, situata tra i fori interventricolari e spesso in stretta relazione con le colonne anteriori del fornice. I margini laterali sono irregolari per la presenza delle frange vascolari corioidee. Ai due angoli basali posteriori della tela, le frange curvano in avanti e si continuano nel corno inferiore del ventricolo laterale. Quando si asporta la tela, resta una fessura trasversale (la fessura trasversa), che si estende tra lo splenio del corpo calloso e la linea di giunzione tra il tetto del ventricolo e il tetto del mesencefalo. La fessura trasversa contiene le radici del plesso corioideo del terzo ventricolo e dei plessi corioidei dei ventricoli laterali.

Il plesso corioideo del terzo ventricolo è unito alla tela corioidea che costituisce, in effetti, il sottile tetto del terzo ventricolo durante lo sviluppo fetale. La continuità del plesso corioideo del terzo ventricolo con quello dei ventricoli laterali può essere osservata esaminando sezioni coronali seriate degli emisferi cerebrali.

Il plesso corioideo del quarto ventricolo è simile a quello degli altri ventricoli. Il tetto della parte inferiore del quarto ventricolo si sviluppa da una membrana sottile costituita dalla pia madre e dai rivestimenti endoteliali, strettamente adesi. Questa lamina sottile, la tela corioidea del quarto ventricolo, è tesa tra il cervelletto e la parte inferiore del tetto del ventricolo. Il plesso corioideo del quarto ventricolo è generalmente a forma di T con bracci verticali e orizzontali, ma la sua forma può variare notevolmente da un singolo braccio verticale a una T con le braccia orizzontali allungate che si spingono nei fori di Luschka fino a raggiungere l'angolo pontocerebellare. Il braccio verti-

cale (longitudinale) è doppio e paramediano e aderisce al tetto del ventricolo. I bracci si fondono a livello del margine superiore del foro (mediano) di Magendie e spesso si prolungano sulla superficie ventrale del verme cerebellare. I due bracci orizzontali del plesso sporgono nei recessi laterali del ventricolo. Piccoli zaffi attraversano i fori (laterali) di Luschka per emergere, rivestiti di ependima, nello spazio subaracnoideo dell'angolo pontocerebellare. Nei bambini, lo spessore medio del plesso corioideo del quarto ventricolo è di 2,5 mm (Madhukar et al. 2012).

I plessi corioidei dei ventricoli laterali e del terzo ventricolo sono vascolarizzati da un unico ramo corioideo della carotide interna, l'arteria corioidea anteriore, e da vari rami corioidei dell'arteria cerebrale posteriore; le due reti vascolari sono parzialmente anastomizzate. I capillari confluiscono in un ricco plesso venoso, tributario di un'unica vena corioidea. Il plesso corioideo del quarto ventricolo è invece vascolarizzato dalle arterie cerebellari inferiori.

Le calcificazioni fisiologiche del plesso corioideo e dell'epifisi sono le calcificazioni intracraniche osservate incidentalmente con maggiore frequenza alla tomografia computerizzata (TC) del cranio (Doyle e Anderson 2006).

LIQUOR CEFALORACHIDIANO

Il liquido cefalorachidiano o liquor (LCR) è un fluido chiaro e incolore, che nei soggetti sani è povero di proteine e ha una composizione elettrolitica diversa dal plasma. Non è semplicemente un ultrafiltrato del plasma, ma un prodotto di secrezione dell'epitelio corioideo nel terzo e quarto ventricolo e nei ventricoli laterali.

L'epitelio del plesso corioideo costituisce una barriera ematoliquorale. L'epitelio corioideo (si vedano Figg. 3.17 e 3.18) ha caratteristiche secretorie e di trasporto: la superficie apicale secernente delle cellule corioidee è ricca di microvilli, mentre la superficie basale forma pieghe e interdigitazioni. Le cellule sono unite al polo apicale da *tight junction* (giunzioni occludenti), permeabili alle piccole molecole. Sotto l'epitelio si trovano i capillari fenestrati dello stroma del plesso corioideo. Il liquor deriva anche dal rivestimento ependimale dei ventricoli e dal liquido extracellulare del parenchima cerebrale, sebbene non sia chiaro quanto ogni parte contribuisca alla sua produzione.

SPAZIO SUBARACNOIDEO E CIRCOLAZIONE LIQUORALE

SPAZIO SUBARACNOIDEO

Lo spazio subaracnoideo è compreso tra l'aracnoide e la pia madre e comunica con il quarto ventricolo tramite il foro (mediano) di Magendie e i due fori laterali di Luschka. Lo spazio subaracnoideo contiene il liquor, le arterie e le vene più grandi che attraversano la superficie dell'encefalo e le porzioni intracraniche e intervertebrali rispettivamente dei nervi craniali e spinali.

Le trabecole sono lamine o strutture filiformi, ognuna costituita da un nucleo di fibre collagene, che attraversano lo spazio subaracnoideo e vanno dagli strati profondi dell'aracnoide alla pia madre, aderendo anche ai grandi vasi (Fig. 10.13). Le trabecole possono formare compartimenti, soprattutto perivascolari, all'interno dello spazio subaracnoideo, favorendo il flusso direzionale del liquor. I vasi subaracnoidei sono rivestiti da un'esile membrana leptomeningeale, spesso monocellulare. Anche i nervi cranici e spinali che attraversano lo spazio subaracnoideo per uscire dal cranio o dai fori intervertebrali sono rivestiti da una sottile membrana leptomeningeale fusa con l'aracnoide all'uscita dai fori.

Sulla convessità degli emisferi cerebrali, ad esempio a livello delle circonvoluzioni corticali, la pia madre e l'aracnoide sono intimamente unite, mentre a livello della concavità degli emisferi cerebrali la pia madre continua a essere strettamente adesa al tessuto cerebrale, ma separata dall'aracnoide. Questa distribuzione crea uno spazio subaracnoideo di profondità variabile nelle diverse regioni. Gli spazi più ampi formano le cisterne subaracnoidee (Fig. 10.14), comunicanti tra loro e con il restante spazio subaracnoideo e sono attraversati da trabecole lunghe e filamentose (Inoue et al. 2009).

La cisterna più ampia, cisterna magna o bulbocerebellare, si forma nel punto in cui l'aracnoide passa a ponte tra il bulbo e la faccia inferiore del cervelletto. La cisterna comunica in alto con il lume del quarto ventricolo attraverso un orifizio mediano, il foro di Magendie, e in basso con lo spazio subaracnoideo spinale. Contiene le arterie vertebrali e le origini delle arterie cerebellari posteriori inferiori, dei nervi glossofaringeo, vago, accessorio e ipoglosso e il plesso corioideo.

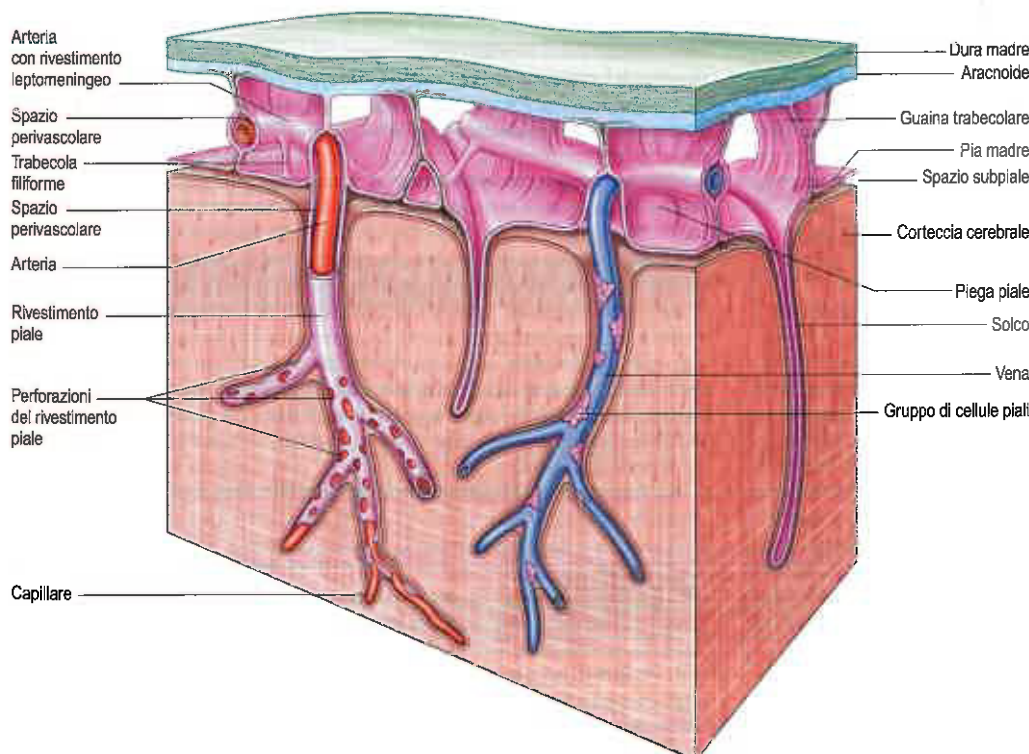


Fig. 10.13 Relazioni tra la dura madre, le leptomeningi e i vasi della corteccia cerebrale. Lo spazio subaracnoideo è sepimentato da trabecole.

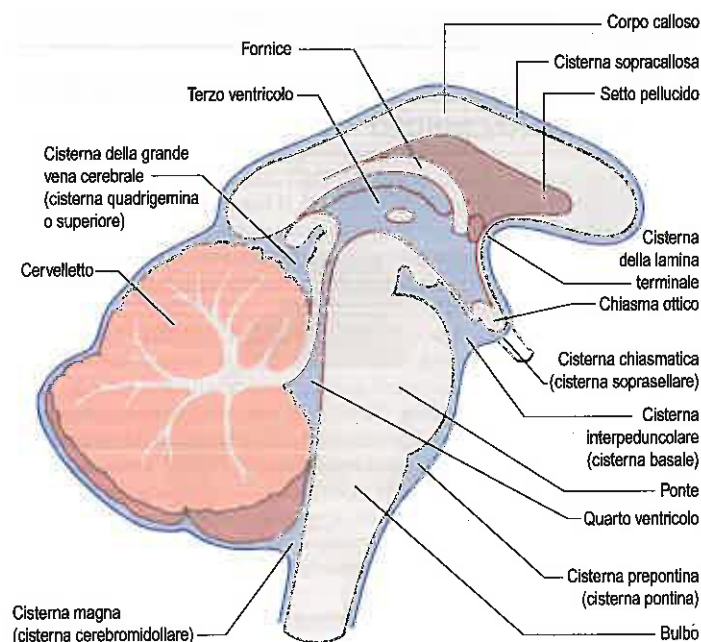


Fig. 10.14 Principali cisterne subaracnoidee in sezione sagittale.

Su ciascun lato, le cisterne pontocerebellari (o cisterne dell'angolo pontocerebellare) accoppiate si trovano nell'angolo laterale tra il cervelletto e il ponte. Sono attraversate dai nervi trigemino, faciale e vestibolococleare, dalle arterie cerebellari inferiori anteriori e dalle vene del seno petroso superiore.

La cisterna pontina è un'ampia cavità situata davanti al ponte, che si continua in basso con lo spazio subaracnoideo spinale, indietro e lateralmente con le cisterne pontocerebellari e rostralmente con la cisterna interpeduncolare. L'arteria basilare l'attraversa per passare nella cisterna interpeduncolare, che contiene l'origine delle arterie cerebellari inferiori anteriori e superiori e dei nervi abducenti.

La cisterna quadrigemina (della grande vena cerebrale, cisterna superiore, cisterna della vena di Galeno) si interpone tra lo splenio del corpo calloso e la faccia superiore del cervelletto, posteriormente al tronco encefalico e al terzo ventricolo. La cisterna è attraversata dalla grande vena cerebrale (formata dall'unione delle vene basali di Rosenthal e delle vene cerebrali interne) e al suo interno aggetta l'epifisi. Inoltre, contiene i segmenti P3 delle arterie cerebrali posteriori e porzioni delle arterie corioidee posteromediali e posterolaterali.

Le cisterne ambiens accoppiate sono estensioni della cisterna quadrigemina. Su ciascun lato, si trovano tra i giri paraippocampici e dentati dei lobi temporali lateralmente e sulla superficie laterale del mesencefalo, dietro i peduncoli cerebrali medialmente; dopodiché, si estendono lateralmente e anteriormente intorno al mesencefalo su entrambi i lati verso la cisterna interpeduncolare (si veda Fig. 13.3). Si suddividono in compartimenti sopra- e infratentoriali contenenti la vena basale di Rosenthal, il segmento P2 dell'arteria cerebrale posteriore, l'arteria cerebellare superiore e i nervi trocleari.

Nei bambini, la larghezza media della cisterna ambiens è maggiore a 1-3 anni ($2,8 \pm 0,6$ mm) e inferiore a 4-10 anni ($2,4 \pm 0,6$ mm); nei maschi la larghezza risulta maggiore anteriormente (Skadorwa et al. 2010).

Le cisterne crurali accoppiate si trovano tra i margini posteriori degli uncini e dei peduncoli cerebrali su entrambi i lati; contengono il segmento P1 dell'arteria cerebrale posteriore e la porzione dopo il tratto ottico dell'arteria corioidea anteriore. La cisterna interpeduncolare mediana (cisterna basale) si trova tra i due peduncoli cerebrali ed è delimitata superiormente e inferiormente dalle lamine diencefaliche e mesencefaliche, rispettivamente, della membrana di Liliequist. Contiene l'arteria basilare, le origini delle arterie talamoperforante e cerebrale posteriore, la porzione prossimale della vena pontomesencefalica anteriore e le porzioni prossimali dei nervi oculomotori. Anteriormente, la cisterna interpeduncolare si estende fino al chiasma ottico.

Le cisterne accoppiate della fossa laterale (cisterna silviana), contenenti le vene e le arterie cerebrali medie, sono formate su entrambi i lati dall'aracnoide, che funge da ponte con il solco laterale, tra gli opercoli frontale, parietale e temporale.

Sono state descritte varie cisterne minori: la cisterna chiasmatica (cisterna soprasellare) in rapporto con il chiasma ottico; la cisterna della lamina terminale e la cisterna sopra callosa, le quali sono tutte estensioni della cisterna interpeduncolare che contengono le arterie cerebrali anteriori. Attraverso il foro ottico, lo spazio subaracnoideo si estende anche nell'orbita, nella quale è delimitato dalla guaina dei nervi ottici, formata dall'aracnoide fusa con la dura madre. La guaina dei nervi ottici circonda la porzione orbitaria del nervo ottico fino alla superficie posteriore del globo oculare, a livello della quale la dura madre si fonde con la sclera. Per ulteriori approfondimenti, si veda Rios et al. (2013).

CIRCOLAZIONE LIQUORALE

Negli adulti, il liquor ha un volume complessivo di circa 140-270 mL. Il volume dei ventricoli è di circa 25 mL. La secrezione liquorale è di circa 0,2-0,7 mL al minuto (600-700 mL al giorno); ciò significa che il volume totale del liquor viene sostituito circa quattro volte al giorno.

Nei bambini, la secrezione liquorale, osservata misurando la gittata tramite drenaggio ventricolare esterno, aumenta durante l'infanzia ed entro i 2 anni di età raggiunge il 64% della gittata di un soggetto di 15 anni. Con l'avanzare dell'età e l'aumento ponderale si verifica un incremento logaritmico della gittata di liquor (Yasuda et al. 2002).

La commistione di liquor proveniente da diverse fonti all'interno dello spazio subaracnoideo è probabilmente coadiuvata dalle ciglia dell'ependimale che riveste i ventricoli e dalla pulsazione arteriosa.

Villi e granulazioni aracnoidee

I villi e le granulazioni aracnoidee (corpi di Pacchioni) sono estroflessioni focali dell'aracnoide e dello spazio subaracnoideo attraverso le pareti dei seni venosi durali, spesso in prossimità dei punti di ingresso delle vene nel seno stesso. Essi sono stati descritti nel seno sagittale superiore e nei seni trasverso, petroso superiore e retto in ordine decrescente di frequenza. Sono più voluminosi lungo i margini della fessura longitudinale, generalmente nelle lacune laterali del seno sagittale superiore.

Alla base delle granulazioni, un sottile colletto di aracnoide sporge attraverso l'orifizio nel rivestimento durale del seno venoso e si espande a formare un nucleo costituito da trabecole, fibre collagene e canali intrecciati (Fig. 10.15). Questo nucleo è sormontato da un cappuccio apicale di cellule aracnoidee, spesso circa 150 μ m e unito all'endotelio del seno lungo un'area di circa 300 μ m di diametro, mentre il resto del nucleo della granulazione è separato dall'endotelio da una cupola fibrosa durale. I canali si estendono attraverso il cappuccio per raggiungere le regioni subendoteliali della granulazione. I meningiomi, i tumori intracranici benigni più comuni, si sviluppano dalle cellule aracnoidee del cappuccio.

In feti di 26 settimane sono state osservate depressioni durali nella parete venosa contenente agglomerati microscopici di cellule aracnoidee che penetrano tra le fibre durali. Dopo 35 settimane, queste depressioni sono evolute in villi aracnoidei, semplici protrusioni attraverso la dura. Nei neonati a termine, il numero e la complessità dei villi aumentano. Si ritiene solitamente che, nel periodo fetale e durante la prima infanzia, i villi non penetrino completamente la parete durale del seno venoso cranico. Con la maturazione, continuano a crescere di dimensione, aumentano di numero, acquisiscono una maggiore complessità strutturale e penetrano le pareti del seno venoso; in questa fase vengono, quindi, descritti come granulazioni aracnoidee. A partire dai 18 mesi di età, le granulazioni sono visibili a occhio nudo nella regione parieto-occipitale del seno sagittale superiore. Negli anziani, la membrana aracnoidea si ispessisce e le granulazioni aracnoidee degenerano e spesso calcificano.

La funzione delle granulazioni aracnoidee non è pienamente compresa.

Idrocefalo

L'ostruzione del flusso liquorale comporta un accumulo di liquor nel sistema ventricolare (idrocefalo). Nell'encefalo, i punti critici in cui si può verificare un'ostruzione sono gli stretti orifizi del sistema ventricolare. In particolare, in caso di ostruzione del foro interventricolare, la dilatazione interesserà i ventricoli laterali; in caso di ostruzione dell'acquedotto cerebrale, la dilatazione si estenderà anche al terzo ventricolo.

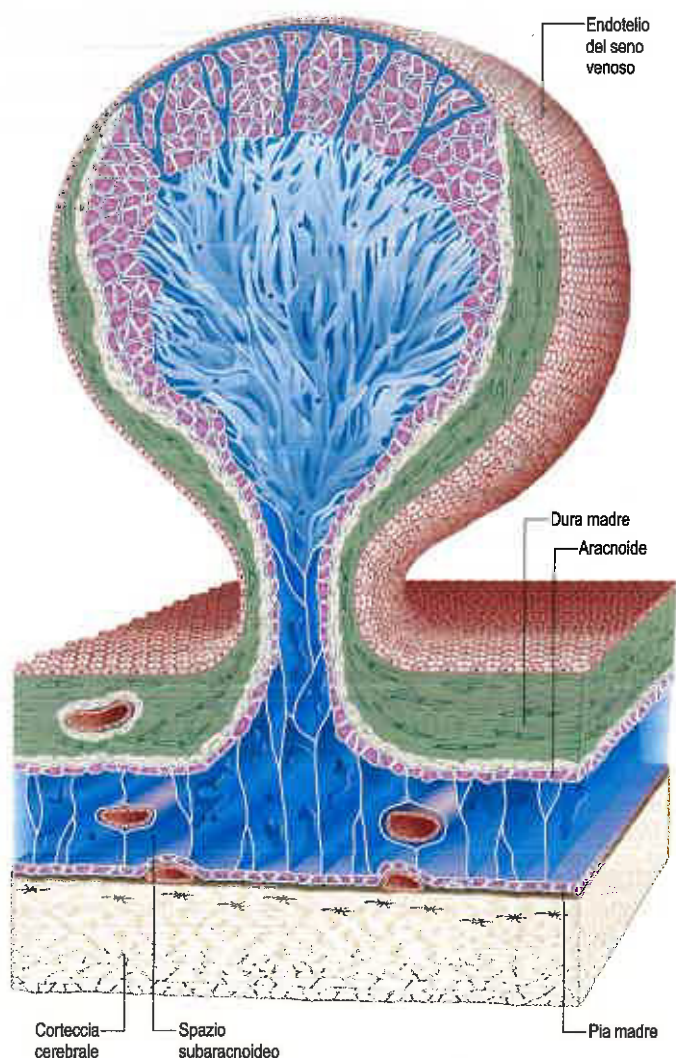


Fig. 10.15 Granulazione aracnoidea. (Modificata da Springer-Verlag, Principles of Pediatric Neurosurgery, Vol 4: Morphology of CSF drainage pathways in man. Raimondi [ed], Kida e Weller 1994, con autorizzazione.)

e, in caso di ostruzione o assenza congenita degli orifizi del quarto ventricolo, la dilatazione interesserà l'intero sistema ventricolare. Nelle cisterne subaracnoidee, le membrane possono determinare un'ostruzione extraventricolare del deflusso di liquor. Quando l'idrocefalo si verifica anche se le vie di comunicazione tra i ventricoli e gli spazi subaracnoidei sono pervie (idrocefalo comunicante), è associato nella maggior parte dei casi a un malassorbimento del liquor.

PIA MADRE

La pia madre è una delicata membrana intimamente adesa alla superficie dell'encefalo, dal quale la separa uno spazio subpiale di spessore microscopico; segue i contorni dell'encefalo fin nelle sue concavità e nella profondità dei seni e dei solchi (si veda Fig. 10.14). Nel canale spinale, contribuisce alla formazione dei legamenti dentati e del filo terminale (Adeeb et al. 2013).

La pia madre è formata da un sottile strato di cellule leptomeningee, in molti casi soltanto 1 o 2 cellule, unite da desmosomi e *gap junction*, ma con *tight junction* scarse o assenti. L'epitelio piale si continua con l'epitelio di rivestimento delle trabecole subaracnoidee. I fasci di fibre collagene, le cellule fibroblasto-simili e i microscopici vasi subpiali separano l'epitelio piale dalla membrana basale dalla glia limitante (Mercier et al. 2002) (si veda Fig. 10.13).

Si è a lungo ritenuto che lo spazio subaracnoideo fosse direttamente connesso con gli spazi perivasali (spazi di Virchow-Robin) che circondano i vasi cerebrali. Tuttavia, oggi si riconosce che la pia madre della superficie dell'encefalo si riflette sulla superficie dei vasi subaracnoidei; pertanto, lo spazio subaracnoideo è separato dagli spazi subpiali e perivasali encefalici per mezzo della membrana piale (si veda Fig. 10.13). La pia madre sembra formare un'interfaccia di regolazione tra lo spazio subaracnoideo e l'encefalo, attraverso la quale molecole di piccole dimensioni possono diffondersi tra lo spazio interstiziale e il liquor tramite lo spazio perivascolare. Ciò potrebbe consentire il movimento dei metaboliti e avere un ruolo nella funzione della barriera ematoencefalica (Zhang et al. 1990).

Durante lo sviluppo, la pia madre si avvicina all'ependima a livello del tetto del telencefalo e del quarto ventricolo per formare la tela corioidea. La pia madre ha un'origine embriologica comune con l'aracnoide ed è strutturalmente simile a essa.

Bibliografia

- Adeeb N, Mortazavi MM, Deep A et al 2013 The pia mater: a comprehensive review of literature. *Childs Nerv Syst* 29:1803-10.
A review of the literature relating to the history, embryology, anatomy and function of the pia mater and related structures.
- Horsburgh A, Massoud TF 2013 The circumventricular organs of the brain: conspicuity on clinical 3T MRI and a review of functional anatomy. *Surg Radiol Anat* 35:343-9.
A description of the normal appearances and prevalence of contrast enhancement of the circumventricular organs on routine clinical brain MRI and a review of the functional anatomy.
- Kida S, Weller RO 1994 Morphology of CSF drainage pathways in man. In: Raimondi A (ed) *Principles of Pediatric Neurosurgery*, vol 4. Berlin: Springer.
A description of the morphology and relationships of the subarachnoid space, including the structure of arachnoid granulations.
- Mercier F, Kitasako JT, Hatton GI 2002 Anatomy of the brain neurogenic zones revisited: fractones and the fibroblast/macrophage network. *J Comp Neurol* 451:170-88.
A description of the structure and ultrastructure of the basal laminae and subependymal layer.
- Nagata S, Rhoton AL Jr, Barry M 1988 Microsurgical anatomy of the choroidal fissure. *Surg Neurol* 30:3-59.
A description of the microsurgical anatomy of the choroidal fissure in cadaveric heads.
- Pollay M 2010 The function and structure of the cerebrospinal fluid outflow system. *Cerebrospinal Fluid Res* 7:9.
A review that traces the development of our understanding of the anatomy and physiological properties of the systems responsible for the drainage of cerebrospinal fluid into the systemic circulation.
- Rhoton AL Jr 2000 Cerebellum and fourth ventricle. *Neurosurg* 47:S7-27.
A comprehensive description of the microsurgical anatomy of the cerebellum and fourth ventricle.
- Rhoton AL Jr 2002 The lateral and third ventricles. *Neurosurg* 51:S207-71.
A comprehensive description of the microsurgical anatomy of the lateral and third ventricles.
- Strazielle N, Ghersi-Egea JF 2000 Choroid plexus in the central nervous system: biology and physiopathology. *J Neuropathol Exp Neurol* 59:561-74.
A description of choroid plexus functions in brain development, transfer of neurohumoral information, brain/immune system interactions, brain ageing and cerebral pharmacotoxicology.
- Zhang ET, Inman CBE, Weller RO 1990 Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum. *J Anat* 170:111-23.
A summary of the anatomical relationships between the pia mater and blood vessels in the human cerebrum, and discussion of a possible role for pial cells as an enzymic barrier protecting the brain from exogenous catecholamines.

Vascolarizzazione e drenaggio linfatico dell'encefalo

L'encefalo è un organo altamente vascolare, dotato di un'abbondante vascolarizzazione caratterizzata da una rete arteriosa densamente ramificata (Kaplan e Ford 1966). Presenta un elevato tasso metabolico che riflette il fabbisogno energetico di un'attività neurale costante. Riceve circa il 15% della gittata cardiaca e utilizza il 25% del consumo totale di ossigeno del corpo. L'encefalo è vascolarizzato da due arterie carotidi interne e da due arterie vertebrali che formano un'anastomosi complessa (circolo arterioso, o poligono di Willis) alla base dell'encefalo. I vasi sanguigni si dipartono da questa anastomosi andando a vascolarizzare diverse regioni cerebrali. In generale, le arterie carotidi interne e i vasi che da esse derivano irrorano il proencefalo, con l'eccezione del lobo occipitale dell'emisfero cerebrale, mentre le arterie vertebrali e i rispettivi rami irrorano il lobo occipitale, il tronco encefalico e il cervelletto. Il sangue venoso dall'encefalo drena nei seni all'interno della dura madre.

L'interruzione acuta dell'apporto vascolare all'encefalo per più di qualche minuto provoca danni neurologici permanenti. Simili ictus ischemici, insieme a emorragie intracraniche, sono attualmente tra le principali cause di morbidità e mortalità.

ARTERIE DELL'ENCEFALO

L'apporto arterioso dell'encefalo proviene dalla carotide interna e dalle arterie vertebrali, che si trovano, con i loro rami prossimali, all'interno dello spazio subaracnoideo alla base del cervello.

ARTERIA CAROTIDE INTERNA

Le arterie carotidi interne (Fig. 11.1) e i loro principali rami (sistema della carotide interna o circolazione "anteriore") vascolarizzano la maggior parte del proencefalo. Alcune porzioni dei lobi occipitale e temporale sono irrorate da rami del sistema vertebrobasilare (si veda Fig. 11.5).

L'arteria carotide interna origina dalla biforcazione dell'arteria carotide comune, risale attraverso il collo e si immette nel canale carotideo dell'osso temporale. Del suo decorso si distinguono generalmente una parte petrosa, una cavernosa e una intracranica.

Parte petrosa

La parte petrosa dell'arteria carotide interna risale nel canale carotideo, si incurva anteromedialmente e in seguito superomedialmente sulla cartilagine che riempie il foro lacero, per poi entrare nella cavità cranica. Inizialmente si dispone anteriormente alla coclea e alla cavità timpanica, ed è separata da quest'ultima e dalla tuba faringotimpanica mediante una sottile lamella ossea che risulta cribiforme nei giovani e parzialmente assorbita in età avanzata. Ancora più anteriormente, è separata dal ganglio trigemino per mezzo del sottile tetto del canale carotideo, sebbene questo sia spesso scarso. L'arteria è circondata da un plesso venoso e dal plesso autonomo carotideo, derivante dal ramo carotideo interno del ganglio cervicale superiore. La parte petrosa dell'arteria dà origine a due rami. L'arteria caroticotimpanica è un piccolo vaso, occasionalmente doppio, che entra nella cavità timpanica attraverso un forame nel canale carotideo e si anastomizza con il ramo timpanico

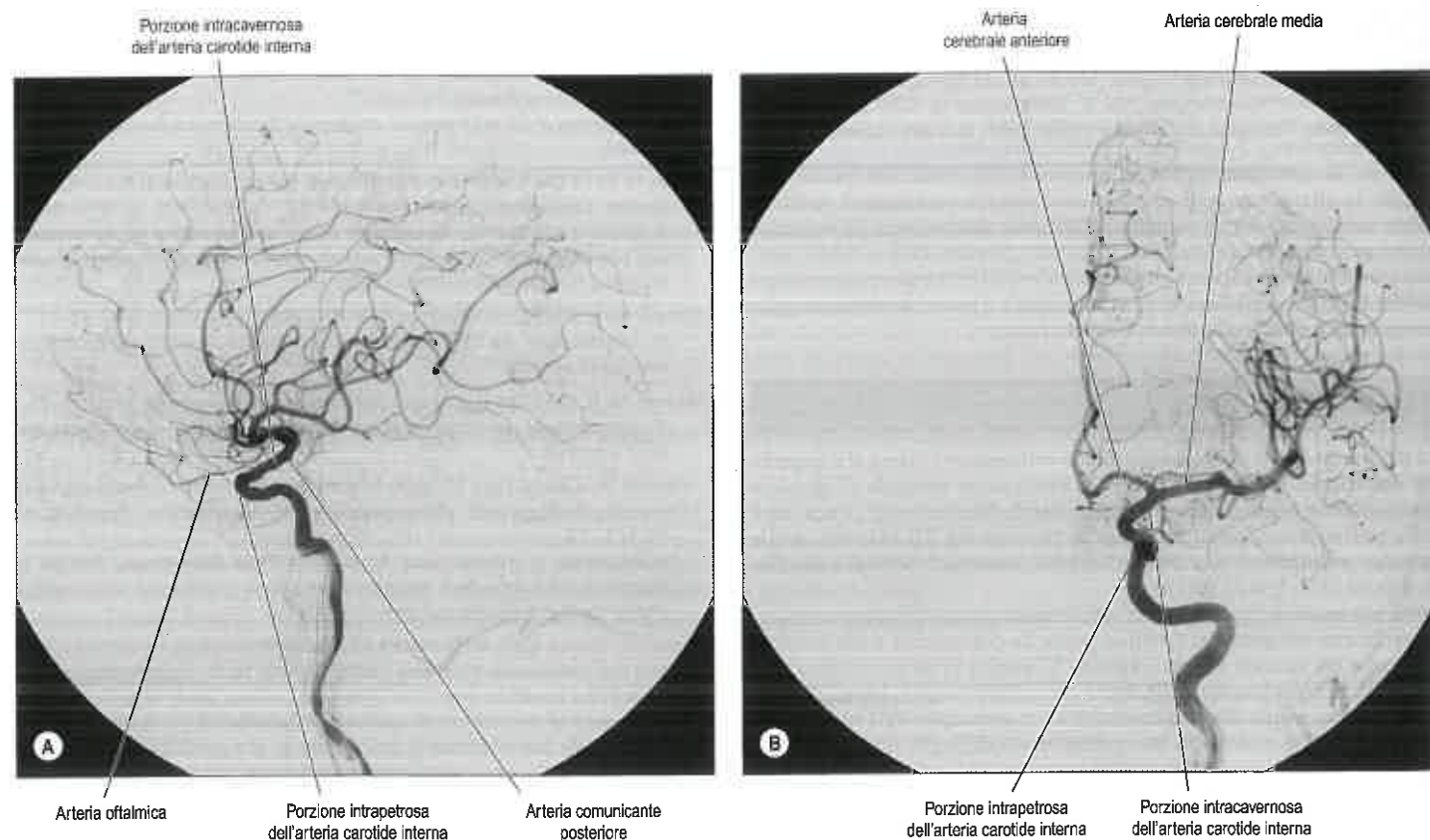


Fig. 11.1 Arteriogrammi della carotide interna. A. Proiezione laterale. B. Proiezione di Towne.

anteriore dell'arteria mascellare e con l'arteria stilomastoidea. L'arteria pterigoidea è irregolare; se presente, entra nel canale pterigoideo insieme all'omonimo nervo e si anastomizza con un ramo (frequente) dell'arteria palatina maggiore.

Parte cavernosa

La parte cavernosa dell'arteria carotide interna risale verso il processo clinoidale posteriore. Decorre anteriormente al lato del corpo dell'osso sfenoide all'interno del seno cavernoso per poi incurvarsi superiormente e medialmente al processo clinoidale anteriore, emergendo infine attraverso il tetto durale del seno. I nervi oculomotore, trocleare, oftalmico e abducente si trovano lateralmente a essa all'interno del seno cavernoso. Il nervo abducente è strettamente connesso alla parete laterale dell'arteria carotide interna, mentre i nervi oculomotore e trocleare si trovano nella parete laterale del seno cavernoso (si vedano Figg. 20.9 e 20.10). Questo spiega il maggiore rischio di lesione del nervo abducente in seguito a patologie quali aneurismi della parte cavernosa dell'arteria carotide. Occasionalmente, il legamento carotico-clinoideo posto tra i processi clinoidali anteriore e medio si ossifica, formando un anello osseo (foro carotico-clinoideo) intorno all'arteria (Ray e Gupta 2006).

La parte cavernosa dell'arteria emette un certo numero di vasi di piccole dimensioni. I vari rami irrorano il ganglio trigemino, le pareti dei seni cavernoso e petroso inferiore, e i nervi ivi contenuti. Un piccolo ramo meningeo decorre sopra la piccola ala dell'osso sfenoide per irrorare la dura madre e l'osso nella fossa cranica anteriore, oltre ad anastomizzarsi con un ramo meningeo dell'arteria etmoidale posteriore. Numerosi piccoli rami ipofisari irrorano la neuroipofisi e sono particolarmente importanti in quanto formano il sistema portale pituitario (si veda Fig. 15.11).

Parte intracranica

Dopo aver perforato la dura madre, l'arteria carotide interna si riporta indietro sotto al nervo ottico decorrendo tra questo e il nervo oculomotore. Raggiunge la sostanza perforata anteriore all'estremità mediale della fessura laterale e termina biforcandosi nelle arterie cerebrali anteriore e media (Fig. 11.2).

Diversi vasi preterminali lasciano la porzione cerebrale della carotide interna. L'arteria oftalmica origina dalla porzione anteriore della carotide interna mentre questa lascia il seno cavernoso, spesso in corrispondenza del punto di perforazione della dura madre, ed entra nell'orbita attraverso il canale ottico. L'arteria comunicante posteriore (Fig. 11.3) decorre all'indietro dalla carotide interna sopra il nervo oculomotore e si anastomizza con l'arteria cerebrale posteriore (un ramo terminale dell'arteria basilare), contribuendo in tal modo al circolo arterioso che circonda la fossa interpeduncolare. L'arteria comunicante posteriore è di solito molto piccola, tuttavia a volte è grande a tal punto che l'arteria cerebrale posteriore è vascolarizzata dall'arteria comunicante posteriore piuttosto che dall'arteria basilare ("arteria comunicante posteriore fetale"); spesso è più grande soltanto su un solo lato. Piccoli rami derivanti dalla sua metà posteriore attraversano la sostanza perforata posteriore insieme ad altri rami dell'arteria cerebrale posteriore. Nell'insieme essi vascolarizzano la superficie talamica mediale e le pareti del terzo ventricolo. L'arteria corioidea anteriore lascia la carotide interna in un punto poco distante dal suo ramo comunicante posteriore e decorre posteriormente sulla parte mediale dell'*uncus*. Attraversa il tratto ottico per raggiungere e vascolarizzare il peduncolo cerebrale del mesencefalo, quindi decorre lateralmente, riattraversa il tratto ottico e raggiunge il versante laterale del corpo genicolato laterale, irrorandolo insieme a diversi rami. Infine, entra nel corno inferiore del ventricolo laterale attraverso la fessura corioidea e termina nel plesso corioi-

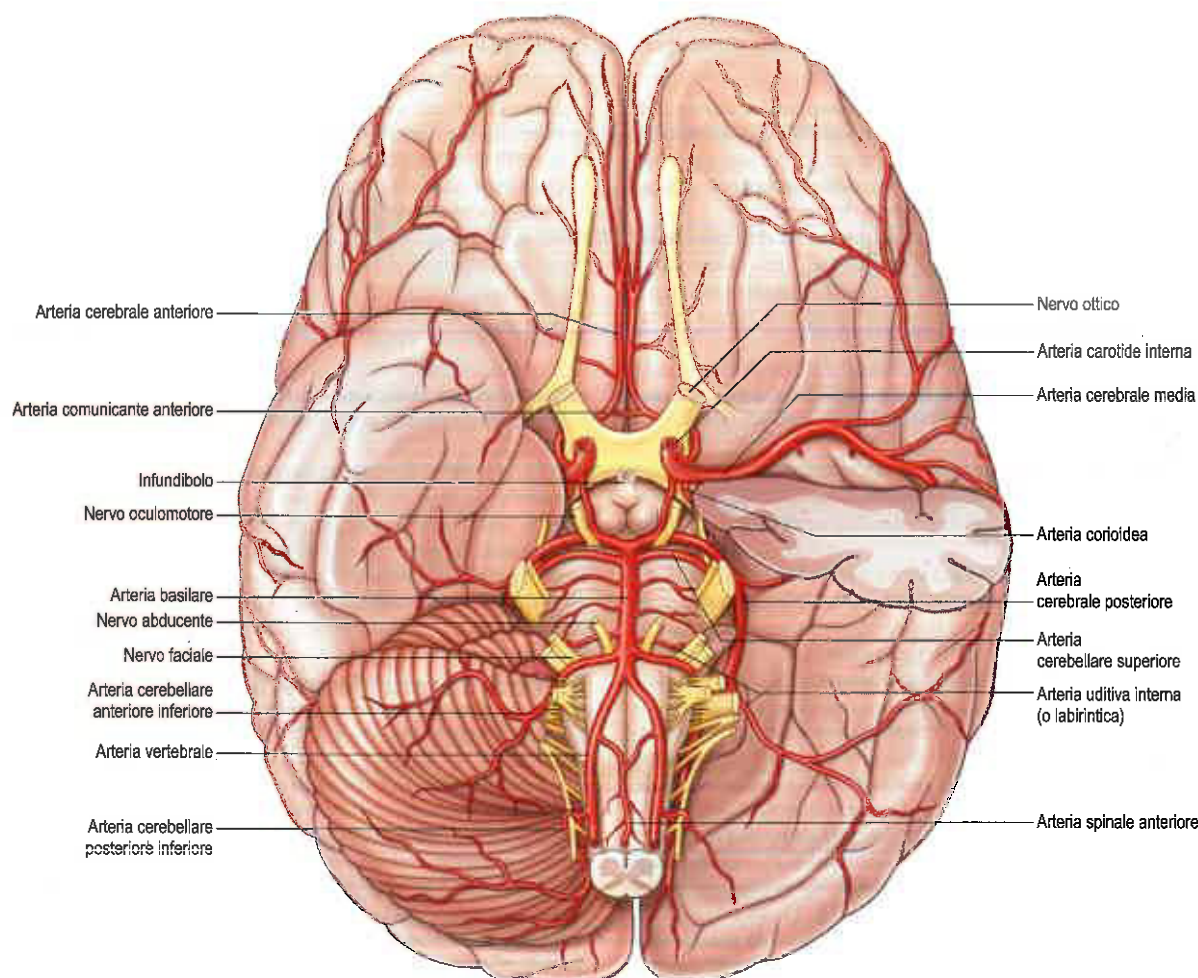


Fig. 11.2 Arterie alla base dell'encefalo. La parte anteriore del lobo temporale sinistro è stata rimossa per poter visualizzare il percorso iniziale dell'arteria cerebrale media nella fessura laterale.

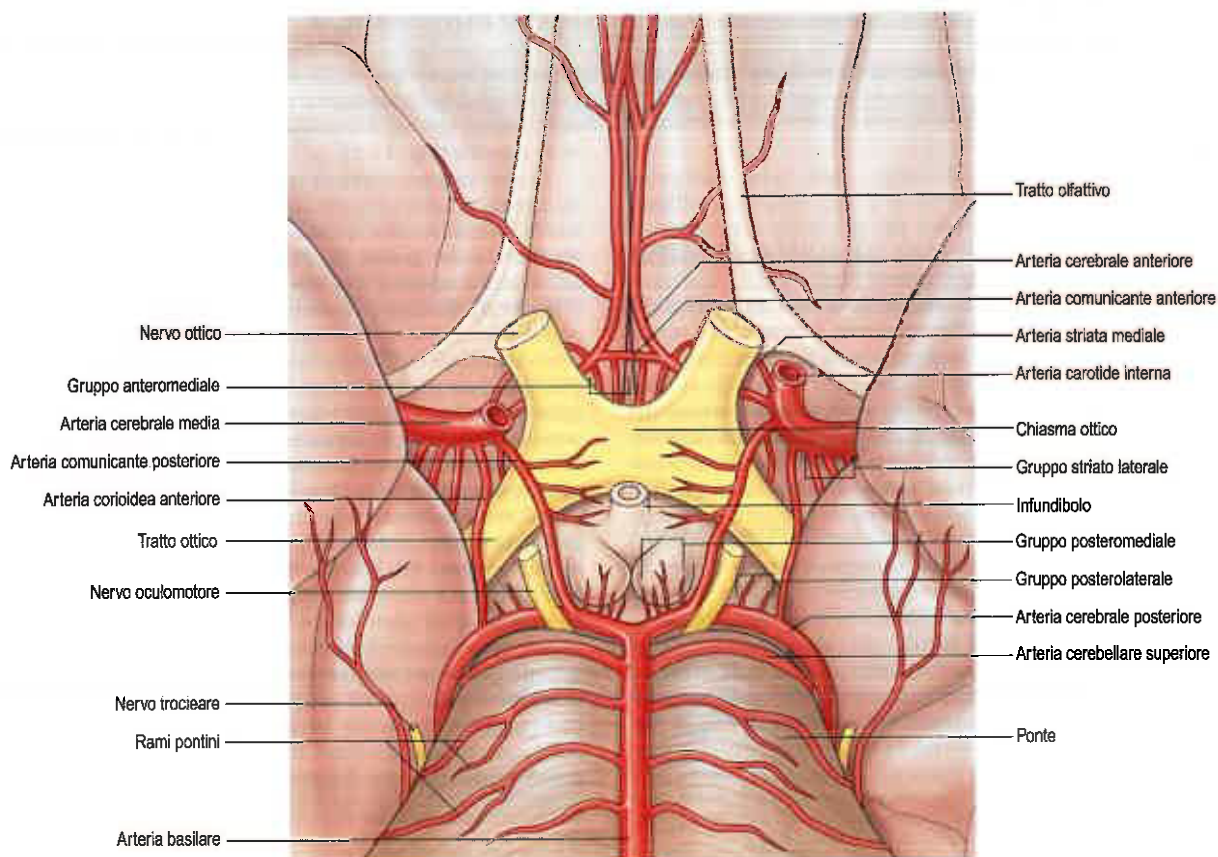


Fig. 11.3 Circolo arterioso alla base dell'encefalo che mostra la distribuzione dei rami centrali (perforanti o gangliari).

deo. Questo piccolo ma importante vaso contribuisce anche alla vascolarizzazione del globo pallido, del nucleo caudato, dell'amigdala, dell'ipotalamo, del *tuber cinereum*, del nucleo rosso, della sostanza nera, del braccio posteriore della capsula interna, della radiazione ottica, del tratto ottico, dell'ippocampo e della fimbria del fornice.

L'insieme delle parti petrosa, cavernosa e intracranica dell'arteria carotide interna forma il cosiddetto "sifone carotideo", così chiamato a causa del suo decorso sigmoideo (si veda Fig. 11.1). Tuttavia, nei bambini la regione parasellare dell'arteria carotide interna non forma un sifone ma segue un percorso relativamente rettilineo (Weninger e Muller 1999). Di conseguenza, i nervi simpatici e craniali dei bambini mostrano rapporti topografici con l'arteria diversi da quelli che si riscontrano nei bambini più grandi e negli adulti.

Arteria cerebrale anteriore

L'arteria cerebrale anteriore è il più piccolo dei due rami terminali della carotide interna (si veda Fig. 11.3).

Nella nomenclatura chirurgica il vaso viene suddiviso in tre parti: A₁ – dalla terminazione dell'arteria carotide interna alla confluenza con l'arteria comunicante anteriore; A₂ – dalla confluenza con l'arteria comunicante anteriore all'origine dell'arteria callosomarginale; e A₃ – porzione distale all'origine dell'arteria callosomarginale, segmento noto anche come arteria pericallosa.

L'arteria cerebrale anteriore inizia all'estremità mediale del peduncolo della fessura laterale. Decorre anteromedialmente sopra il nervo verso la grande fessura longitudinale, dove si connette con la controlaterale mediante una breve arteria comunicante anteriore trasversa. L'arteria comunicante anteriore è lunga circa 4 mm e può essere doppia. Essa emette numerosi rami centrali anteromediali che irrorano il chiasma ottico, la lamina terminale, l'ipotalamo, le aree paraolfattive, le colonne anteriori del fornice e la circonvoluzione del cingolo (Fig. 11.4A).

Le due arterie cerebrali anteriori decorrono insieme nella grande fessura longitudinale. Passano intorno alla curvatura del ginocchio del corpo calloso e, in seguito, lungo la sua superficie superiore sino all'estremità posteriore, dove si anastomizzano con le arterie cerebrali posteriori. Danno origine a rami corticali e centrali.

I rami corticali dell'arteria cerebrale anteriore vengono denominati in base alla loro distribuzione. Due o tre rami orbitali si ramificano sulla superficie orbitaria del lobo frontale e irrorano la corteccia olfattiva, la circonvoluzione retta e la circonvoluzione orbitale mediale. I rami frontali vascolarizzano il corpo calloso, la circonvoluzione del cingolo, la circonvoluzione frontale mediale e il lobulo paracentrale. I rami parietali vascolarizzano il precuneo, mentre entrambi i rami frontali e parietali emettono ulteriori ramificazioni sul margine superomediale dell'emisfero che irrorano una striscia di territorio situata sulla superficie superolaterale (Figg. 11.4B e 11.5). Di conseguenza, i rami corticali dell'arteria cerebrale anteriore irrorano le aree delle cortecce motorie e somatosensitive che rappresentano gli arti inferiori.

I rami centrali dell'arteria cerebrale anteriore originano dalla sua porzione prossimale ed entrano nella sostanza perforata anteriore (si veda Fig. 11.3) e nella lamina terminale. Nel complesso, essi vascolarizzano il rostro del corpo calloso, il setto pellucido, la parte anteriore del *putamen*, la testa del nucleo caudato e le parti adiacenti della capsula interna. Immediatamente prossimale o distale alla sua congiunzione con l'arteria comunicante anteriore, l'arteria cerebrale anteriore dà origine all'arteria striata mediale che irrorla la porzione anteriore della testa del nucleo caudato e le regioni adiacenti del *putamen* e della capsula interna.

Arteria cerebrale media

L'arteria cerebrale media è il ramo terminale più grande della carotide interna.

La nomenclatura chirurgica suddivide il vaso in quattro parti: M₁ – dalla terminazione dell'arteria carotide interna alla bi/triforcazione, tale segmento noto anche come sfenoidale; M₂ – il segmento che decorre nella scissura laterale (di Silvio), nota anche come fessura insulare; M₃ – porzione che emerge dalla fessura laterale, nota anche come opercolare; M₄ – porzioni corticali.

L'arteria cerebrale media decorre dapprima nella fessura laterale, quindi posterosuperiormente sull'insula e si divide in una serie di rami che si distribuiscono all'insula e alla superficie cerebrale laterale adiacente (si vedano Figg. 11.3-11.5). Come l'arteria cerebrale anteriore, è dotata di rami corticali e centrali.

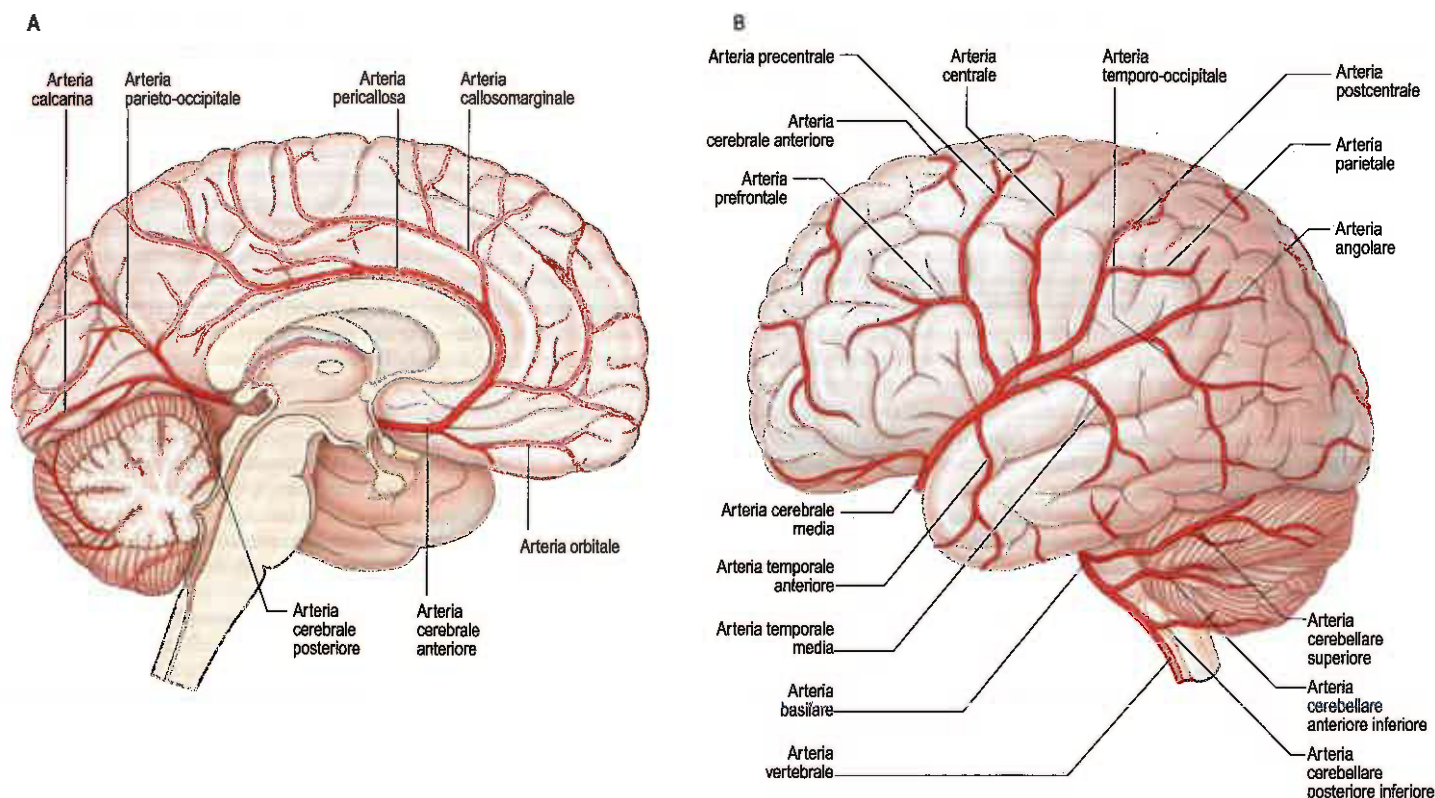


Fig. 11.4 Principali arterie che vascolarizzano i versanti mediale (A) e laterale (B) dell'encefalo.

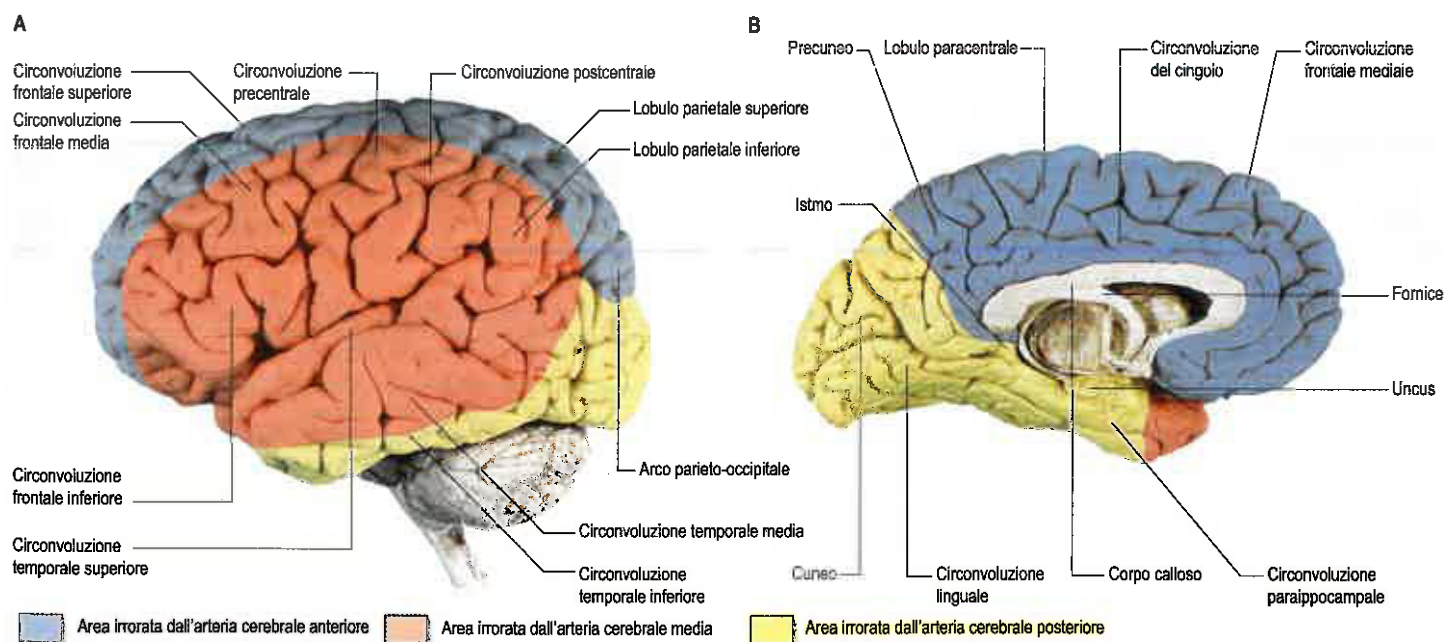


Fig. 11.5 Arterie che irrorano gli emisferi cerebrali di sinistra. A. Superficie laterale. B. Superficie mediale.

I rami corticali mandano vasi orbitali alla circonvoluzione frontale inferiore e alla superficie orbitale laterale del lobo frontale. I rami frontali irrorano le circonvoluzioni frontali precentrale, media e inferiore. Due rami parietali si distribuiscono alla circonvoluzione postcentrale, alla parte inferiore del lobulo parietale superiore e a tutto il lobulo parietale inferiore. Due o tre rami temporali vascolarizzano la superficie laterale del lobo temporale. I rami corticali dell'arteria

cerebrale media vascolarizzano quindi i territori delle cortecce motorie e somatosensitive che rappresentano l'intero corpo (diversi da quelli degli arti inferiori), l'area uditiva e l'insula.

Piccoli rami centrali dell'arteria cerebrale media, le arterie striate laterali o lenticolostriate, si formano a livello della sua origine ed entrano nella sostanza perforata anteriore insieme all'arteria striata media. Le arterie striate laterali risalgono nella capsula esterna sul versante la-

terale inferiore del complesso lentiforme, decorrono quindi medialmente e attraversano il complesso lentiforme e la capsula interna sino a raggiungere il nucleo caudato.

ARTERIA VERTEBRALE

Le arterie vertebrali e i loro principali rami (a volte indicati come "sistema vertebrobasilare") vascolarizzano principalmente la porzione superiore del midollo spinale, il tronco encefalico e il cervelletto, e una parte significativa ma variabile degli emisferi cerebrali posteriori (si veda Fig. 11.5; Fig. 11.6).

Le arterie vertebrali derivano dalle arterie succlavie (pag. 438). Esse risalgono attraverso il collo nei fori trasversari delle sei vertebre cervical superiori ed entrano nella cavità cranica attraverso il forame magno, in prossimità del versante anterolaterale della midollare (si veda Fig. 11.2). Convergono medialmente mentre risalgono la midollare e confluiscono a formare l'arteria basilare lungo la linea mediana, quasi a livello della confluenza tra la midollare e il ponte.

Uno o due rami meningei originano dall'arteria vertebrale vicino al forame magno e si ramificano tra l'osso e la dura madre nella fossa cranica posteriore. Essi irrorano l'osso, la diploe e la falce cerebellare.

Una piccola arteria spinale anteriore si sviluppa in prossimità della terminazione dell'arteria vertebrale e discende anteriormente al midollo allungato per confluire con la controlaterale del lato opposto a livello della porzione intermedia della midollare. Il tronco singolo discende quindi sulla linea mediana ventrale del midollo spinale e riceve il contributo sequenziale di piccoli rami spinali delle arterie vertebrali, cervicali ascendenti, intercostali posteriori e prime lombari, che entrano tutte nel canale vertebrale attraverso i fori intervertebrali. Rami provenienti dalle arterie spinali anteriori e dalla parte iniziale del loro tronco comune si distribuiscono al midollo allungato.

Il ramo più grande dell'arteria vertebrale è l'arteria cerebellare inferiore posteriore (si veda Fig. 11.6A). Essa si sviluppa vicino all'estremità inferiore dell'oliva e risale dietro le radici dei nervi glossofaringeo e vago raggiungendo il margine inferiore del ponte. In questa posizione

si incurva e discende lungo il margine inferolaterale del quarto ventricolo prima di passare lateralmente nella vallecchia del cervelletto tra gli emisferi, e si divide quindi in un ramo mediale e uno laterale. Il ramo mediale decorre all'indietro tra l'emisfero cerebellare e il verme inferiore, irrorando entrambi. Il ramo laterale vascolarizza la superficie cerebellare inferiore sino al suo margine laterale e si anastomizza con le arterie cerebellari anteriori inferiori e superiori (dall'arteria basilare). Il tronco dell'arteria cerebellare inferiore posteriore irroro il midollo allungato in posizione dorsale rispetto al nucleo olivare e lateralmente al nucleo ipoglosso e alle sue radici nervose emergenti. Vascolarizza anche il plesso corioideo del quarto ventricolo ed emette un ramo che decorre lateralmente alla tonsilla cerebellare per irrorare il nucleo dentato. Talvolta l'arteria cerebellare inferiore posteriore è assente.

Di solito, dall'arteria cerebellare inferiore posteriore origina un'arteria spinale posteriore, che può originare direttamente anche dall'arteria vertebrale vicino al midollo allungato. Essa decorre posteriormente e discende formando due rami disposti anteriormente e posteriormente alle radici dorsali dei nervi spinali. Questi sono accompagnati da ramificazioni spinali provenienti dalle arterie vertebrale, cervicale ascendente, intercostale posteriore e prima lombare, le quali raggiungono tutte il canale vertebrale attraverso i fori intervertebrali, e contribuiscono alle arterie spinali posteriori destinate ai livelli spinali inferiori.

Piccole affluenti midollari originano dall'arteria vertebrale e dai suoi rami, distribuendosi ampiamente al midollo allungato.

ARTERIA BASILARE

L'arteria basilare è un grande vaso mediano formato dalla confluenza delle arterie vertebrali presso la giunzione del midollo e del ponte (si vedano Figg. 11.2, 11.3 e 11.6). Essa è situata nella cisterna pontina e segue un solco mediano profondo sulla superficie pontina ventrale, sino a raggiungere il margine superiore del ponte. Termina dividendosi in due arterie cerebrali posteriori a diversi livelli dietro il dorso della sella, solitamente nella cisterna interpeduncolare.

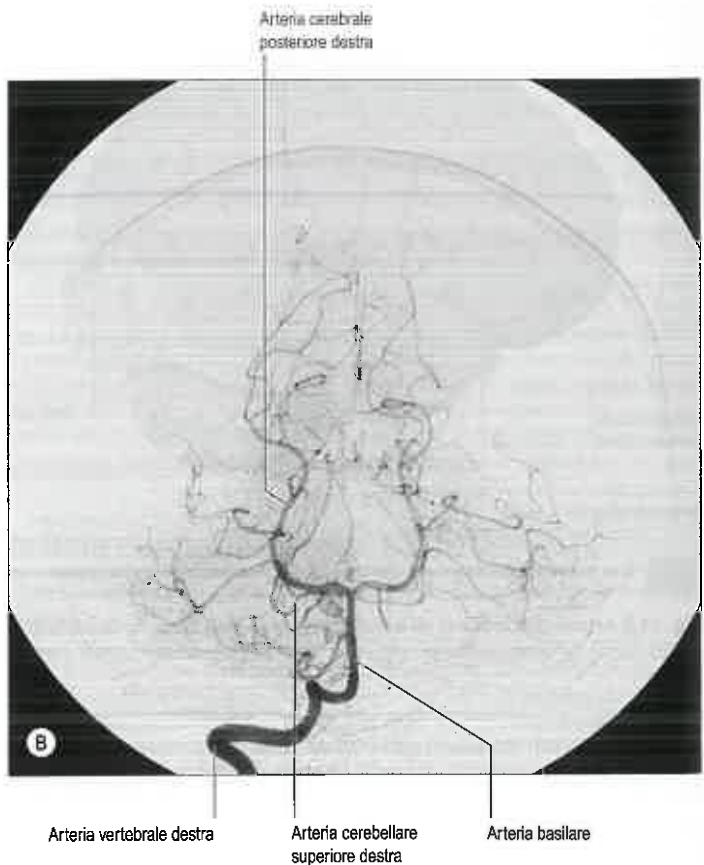


Fig. 11.6 Arteriogrammi vertebrali. A. Proiezione laterale. B. Proiezione di Towne.

Numerosi piccoli rami pontini originano dalla parte frontale e dai lati dell'arteria basilare lungo il suo decorso, andando a vascolarizzare il ponte. La lunga e sottile arteria labirintica (auditiva interna) origina in posizioni diverse. In genere prende origine dall'arteria cerebellare inferiore anteriore, ma vi possono essere variazioni nel sito di origine, tra cui la porzione inferiore dell'arteria basilare, l'arteria cerebellare superiore oppure, occasionalmente, l'arteria cerebellare inferiore posteriore. L'arteria labirintica accompagna i nervi faciale e vestibolococleare nel meato acustico interno e si distribuisce all'orecchio interno.

L'arteria cerebellare inferiore anteriore (si veda Fig. 11.2) deriva dalla porzione inferiore dell'arteria basilare e decorre posterolateralmente, di solito ventralmente ai nervi abducente, faciale e vestibolococleare. Generalmente presenta un'ansa nel meato acustico interno al di sotto dei nervi, e in questi casi l'arteria labirintica può originare da questa ansa. L'arteria cerebellare inferiore anteriore irrorla la superficie cerebellare inferiore in posizione anterolaterale e si anastomizza con il ramo cerebellare inferiore posteriore dell'arteria vertebrale. Alcuni rami vascolarizzano le porzioni inferolaterali del ponte e, talora, anche la parte superiore del midollo allungato.

L'arteria cerebellare superiore (si vedano Figg. 11.3 e 11.6) si sviluppa in prossimità della porzione distale dell'arteria basilare, subito prima che si formino le arterie cerebellari posteriori. Passa lateralmente sotto al nervo oculomotore che la separa dall'arteria cerebrale posteriore, e si incurva intorno al peduncolo cerebrale sotto al nervo trocleare sino a raggiungere la superficie cerebellare posteriore. Qui si divide in rami che si proiettano nella pia madre e irrorano questo versante del cervelletto, oltre ad anastomizzarsi con rami delle arterie cerebellari inferiori. L'arteria cerebellare superiore vascolarizza il ponte, il corpo pineale, il velo midollare superiore e la tela corioidea del terzo ventricolo.

Arteria cerebrale posteriore

La due arterie cerebrali posteriori rappresentano i rami terminali dell'arteria basilare (si vedano Figg. 11.2-11.4). Nella nomenclatura chirurgica il vaso viene suddiviso in tre parti: P_1 - dalla biforcazione basilare alla confluenza con l'arteria comunicante posteriore; P_2 - dalla confluenza con l'arteria comunicante posteriore alla porzione situata nella cisterna perimesencefalica; P_3 - la porzione che decorre nella fessura calcarina.

L'arteria cerebrale posteriore è più grande dell'arteria cerebellare superiore, dalla quale è separata vicino alla sua origine dal nervo oculomotore e, lateralmente al mesencefalo, dal nervo trocleare. Decorre lateralmente, parallela all'arteria cerebellare superiore, e riceve l'arteria comunicante posteriore. In seguito si avvolge intorno al peduncolo cerebrale e raggiunge la superficie cerebrale tentoriale, dove vascolarizza i lobi temporale e occipitale. Come le arterie cerebrali anteriore e media, l'arteria cerebrale posteriore emette rami corticali e centrali.

I rami corticali dell'arteria cerebrale posteriore vengono denominati in base alla loro distribuzione. I rami temporali, che di solito sono due, si distribuiscono all'*uncus* e alle circonvoluzioni paraippocampale, occipitotemporale mediale e occipitotemporale laterale. I rami occipitali vascolarizzano il cuneo, la circonvoluzione linguale e la superficie posterolaterale del lobo occipitale. I rami parieto-occipitali vascolarizzano il cuneo e il precuneo. L'arteria cerebrale posteriore irrorla le aree visive della corteccia cerebrale e altre strutture della via visiva.

I rami centrali irrorano le strutture sottocorticali. Numerosi piccoli rami centrali posteromediali originano dalla porzione iniziale dell'arteria cerebrale posteriore (si veda Fig. 11.3) e, insieme a rami simili provenienti dall'arteria comunicante posteriore, perforano la sostanza perforata anteriore per irrorare il talamo anteriore, il subtalamo, la parete laterale del terzo ventricolo e il globo pallido. Uno o più rami corioidei posteriori passano sul corpo genicolato laterale vascolarizzandolo prima di entrare nella porzione posteriore del corno inferiore del ventricolo laterale passando attraverso la parte inferiore della fessura corioidea. Alcuni rami si avviluppano intorno all'estremità posteriore del talamo e passano attraversando la fessura trasversa, oppure si dirigono verso il plesso corioideo del terzo ventricolo, o ancora attraversano la fessura corioidea superiore. Nel loro insieme questi rami vascolarizzano i plessi corioidei del terzo ventricolo, dei ventricoli laterali e del fornice. Dall'arteria cerebrale posteriore, oltre il peduncolo cerebrale, originano piccoli rami centrali posterolaterali che vascolarizzano il peduncolo e il talamo posteriore, i collicoli superiori e inferiori, l'epifisi e il corpo genicolato mediale.

CIRCOLO ARTERIOSO

Il circolo arterioso, o circolo di Willis, è un'ampia anastomosi arteriosa in cui confluiscono i sistemi della carotide interna e vertebrobasilare (si vedano Figg. 11.3 e 11.6B). Si trova nello spazio subaracnoideo all'interno delle cisterne basali che circondano il chiasma ottico e l'infundibolo. Le arterie cerebrali anteriori derivano dalle arterie carotidi interne, cui sono connesse da un'arteria comunicante anteriore piccola ma funzionalmente importante. Posteriormente, le due arterie cerebrali posteriori, formate dalla divisione dell'arteria basilare, sono collegate all'arteria carotide interna ipsilaterale mediante un'arteria comunicante posteriore.

Vi è una notevole variabilità individuale nella distribuzione e nel calibro dei vasi che compongono il circolo arterioso (Puchades-Orts et al. 1976). Sebbene esista quasi sempre un canale circolare completo, generalmente un vaso si restringe sufficientemente da rappresentare solo un percorso collaterale e il circolo è raramente completo dal punto di vista funzionale. Le arterie cerebrali e comunicanti possono essere individualmente tutte assenti, ipoplastiche in maniera variabile, doppie o anche triple. L'emodinamica del circolo è influenzata da variazioni nel calibro delle arterie comunicanti e nei segmenti delle arterie cerebrali anteriore e posteriore compresi tra le rispettive origini e le loro confluenze con le arterie comunicanti corrispondenti. La maggiore variazione interindividuale nel calibro dei vasi riguarda l'arteria comunicante posteriore, che normalmente è molto piccola, a tal punto da consentire solo un apporto arterioso limitato tra le circolazioni anteriore e posteriore. Comunque, il diametro della parte precomunicante dell'arteria cerebrale posteriore è maggiore di quello dell'arteria comunicante posteriore, e in tal caso l'apporto vascolare destinato ai lobi occipitali deriva principalmente dal sistema vertebrobasilare.

Tuttavia, talvolta il diametro della porzione precomunicante dell'arteria cerebrale posteriore è minore di quello dell'arteria comunicante posteriore, e in tal caso l'apporto arterioso ai lobi occipitali deriva principalmente dalle carotidi interne attraverso le arterie comunicanti posteriori. Poiché la funzione principale del circolo arterioso è quella di fornire canali anastomotici nel caso in cui un vaso sia occluso, è importante notare che un'arteria comunicante posteriore di dimensioni normali generalmente non è in grado di espletare tale funzione. L'agenesia o l'ipoplasia del segmento iniziale dell'arteria cerebrale anteriore è più frequente di anomalie a carico dell'arteria comunicante anteriore e contribuisce a determinare una circolazione difettosa in circa un terzo degli individui.

ARTERIE CENTRALI O PERFORANTI

Dal circolo arterioso o dai vasi in prossimità di questo originano numerose piccole arterie centrali (perforanti o gangliari) (si veda Fig. 11.3). Molte di queste entrano nell'encefalo attraverso le sostanze perforate anteriore e posteriore. Una serie di rami centrali irrorano le strutture circostanti sopra o in prossimità della base dell'encefalo, insieme alla parte interna dell'emisfero cerebrale, compresi la capsula interna, i nuclei della base l'ipotalamo. Questi rami formano quattro gruppi principali. Il gruppo anteromediale origina dalle arterie cerebrali anteriore e comunicante anteriore, e attraversa la porzione mediale della sostanza perforata anteriore. Queste arterie vascolarizzano il chiasma ottico, la lamina terminale, le aree anteriore, preottica e sopraottica dell'ipotalamo, il setto pellucido, le aree paraolfattive, le colonne anteriori del fornice, la circonvoluzione del cingolo, il rostro del corpo calloso e la parte anteriore del *putamen*, e la testa del nucleo caudato. Il gruppo posteromediale deriva dall'intera lunghezza dell'arteria comunicante posteriore e dalla porzione prossimale dell'arteria cerebrale posteriore. Anteriormente, queste arterie vascolarizzano l'ipotalamo e la ghiandola pituitaria (ipofisi), e le porzioni anteriore e mediale del talamo mediante arterie talamoperforanti. In direzione caudale, rami del gruppo posteromediale vascolarizzano i corpi mammillari, il subtalamo, la parete laterale del terzo ventricolo, compreso il talamo mediale, e il globo pallido. Il gruppo anterolaterale è composto principalmente da rami della porzione prossimale dell'arteria cerebrale media, i quali sono noti anche come arterie striate, striate laterali o lenticolostriate. Queste entrano nell'encefalo attraverso la sostanza perforata anteriore e vascolarizzano la parte posteriore del corpo striato, il globo pallido laterale e il braccio anteriore, il ginocchio e il braccio posteriore della capsula interna. L'arteria striata mediale, che deriva dalle arterie cerebrali media o anteriore, vascolarizza la parte rostrale del nucleo caudato e il *putamen*,

e il braccio anteriore e il ginocchio della capsula interna. Il gruppo posterolaterale deriva dall'arteria cerebrale posteriore in un punto distale dalla sua confluenza con l'arteria comunicante posteriore, e vascularizza il peduncolo cerebrale, i collicoli, l'epifisi e, attraverso rami talamogenicolati, il talamo posteriore e il corpo genicolato mediale.

ARTERIE REGIONALI DELL'ENCEFALO

Tronco encefalico

Il midollo allungato è vascularizzato da rami delle arterie vertebrale, spinali anteriore e posteriore, cerebellare inferiore posteriore e basilare, che entrano lungo la fessura mediana ventrale (anteriore) e il solco mediano posteriore. I vasi che irrorano la sostanza centrale entrano lungo le radicole dei nervi glossofaringeo, vago e ipoglosso. È presente un ulteriore apporto dalle stesse arterie principali mediante un plesso piaie. Il plesso corioideo del quarto ventricolo è vascularizzato dalle arterie cerebellari inferiori posteriori. Il ponte è vascularizzato dall'arteria basilare e dalle arterie cerebellari anteriori inferiori e superiori. Dall'arteria basilare una serie di rami diretti entra nel ponte lungo il solco basilare. Altri vasi entrano lungo i nervi trigemino, abducente, faciale e vestibolococleare e formano il plesso piaie. Il mesencefalo è vascularizzato dalle arterie cerebrale posteriore, cerebellare superiore e basilare. I peduncoli cerebrali sono irrorati da vasi che entrano in corrispondenza del loro lato mediale e laterale. I vasi mediali entrano nel lato mediale del peduncolo e irrorano anche la parte superomediale del tegumento, compreso il nucleo oculomotore. I vasi laterali irrorano la parte laterale del peduncolo e il tegumento. I collicoli sono vascularizzati su ciascun lato da tre vasi derivati dalle arterie cerebrale posteriore e cerebellare superiore. Un ulteriore apporto vascolare ai peduncoli cerebrali, ai collicoli e ai loro peduncoli deriva dal gruppo posterolaterale dei rami centrali dell'arteria cerebrale posteriore.

Cervelletto

Il cervelletto è vascularizzato dalle arterie cerebellari inferiore posteriore, inferiore anteriore e superiore. Le arterie cerebellari formano anastomosi superficiali sulla superficie corticale. È stata ipotizzata la presenza di anastomosi tra i rami più profondi subcorticali (Duvernoy et al. 1983).

Chiasma ottico, tratto ottico e radiazione ottica

L'apporto vascolare al chiasma ottico, al tratto ottico e alla radiazione ottica è particolarmente importante dal punto di vista clinico. Il chiasma è vascularizzato in parte dalle arterie cerebrali anteriori, ma la sua zona mediana dipende da ramificazioni provenienti dalle arterie carotidi interne, che la raggiungono mediante il peduncolo ipofisario. Le arterie corioidea anteriore e comunicante posteriore vascularizzano il tratto ottico, mentre la radiazione ottica è vascularizzata da rami profondi delle arterie cerebrali media e posteriore.

Diencefalo

Il talamo è vascularizzato principalmente da rami delle arterie comunicante posteriore, cerebrale posteriore e basilare (Plets et al. 1970). Spesso è stato riscontrato un contributo vascolare dall'arteria corioidea anteriore, ma tale osservazione è stata contestata. Il ramo mediale dell'arteria corioidea posteriore vascularizza la commessura posteriore, la regione abenulare, l'epifisi e le porzioni mediali del talamo, compreso il *pulvinar*. Dal circolo arterioso e dai vasi a esso associati emergono piccoli rami centrali che vascularizzano l'ipotalamo. La ghiandola pituitaria è irrorata dalle arterie ipofisarie derivanti dall'arteria carotide interna, mentre la lamina terminale riceve l'apporto vascolare dalle arterie cerebrale anteriore e comunicante anteriore.

I plessi corioidei del terzo ventricolo e di quelli laterali sono vascularizzati da rami delle arterie carotide interna e cerebrale posteriore.

Nuclei della base

La maggior parte dell'apporto arterioso ai nuclei della base deriva dalle arterie striate, che sono rami delle radici delle arterie cerebrali anteriore e media. Esse entrano nell'encefalo attraverso la sostanza perforata an-

teriore e vascularizzano anche la capsula interna. Il nucleo caudato è irrorato anche dalle arterie corioidee anteriore e posteriore. La parte posteroinferiore del complesso lentiforme è vascularizzata dai rami talamostriati dell'arteria cerebrale posteriore. L'arteria corioidea anteriore, un ramo preterminale dell'arteria carotide interna, contribuisce alla vascularizzazione di entrambi i segmenti del globo pallido e del nucleo caudato. Notoriamente, la legatura di questo vaso durante un intervento neurochirurgico su un paziente affetto dalla malattia di Parkinson ha consentito di alleviare i sintomi parkinsoniani, presumibilmente come conseguenza dell'infarto del globo pallido. Questa osservazione casuale ha portato all'avvio della chirurgia pallidale (pallidotomia) per questa patologia (si veda anche pag. 346).

Capsula interna

La capsula interna è vascularizzata da arterie centrali o perforanti che originano dal circolo arterioso e dai vasi a esso associati. Tra questi figurano le arterie striate laterali e mediali, che derivano dalle arterie cerebrali media e anteriore e che irrorano anche i nuclei della base. Le arterie striate laterali irrorano il braccio anteriore, il ginocchio e gran parte del braccio posteriore della capsula interna e sono generalmente coinvolte nell'infarto ischemico ed emorragico. Uno dei rami striati più grandi dell'arteria cerebrale media è noto con il nome di "arteria dell'emorragia cerebrale di Charcot". L'arteria striata mediale, un ramo della parte prossimale dell'arteria cerebrale media o anteriore, vascularizza il braccio anteriore e il ginocchio della capsula interna e i nuclei della base. L'arteria corioidea anteriore contribuisce anche a vascularizzare la parte ventrale del braccio posteriore e la parte retrolenticolare della capsula interna.

Corteccia cerebrale

L'intero apporto vascolare della corteccia cerebrale deriva da rami corticali delle arterie cerebrali anteriore, media e posteriore (si vedano Figg. 11.4 e 11.5; Duvernoy et al. 1981). In generale, alcuni lunghi rami attraversano la corteccia e penetrano nella sostanza bianca sottostante per 3-4 cm senza alcuna comunicazione tra di loro. Nella corteccia cerebrale sono confinati brevi rami che formano una rete compatta nella zona media della sostanza grigia, mentre le zone interne ed esterne sono irrorate in maniera moderata. Sebbene alcuni vasi adiacenti si anastomizzino sulla superficie dell'encefalo, questi diventano arterie terminali non appena entrano al suo interno. In generale, le anastomosi superficiali si creano soltanto tra rami microscopici delle arterie cerebrali, e sono poche le prove che dimostrino come queste formazioni possano costituire una circolazione alternativa a seguito dell'occlusione di vasi più grandi.

La superficie laterale dell'emisfero è vascularizzata principalmente dall'arteria cerebrale media. Questa superficie comprende i territori delle cortecce motoria e somatosensitiva, che rappresentano l'intero corpo con l'eccezione degli arti inferiori, oltre alla corteccia uditiva e alle aree deputate al linguaggio. L'arteria cerebrale anteriore irrorava una striscia situata in prossimità del margine superomediale dell'emisfero, sino a raggiungere distalmente il solco parieto-occipitale. Il lobo occipitale e la maggior parte della circonvoluzione temporale inferiore (con l'esclusione del polo temporale) sono vascularizzati dall'arteria cerebrale posteriore.

Le superfici mediale e inferiore dell'emisfero sono irrorate dalle arterie cerebrali anteriore, media e posteriore. L'area irrorata dall'arteria cerebrale anteriore è quella più ampia; si estende sino a raggiungere quasi il solco parieto-occipitale e comprende la parte mediale della superficie orbitaria. Il resto della superficie orbitaria e il polo temporale sono vascularizzati dall'arteria cerebrale media, mentre le rimanenti superfici mediale e inferiore sono irrorate dall'arteria cerebrale posteriore.

In prossimità del polo occipitale, la zona di giunzione tra i territori delle arterie cerebrali media e posteriore corrisponde alla corteccia visiva (striata) che riceve informazioni dalla macula. Quando l'arteria cerebrale posteriore è occlusa, si può verificare un fenomeno noto come "risparmio maculare", in cui viene preservata la porzione centrale del campo visivo della retina. A favorire questo fenomeno potrebbe essere coinvolta una circolazione collaterale sostenuta da rami dell'arteria cerebrale media che confluiscono nei rami dell'arteria cerebrale posteriore. Inoltre, in alcuni individui, l'arteria cerebrale media può di per sé vascularizzare l'area maculare.

FLUSSO SANGUIGNO CEREBRALE

L'encefalo è privo di riserve di glucosio o di qualsiasi sistema che consenta di immagazzinare ossigeno e, pertanto, dipende essenzialmente da un continuo apporto vascolare. Rispetto ad altri organi, ha un elevato tasso metabolico che riflette le richieste metaboliche di una costante attività neurale. L'apporto vascolare della sostanza grigia è più abbondante di quello della sostanza bianca.

Il flusso sanguigno cerebrale nell'encefalo umano è di circa $50 \text{ mL g}^{-1} \text{ min}^{-1}$. Nel complesso, il flusso sanguigno cerebrale è autoregolato, ovvero rimane costante in soggetti normali, nonostante la pressione arteriosa media sia variabile in un intervallo compreso tra 8,7 e 18,7 kPa (65-140 mmHg). Se la pressione sanguigna scende al di sotto di questo intervallo, il flusso sanguigno cerebrale diminuisce. Al contrario, se la pressione sanguigna supera questo intervallo, il flusso sanguigno cerebrale può aumentare. La pressione intraluminale arteriosa e arteriolare regola direttamente la contrazione della muscolatura intramurale; ad esempio, un aumento della pressione arteriosa determina una costrizione dell'arteria e il flusso sanguigno rimane costante.

Anche se generalmente l'autoregolazione consente di mantenere costante il flusso sanguigno cerebrale globale, il flusso regionale varia in risposta al livello di attività neurale e, pertanto, alle richieste metaboliche locali. Questo aspetto è stato dimostrato in molte aree cerebrali, comprese le regioni corticali motorie e sensitive, le aree coinvolte nell'attività convulsiva, così come le aree corticali sede dei processi coinvolti nel pensiero complesso. I principali fattori locali che influenzano il flusso sanguigno sono le concentrazioni locali di ioni idrogeno (H^+) o anidride carbonica, responsabili della dilatazione arteriosa sia mediante un'azione diretta sull'endotelio sia attraverso mediatori indiretti, come l'ossido nitrico.

Non tutte le sostanze che circolano nel sangue arterioso hanno accesso al parenchima cerebrale. Sono escluse particelle, tra cui i batteri. In generale, le molecole lipofile e quelle di piccole dimensioni, quali ossigeno e anidride carbonica, ma non quelle idrofile (a eccezione del glucosio), possono attraversare la barriera ematoencefalica. Le caratteristiche cellulari della barriera ematoencefalica sono discusse a pagina 56.

Ictus ischemico Il termine ictus si riferisce alla sindrome clinica di un deficit neurologico focale a rapido sviluppo non dovuto a una crisi epilettica. Se la causa è la mancanza o la riduzione dell'apporto vascolare a una parte del cervello, si usa il termine di ictus ischemico (Fig. 11.7) invece di infarto emorragico, come ad esempio emorragia subaracnoidea. La mancanza di flusso sanguigno può essere dovuta a patologie del lume vasale, come ad esempio una trombosi o embolia (comune), patologie esterne al vaso sanguigno, quali un'occlusione causata dalla massa tumorale o da un ematoma (rara) oppure patologie che colpiscono la parete dei vasi, come ad esempio un'arterite infiammatoria o infettiva (rara). I sintomi e i segni dell'ictus ischemico dipendono dalla posizione e dall'entità dell'infarto arterioso (Bogousslavsky e Caplan 2002). In alcuni posizioni, anche un ictus di piccole dimensioni può avere effetti devastanti. Ad esempio, la capsula interna e la maggior parte dei nuclei della base adiacenti sono vascolarizzati da piccole arterie perforanti che sono comunemente interessate da ictus ischemico. Le vie motorie corticonucleari e corticospinali e le fibre sensitive talamocorticali di terzo ordine passano tutte attraverso la capsula interna, che quindi rappresenta effettivamente l'unica via di comunicazione tra la corteccia cerebrale e le altre regioni dell'asse neurale. I deficit neurologici dovuti a un ictus nella capsula interna possono, di conseguenza, comprendere anche un'emiparesi spastica controlaterale, una perdita emisensitiva controlaterale e deficit psicologici.

È possibile che uno dei vasi principali, come ad esempio l'arteria carotide interna nel collo, si possa occludere e che il soggetto rimanga asintomatico; in questa situazione è necessario che venga reclutato un flusso sanguigno adeguato proveniente da altri fonti in grado di irrorare la regione cerebrale affetta (apporto collaterale). Il ruolo principale del circolo arterioso è di intervenire in questi casi reindirizzando il flusso sanguigno da altre sorgenti, come ad esempio la carotide interna controlaterale e il sistema vertebrobasilare nell'esempio specifico appena descritto. Se il circolo arterioso è completo, due o addirittura tre delle principali arterie che vascolarizzano l'encefalo possono occludersi senza causare un ictus ischemico. Purtroppo il circolo arterioso raramente è completo da un punto di vista emodinamico; di conseguenza,

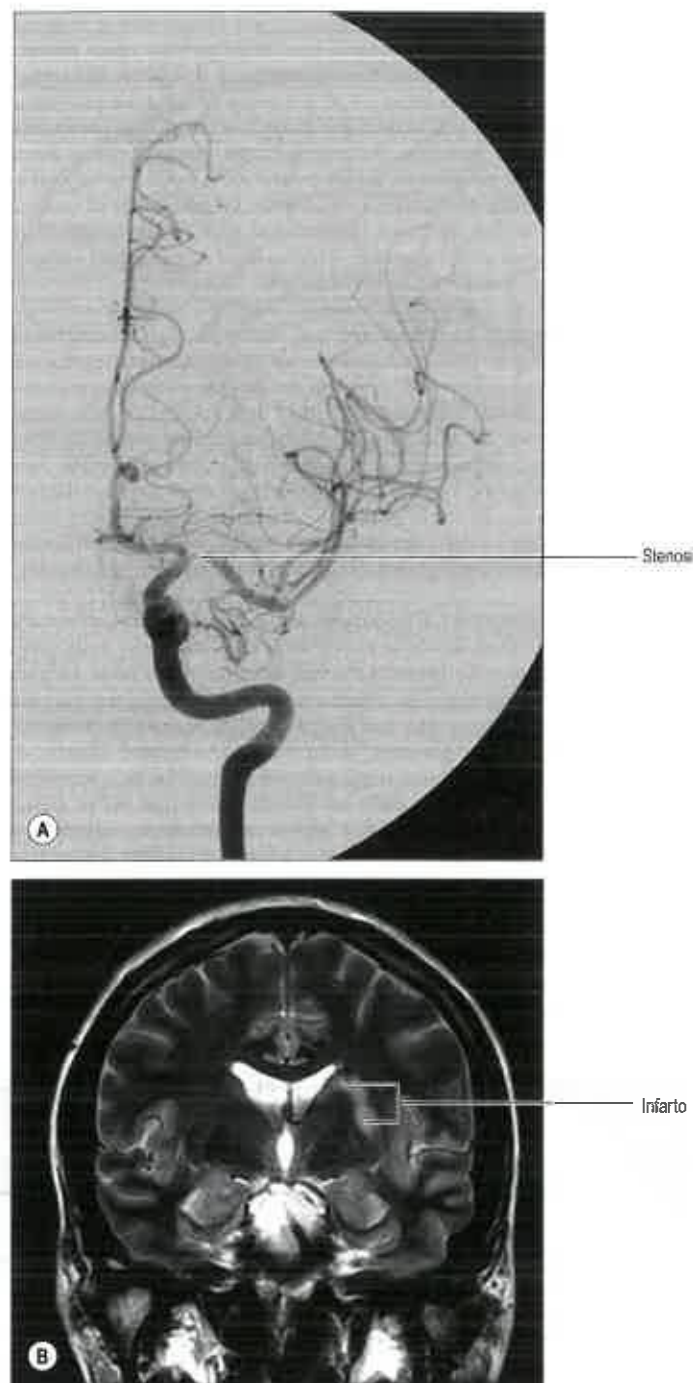


Fig. 11.7 A. Proiezione frontale di un angiogramma con catetere selettivo dell'arteria carotide interna sinistra: è evidente un restringimento focale nella terminazione dell'arteria carotide interna sinistra e nell'origine dell'arteria cerebrale media sinistra. **B.** Immagine coronale T2-pesata dell'encefalo a livello dei nuclei della base. Vi è un anomalo segnale intenso nel putamen sinistro e nella sostanza bianca adiacente, in accordo con la presenza di un infarto. È probabile che l'infarto sia stato causato dall'occlusione di piccoli vasi perforanti originatisi nell'area della stenosi e che vascolarizzino i nuclei della base.

si verifica spesso un ictus ischemico poiché l'apporto collaterale è inadeguato. Ad esempio, un soggetto in cui né le arterie comunicanti anteriori né quelle posteriori sono pervie soffrirà di ictus ischemico se una delle arterie carotidi interne è occlusa, poiché le arterie cerebrali anteriori e media vicine non sono in grado di ricevere un flusso collaterale dal circolo arterioso incompleto. Una parte del flusso collaterale può derivare dalle anastomosi tra i rami distali dell'arteria carotide esterna (ad es. l'arteria meningea media), ma non è mai sufficiente a vascolarizzare l'intero emisfero.

In maniera un po' paradossale, quanto più distale sarà il punto in cui si verifica l'occlusione nel sistema vascolare cerebrale tanto maggiore sarà il rischio di un ictus ischemico (anche se il volume del tessuto coinvolto dall'ictus sarà minore). Ciò è dovuto al fatto che prossimalmente i vasi collaterali si formano con maggiore frequenza, soprattutto a livello del circolo arterioso. Ad esempio, un embolo che si forma nell'arteria carotide prossimale può spostarsi nella porzione M₁ dell'arteria cerebrale media ipsilaterale e occluderla. La possibilità di una collateralizzazione in questo sito è molto bassa e, di conseguenza, è impossibile evitare un ictus ischemico a meno che l'embolo non venga rimosso e il flusso ripristinato in breve tempo.

Aree spartiacque Le regioni cerebrali situate ai margini estremi dei territori vascolari delle principali arterie vengono definite aree spartiacque; sono le prime a essere private di un adeguato apporto sanguigno in caso di ipoperfusione cerebrale. Gli infarti ischemici della corteccia e della sostanza bianca sottocorticale adiacente nelle zone di confine situate tra questi territori vengono definiti infarti spartiacque o delle zone di confine. Alcune evidenze dimostrano l'esistenza di una seconda zona arteriosa di confine, la zona arteriosa di confine interna, all'interno della sostanza bianca del centro semiovale e della corona radiata (tra i rami perforatori lenticolostriati e i rami penetranti profondi dell'arteria cerebrale media distale).

Aneurismi cerebrali Gli aneurismi sono rigonfiamenti a forma di palloncino che si formano sulle arterie a causa di anomalie nella parete del vaso. In genere sono presenti sui vasi del circolo arterioso, in particolare in corrispondenza o in prossimità delle giunzioni dei vasi sanguigni. Gli aneurismi presenti sull'arteria carotide interna in prossimità della sua terminazione possono comprimere il versante laterale del chiasma ottico e compromettere gli assoni derivanti dal lato temporale della retina ipsilaterale, causando un difetto nel campo visivo nasale. Gli aneurismi nelle vicinanze del nervo oculomotore, ad esempio sull'arteria comunicante posteriore, sull'arteria cerebellare superiore o sull'estremità dell'arteria basilare, possono provocare danni al nervo oculomotore a causa della compressione (Fig. 11.8).

Emorragia subaracnoidea Il sanguinamento nello scomparto subaracnoideo (emorragia subaracnoidea) è la patologia più comune che interessa lo spazio subaracnoideo (Sengupta e McAllister 1986). Le



Fig. 11.8 Angiogramma intra-arterioso a sottrazione digitale dell'arteria carotide interna destra in un paziente affetto da paralisi completa del nervo oculomotore destro, proiezione laterale

cause sono diverse: negli adulti, la più comune è la rottura di un aneurisma dei vasi intracranici che decorrono all'interno dello spazio subaracnoideo. Una persona che ha avuto un'emorragia subaracnoidea lamenta generalmente una cefalea che insorge in maniera molto improvvisa e che di solito viene descritta come il "peggior mal di testa di sempre" o "come essere colpiti in testa da un martello". Quando si sospetta un problema di questo tipo, la prima analisi cui sottoporsi è una TC a raggi X, una tecnica dotata di elevata sensibilità che consente di evidenziare un'emorragia fresca. Il sangue appare nelle cisterne basali e riempie le profondità dei solchi corticali, delineando in tal modo l'anatomia dello spazio subaracnoideo e consentendo di emettere una diagnosi accurata (Fig. 11.9). In netto contrasto, la diffusione di sangue durante un'emorragia subdurale è limitata dall'aracnoide alla sua superficie profonda, pertanto il sangue rimane confinato alla superficie cerebrale.

Malformazioni artero-venose Le malformazioni artero-venose (MAV) dell'encefalo sono anomalie dello sviluppo dei vasi sanguigni che vascolarizzano l'encefalo e si ritiene si verifichino in 1-2/10.000 persone. Nell'encefalo sano, il sangue scorre da un'arteria cerebrale in un sistema capillare per poi drenare in una o più vene. In presenza di una MAV, il sangue arterioso attraversa un groviglio (nido) di vasi sanguigni anomali che consente il passaggio nel sistema venoso senza passare attraverso i capillari. Di conseguenza, il gomitolo è spesso attraversato da un flusso sanguigno rapido ed estremamente abbondante che, associato a pareti vasali anomale, comporta un elevato rischio di rottura. La conseguente emorragia cerebrale causata da una MAV è associata a elevati tassi di mortalità e morbidità, e in coloro che sopravvivono sono comuni emorragie frequenti. Non tutte le MAV si presentano con una rottura, ma possono causare cefalee, crisi epilettiche o deficit neurologici focali; alcune MAV cerebrali vengono scoperte in maniera accidentale. Sono disponibili diverse opzioni terapeutiche per le MAV cerebrali, tra cui la resezione chirurgica, l'obliterazione endovascolare e la radiochirurgia stereotassica. In alcune circostanze, anche un trattamento conservativo può risultare adeguato.

VENE DELL'ENCEFALO

Il drenaggio venoso dell'encefalo è assicurato da un complesso sistema di vene profonde e superficiali (Andrews 1996) prive di valvole e con pareti sottili sprovviste di tessuto muscolare. Questi vasi perforano l'aracnoide e lo strato interno della dura madre per aprirsi nei seni venosi durali.

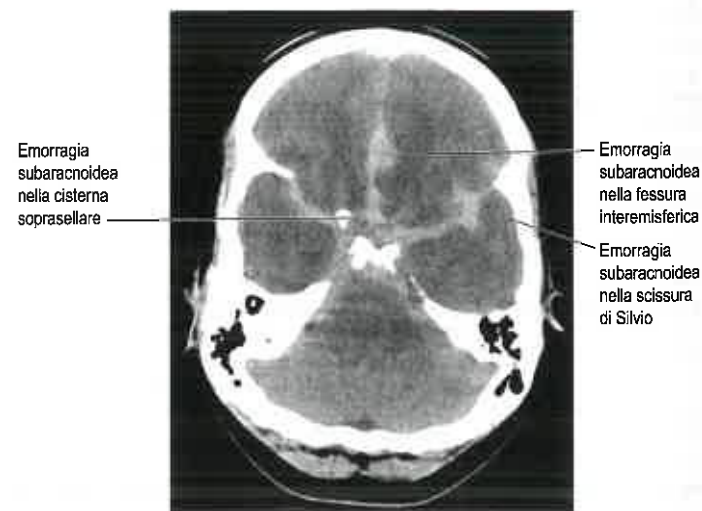


Fig. 11.9 Immagine assiale di TC (senza mezzo di contrasto per via endovenosa) a livello delle clinoidi posteriori. È presente un'attenuazione insolitamente alta nelle cisterne basali e nello spazio subaracnoideo della fessura interemisferica, che indica un'emorragia subaracnoidea acuta, la cui causa è stata in seguito individuata in un aneurisma da rottura sull'arteria comunicante anteriore.

VENE DELLA FOSSA POSTERIORE

Le vene del tronco encefalico formano un plesso venoso superficiale profondo rispetto alle arterie.

Le vene del midollo allungato drenano nelle vene del midollo spinale o nei seni venosi durali adiacenti, o nelle vene radicolari variabili che accompagnano gli ultimi quattro nervi cranici in direzione dei seni petrosi inferiori o occipitali, oppure verso il bulbo superiore della vena giugulare. Le vene midollari mediane anteriore e posteriore possono decorrere lungo la fessura mediana ventrale (anteriore) e il solco mediano posteriore, continuandosi con le vene spinali nelle posizioni corrispondenti. Le vene pontine, che possono comprendere una vena mediana e una laterale su ciascun lato, drenano nella vena basale, nelle vene cerebellari, nei seni petroso o trasverso o nel plesso venoso del foro ovale. Le vene del mesencefalo confluiscono nella grande vena cerebrale (di Galeno) o nella vena basale.

Le vene del cervelletto drenano prevalentemente nei seni a esse adiacenti o, dalla superficie superiore, nella grande vena cerebrale. Le vene cerebellari decorrono sulla superficie del cervelletto e consistono di un gruppo inferiore e uno superiore. Le vene cerebellari superiori decorrono anteromedialmente attraverso il verme superiore drenando nei seni retti o nella grande vena cerebrale, oppure passano lateralmente nei seni trasverso e petroso superiore. Le vene cerebellari inferiori comprendono un piccolo vaso mediano che decorre all'indietro sul verme inferiore per entrare nel seno retto o sigmoideo. Una serie di vasi che decorrono lateralmente confluisce nei seni petroso inferiore e occipitale.

VENE DELL'EMISFERO CEREBRALE

Le vene cerebrali superficiali e profonde drenano rispettivamente le superfici e l'interno dell'emisfero cerebrale (Figg. 11.10-11.13). Le vene superficiali possono essere suddivise in tre gruppi: superiori, medie e inferiori. Le vene cerebrali superiori, solitamente tra 8 e 12, drenano le superfici superolaterale e mediale di ciascun emisfero. Esse seguono essenzialmente i solchi, anche se alcune attraversano le circonvoluzioni. Risalgono fino al margine superomediale dell'emisfero, dove ricevono piccole vene derivanti dalla superficie mediale, per poi aprirsi nel seno sagittale superiore. Le vene cerebrali superiori presenti nella parte ante-

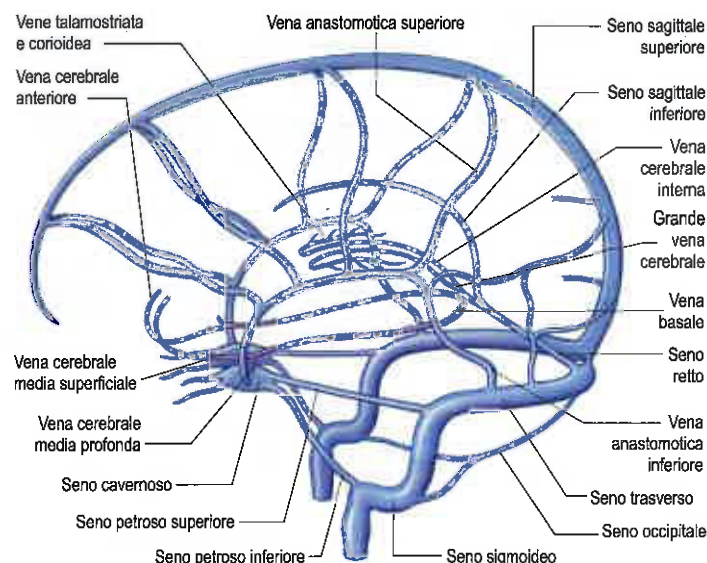


Fig. 11.10 Sistema venoso cerebrale che mostra le principali vene superficiali e profonde dell'encefalo e i rispettivi rapporti con i seni venosi durali, visto dal lato sinistro.

riore dell'emisfero confluiscono nel seno quasi ad angolo retto. Le vene posteriori più grandi si portano in avanti con un decorso obliquo, controcorrente rispetto alla direzione del flusso nel seno, una distribuzione che può contrastare il collasso quando aumenta la pressione intracranica.

La vena cerebrale media superficiale drena la maggior parte della superficie laterale dell'emisfero e segue la fessura laterale per poi aprirsi nel seno cavernoso. Una vena anastomotica superiore decorre postero-superiormente tra la vena cerebrale media superficiale e il seno sagittale superiore, connettendo in tal modo i seni sagittale superiore e cavernoso. Una vena anastomotica inferiore passa sopra il lobo temporale e connette la vena cerebrale media superficiale con il seno trasverso. La vena cerebrale media profonda drena la regione insulare e confluisce nelle vene cerebrali anteriori e striate a formare una vena basale. Le re-

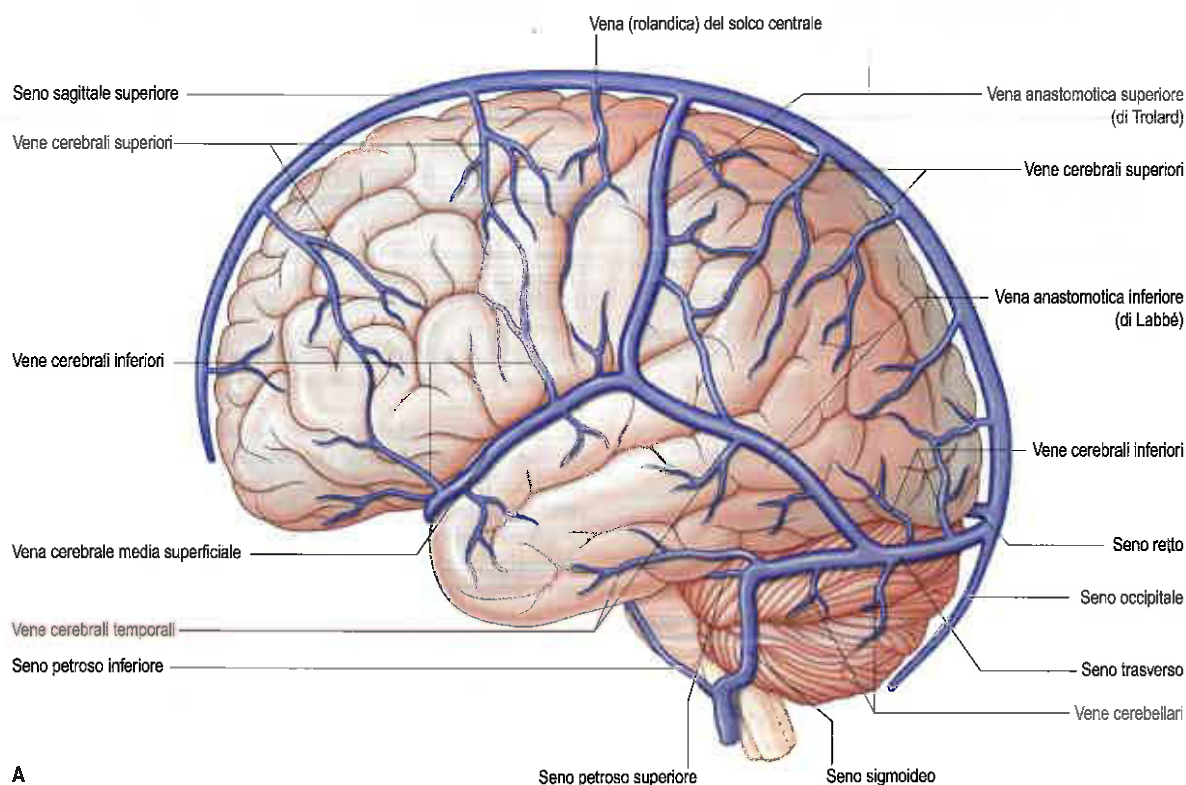


Fig. 11.11 A. Vene e seni dell'encefalo, visti dal lato sinistro. Segue

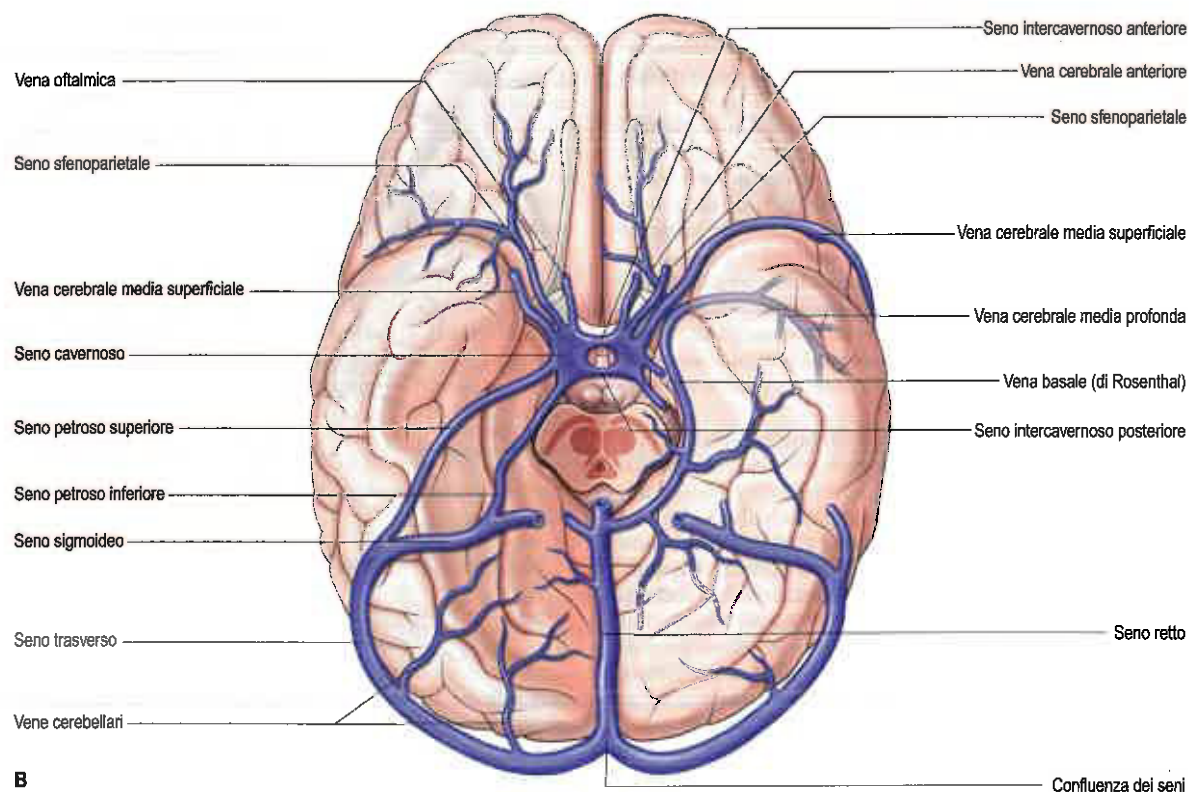


Fig. 11.11 Seguito B. Vene e seni sulla superficie anteriore (ventrale) dell'emisfero. Il cervelletto, il ponte e il mesencefalo caudale sono stati rimossi. Per una maggiore chiarezza, i seni petrosi sono mostrati soltanto sul lato sinistro e la vena basale (di Rosenthal) sul lato destro della figura. Nel vivente, questi vasi sono bilaterali. (Per gentile concessione di Haines, D, *Fundamentals Neuroscience for Basic and Clinical Applications*, 4th Edition, 2013, Saunders, Elsevier.)

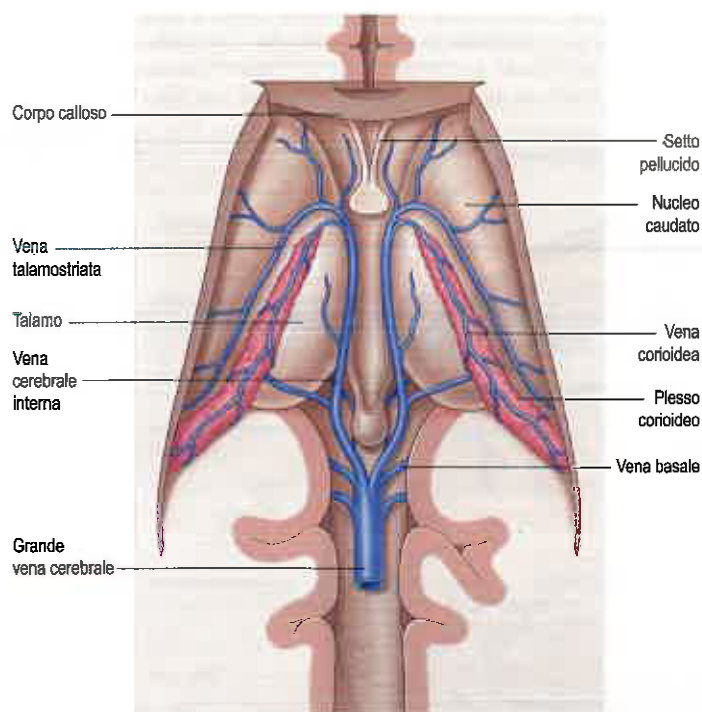


Fig. 11.12 Vene cerebrali interne (profonde), viste dall'alto dopo la rimozione della porzione centrale del corpo calloso.

gioni drenate dalle vene cerebrali anteriori e striate corrispondono approssimativamente a quelle in cui confluiscono l'arteria cerebrale anteriore e i rami centrali che entrano nella sostanza perforata anteriore. Le vene basali decorrono indietro lungo la fossa interpeduncolare e il mesencefalo, ricevono le tributarie provenienti dalle aree limitrofe e confluiscono nella grande vena cerebrale.

Le vene cerebrali inferiori sulla superficie orbitaria del lobo frontale si uniscono alle vene cerebrali superiori, drenando in tal modo nel seno sagittale superiore. Quelle sul lobo temporale si anastomizzano con le vene basali e cerebrali medie, e drenano nei seni cavernoso, petroso superiore e trasverso.

La vena basale origina nella sostanza perforata anteriore dalla confluenza tra una piccola vena cerebrale anteriore che accompagna l'arteria cerebrale anteriore, una vena cerebrale media profonda che riceve le tributarie dell'insula e delle circonvoluzioni adiacenti e decorre nella fessura cerebrale laterale, e le vene striate che emergono dalla sostanza perforata anteriore. La vena basale passa indietro intorno al peduncolo cerebrale verso la grande vena cerebrale e riceve le tributarie della fossa interpeduncolare, del corno inferiore del ventricolo, della circonvoluzione paraippocampale e del mesencefalo.

La vena cerebrale interna drena le porzioni profonde dell'emisfero e i plessi corioidei del terzo ventricolo e dei ventricoli laterali. Si forma in prossimità del foro interventricolare, dietro la colonna del fornice, prevalentemente dalla confluenza delle vene talamostraiata e corioidea, sebbene possano essere coinvolte anche numerose vene più piccole che drenano le strutture circostanti. La vena talamostraiata decorre anteriormente, tra il nucleo caudato e il talamo, dai quali riceve diverse tributarie. La vena corioidea segue un percorso contorto lungo l'intero plesso corioideo e riceve le vene che drenano l'ippocampo, il fornice, il corpo calloso e le strutture adiacenti. Dopo la loro formazione, le due vene cerebrali interne decorrono all'indietro parallelamente tra loro, dietro lo splenio del corpo calloso, dove si uniscono a formare la grande vena cerebrale. La grande vena cerebrale è un vaso mediano breve che si incurva bruscamente intorno allo splenio del corpo calloso e si apre nell'estremità anteriore del seno retto dopo aver ricevuto le vene basali destra e sinistra.

Trombosi intracranica del seno venoso Una delle patologie potenzialmente più gravi che colpiscono il sistema venoso intracranico è la trombosi del seno venoso. In questa condizione, i coaguli di sangue all'interno dei seni durali e/o delle vene intracraniche, e la conseguente ostruzione del drenaggio venoso possono causare complicazioni potenzialmente letali.

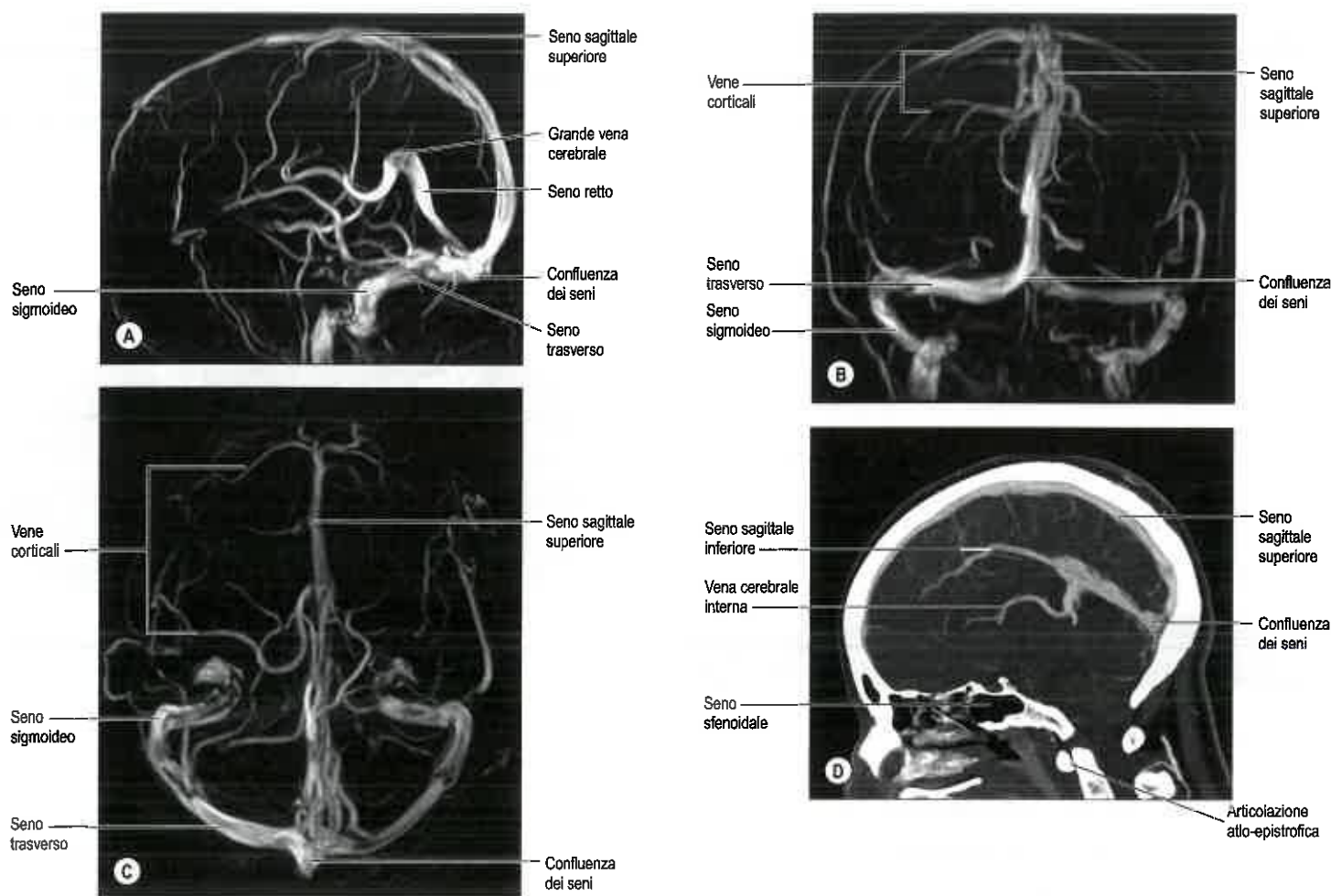


Fig. 11.13 A. Venogrammi ottenuti mediante risonanza magnetica a contrasto di fase effettuati a 3.0T in proiezioni laterale (A), frontale (B) e superiore (C). D. Venogramma TC, sezione mediosagittale.

Bibliografia

- Andeweg J 1996 The anatomy of collateral venous flow from the brain and its value in aetiological interpretation of intracranial pathology. *Neurorad* 38:621-8.
A brief historical review is included.
- Bogousslavsky J, Caplan L 2002 *Stroke Syndromes*, 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press.
A classic textbook encompassing all aspects of stroke.
- Duvernoy H, Delon S, Vannson JL 1983 The vascularization of the human cerebellar cortex. *Brain Res Bull* 11:419-80.
A detailed study of pial and intracortical vessels of the cerebral cortex.
- Duvernoy HM, Delon S, Vannson JL 1981 Cortical blood vessels of the human brain. *Brain Res Bull*; 7:519-79.
A detailed study of pial and intracortical vessels of the cerebellar cortex.
- Kaplan HA, Ford DH 1966 *The Brain Vascular System*. Amsterdam: Elsevier.
A detailed overview of the subject.
- Plets C, De Reuck J, Vander Eecken H et al 1970 The vascularization of the human thalamus. *Acta Neurol Belg* 70:687-770.
A detailed analysis of the blood supply to the thalamus.
- Puchades-Orts A, Nombela-Gomez M, Ortu-o-Pacheco G 1976 Variation in form of the circle of Willis. Some anatomical and embryological considerations. *Anat Rec* 185:119-23.
A postmortem study of 62 cases.
- Sengupta RP, McAllister VL 1986 *Subarachnoid Haemorrhage*. Berlin: Springer.
Details on variations in the circle of Willis are included.
- Weninger WJ, Muller GB 1999 The parasellar region of infants: cavernous sinus topography and surgical approaches. *J Neurosurg* 90:484-90.
A postmortem study highlighting the differences between the vascular anatomy of infants and adults.

Midollo spinale: organizzazione interna

Il midollo spinale innerva il tronco e gli arti attraverso i nervi spinali e le loro ramificazioni periferiche, riceve le fibre afferenti primarie dai recettori periferici localizzati in strutture somatiche e viscerali diffuse e invia fibre motorie ai muscoli scheletrici. Contiene inoltre i corpi cellulari di tutti i neuroni pregangliari responsabili dell'innervazione simpatica della muscolatura cardiaca e liscia, e delle ghiandole esocrine, nonché i neuroni pregangliari per l'innervazione parasimpatica della muscolatura liscia del tratto distale del tubo digerente, degli organi pelvici e del tessuto erettile dei genitali esterni. Molte funzioni corporee sono regolate a livello involontario da riflessi intraspinali che si attuano tra neuroni afferenti ed efferenti. Numerosi fasci ascendenti e discendenti collegano il midollo spinale all'encefalo e permettono ai centri superiori di monitorare e percepire gli stimoli esterni e interni, e quindi modulare e controllare l'attività efferente spinale.

CARATTERISTICHE ESTERNE E RAPPORTI ANATOMICI

L'anatomia topografica del midollo spinale, le sue caratteristiche esterne e i suoi rapporti anatomici sono descritti in maggior dettaglio nel Capitolo 37. In sintesi, il midollo spinale è contenuto all'interno del canale vertebrale. Rostralmente, subito al di sotto del grande foro occipitale, si continua con il bulbo; caudalmente termina come cono midollare, il quale a sua volta si continua nel filo terminale, ancorato alla parete posteriore del coccige. Il midollo è avvolto dalle meninge spinali che, a livello del grande foro occipitale, si continuano con le meninge encefaliche. Nonostante la sua sezione trasversale sia approssimativamente circolare, il diametro del midollo varia a seconda del livello craniocaudale e presenta due rigonfiamenti, uno cervicale e uno lombare.

Il midollo spinale si può considerare come una struttura segmentaria da cui originano 31 paia di nervi spinali, che nascono dal midollo per mezzo di radici anteriori e posteriori. Le radici posteriori contengono fibre nervose afferenti, mentre le radici anteriori contengono fibre nervose efferenti (si veda Fig. 8.2). Gruppi di radici adiacenti si uniscono a formare le radici anteriori e posteriori, che attraversano lo spazio subaracnoideo per unirsi a formare nervi spinali misti sensitivo-motori nel momento in cui passano attraverso i fori intervertebrali. Nelle radici dorsali sono presenti i gangli sensitivi, contenenti i corpi cellulari delle fibre afferenti primarie.

ORGANIZZAZIONE INTERNA

In sezione trasversale, il midollo spinale è diviso in maniera incompleta in due metà simmetriche da un solco mediano posteriore e da una fessura (solco) mediana anteriore (Fig. 12.1). Il midollo spinale è costituito da una porzione esterna di sostanza bianca e da una parte centrale di sostanza grigia, le cui relative proporzioni e caratteristiche variano a seconda del livello. La quantità di sostanza grigia riflette il numero di corpi cellulari di neuroni presenti, essendo proporzionalmente maggiore a livello dei rigonfiamenti cervicale e lombare contenenti i neuroni che innervano gli arti. La quantità assoluta di sostanza bianca è maggiore a livello cervicale e diminuisce progressivamente ai livelli inferiori, poiché i fasci discendenti perdono fibre in senso caudale e quelli ascendenti ne accumulano in senso rostrale.

Al centro della sostanza grigia del midollo spinale, e per tutta la lunghezza del midollo spinale, si estende un minuscolo canale centrale rivestito da un epitelio colonnare ciliato (ependima) e contenente il liquor cefalorachidiano (LCR). Rostralmente, il canale centrale prosegue nella metà caudale del bulbo per aprirsi quindi a livello del quarto ventricolo.

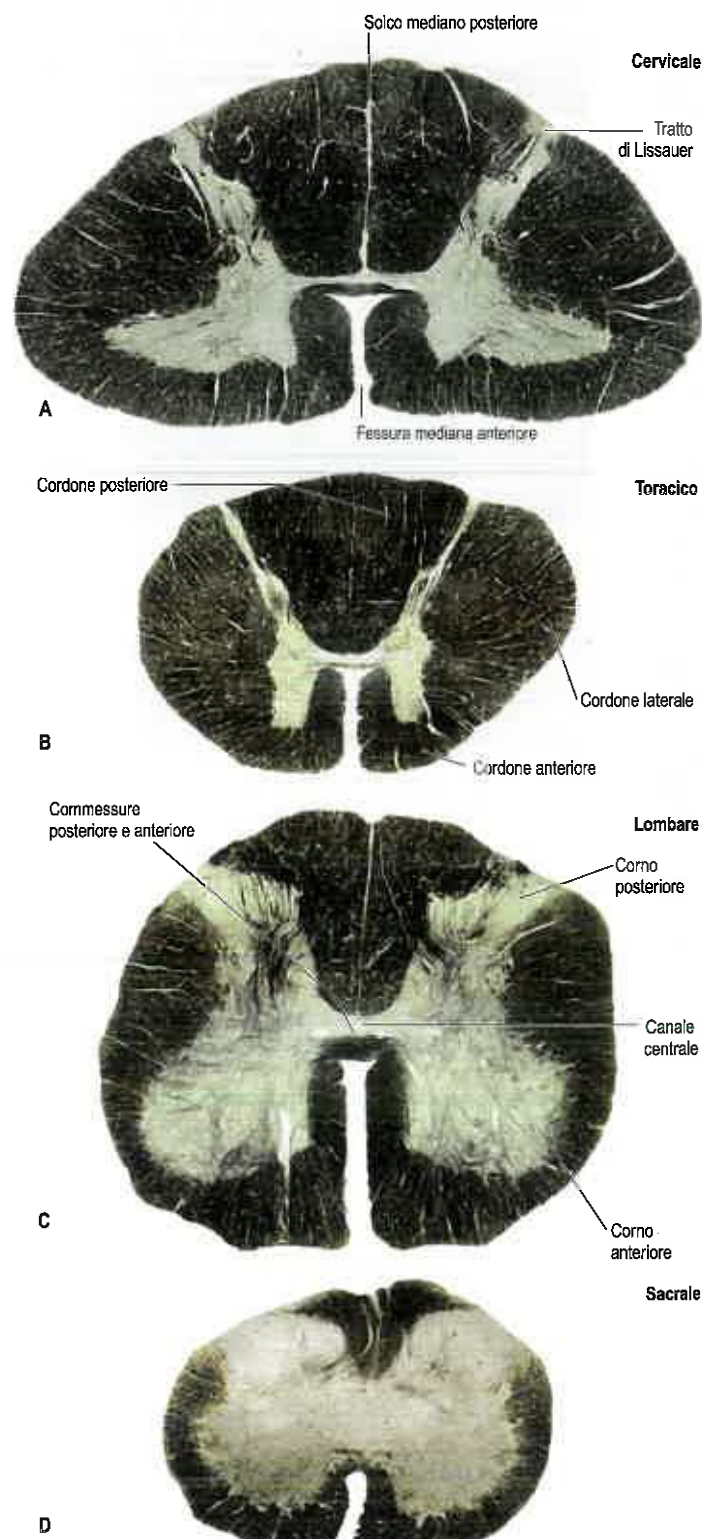


Fig. 12.1 Sezione trasversale del midollo spinale a vari livelli. Ingrandimento di circa 5x. (Da B Crossman.)

SOSTANZA GRIGIA DEL MIDOLLO SPINALE

In sezione trasversale, la sostanza grigia del midollo spinale è spesso paragonata alla forma di una farfalla o della lettera "H" (si veda Fig. 12.1). Consta di quattro masse cellulari collegate tra loro, i due corni anteriori e i due corni posteriori, che si proiettano rispettivamente verso la superficie ventrolaterale e dorsolaterale del midollo spinale. La sostanza grigia che circonda il canale centrale e unisce le due metà del midollo costituisce le cosiddette commessure grigie anteriore e posteriore. Il corno posteriore è il punto in cui terminano le fibre afferenti primarie, entrate nel midollo spinale attraverso le radici posteriori dei nervi spinali. L'apice del corno posteriore è separato dalla superficie dorsolaterale del midollo spinale da un sottile fascicolo (tratto di Lissauer) in cui le fibre afferenti primarie ascendono e discendono per un breve tratto prima di terminare nella sostanza grigia adiacente. Il corno anteriore contiene neuroni efferenti i cui assoni si portano nelle radici anteriori dei nervi spinali, mentre a livello toracico e lombare superiore è presente un piccolo corno intermedio, o laterale, che contiene i corpi cellulari dei neuroni simpatici pregangliari.

La sostanza grigia del midollo spinale (Fig. 12.2) è un complesso insieme di corpi cellulari di neuroni, di processi neuronali e di sinapsi, nevroglia e vasi sanguigni. I neuroni della sostanza grigia sono multipolari e variano sia per dimensioni sia per caratteristiche quali la lunghezza e la disposizione degli assoni e dei dendriti. I neuroni possono essere intrasegmentali, cioè contenuti all'interno di un singolo neuromero, o intersegmentali se le loro ramificazioni si prolungano lungo più neuomeri.

Gruppi cellulari neuronali del midollo spinale

La sostanza grigia del midollo spinale può essere suddivisa, in base a una citoarchitettura, in 10 zone, note come lamine di Rexed, numerate secondo un ordine dorso-ventrale. Tali lamine sono definite sulla base della morfologia, della grandezza, delle caratteristiche citologiche e della densità. Alcune di queste lamine sono equiparate a raggruppamenti cellulari di particolari tipologie funzionali (Fig. 12.3) (Rexed 1952).

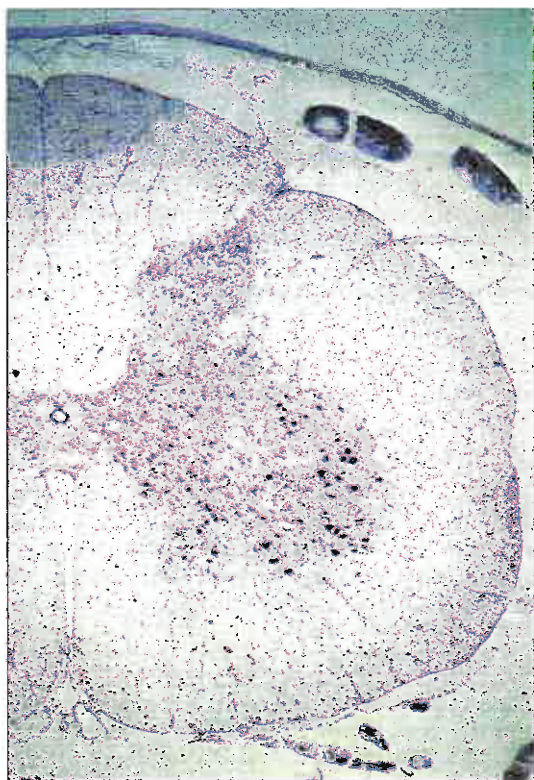


Fig. 12.2 Sezione trasversale del midollo spinale a livello mediolombare. I motoneuroni più grandi della colonna grigia ventrale sono visibilmente raggruppati. Colorazione con violetto di cresilvioletto.

Le lamine I-IV si trovano nella parte dorsale del corno posteriore e rappresentano il principale punto di terminazione delle fibre afferenti primarie cutanee e delle loro collaterali. Molti riflessi polisinaptici complessi (omolaterali, controlaterali, intrasegmentali e intersegmentali) iniziano da questa regione, come anche molti fasci di fibre ascendenti che si portano ai livelli superiori. La lamina I (lamina marginale) è uno strato molto sottile indistintamente separato dalla sostanza bianca a livello dell'apice del corno posteriore e il suo aspetto reticolare riflette il contenuto misto di fibre nervose di grande e piccolo calibro. Contiene corpi cellulari di dimensioni piccole, intermedie e grandi, molti dei quali caratterizzati da una morfologia fusiforme. La lamina II, molto più grande, consta di piccoli neuroni densamente raggruppati, responsabili del colore scuro assunto da questa lamina alla colorazione di Nissl. Con le colorazioni per la mielina, la lamina II appare caratteristicamente distinguibile dalle lamine circostanti per la pressoché totale mancanza di fibre mieliniche. La lamina II corrisponde approssimativamente alla sostanza gelatinosa. La lamina III è costituita da corpi cellulari più grandi, più variabili e meno densamente raggruppati di quelli della lamina II, e contiene anche molte fibre mieliniche. Il nucleo proprio del corno posteriore, poco distinguibile dalle aree circostanti, corrisponde ad alcuni gruppi cellulari all'interno delle lamine III e IV. La lamina IV è spessa, lassamente organizzata ed eterogenea, e appare at-

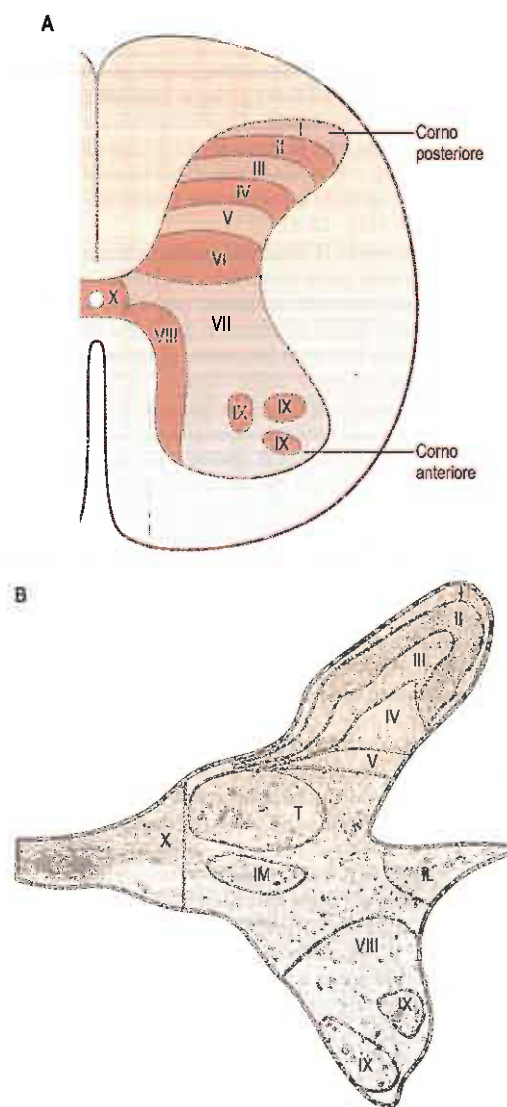


Fig. 12.3 Lamine di Rexed visualizzate nel midollo cervicale (A) e nel midollo spinale a livello toracico (B). Abbreviazioni: CC, canale centrale; IL, intermediolaterale; IM, intermediomediale; T, nucleo toracico posteriore. (A. Da Crossman AR, Neary D 2010 *Neuroanatomy*, 4th edn. Edinburgh: Churchill Livingstone, con autorizzazione; B. Da Carpenter MB 1991 *Core Text of Neuroanatomy*, 4th edn. Baltimore: William and Wilkins, con autorizzazione.)

traversata da fibre. I suoi pironofori variano considerevolmente per grandezza e forma: possono infatti essere piccoli e rotondi, intermedi e triangolari, o molto grandi e stellati (Schoenen e Faull 1990).

Le lamine V e VI si trovano alla base del corno posteriore e ricevono la maggior parte delle terminazioni delle fibre afferenti primarie propriocettive, diffuse proiezioni corticospinali provenienti dalla corteccia motoria e sensitiva, oltre a stimoli provenienti da livelli sottocorticali (il che suggerisce un loro coinvolgimento nella regolazione del movimento). La lamina V è spessa e divisibile in due porzioni, ossia in un terzo laterale e negli altri due terzi mediali. Entrambe le porzioni hanno una popolazione cellulare mista, ma nel terzo laterale si trovano molti corpi cellulari prominenti, affiancati da numerosi fascetti a direzione trasversale, anteroposteriore e longitudinale. La lamina VI è particolarmente evidente a livello dei rigonfiamenti cervicale e lombare. Il suo terzo mediale è costituito da piccoli neuroni raggruppati densamente, mentre i due terzi laterali appaiono più lassi e contengono pironofori più grandi, triangolari o stellati. La lamina VII occupa la regione situata ventralmente alla lamina VI e che si estende attraverso la sostanza grigia del midollo spinale su ciascun lato. Questa regione è nota come zona intermedia e nel midollo spinale a livello toracico include il corno laterale. La dimensione della lamina VII varia in base ai diversi livelli spinali. Nei rigonfiamenti cervicale e lombare, la lamina VII si estende lateralmente e ventralmente nel corno anteriore, al cui interno si trovano gruppi di neuroni della lamina IX. Nella regione toracica, la lamina VII occupa solamente la zona intermedia e la parte dorsale del corno anteriore.

La lamina VII contiene tre importanti gruppi di nuclei: il nucleo toracico posteriore (colonna di Clarke), che si estende nei segmenti toracici e lombari superiori e dà origine al fascio spinocerebellare dorsale; il nucleo intermediolaterale, che si trova tra T1 e L2 e dà origine alle fibre simpatiche pregangliari; e il nucleo intermediomediale, che si estende lungo tutto il midollo spinale e può essere implicato nel controllo dei motoneuroni viscerali (Fig. 12.4).

La lamina VIII attraversa la base del corno anteriore a livello toracico, ma è ristretta alla sola parte mediale a livello dei rigonfiamenti cervicale e lombare. I suoi neuroni mostrano una certa variabilità di grandezza e forma: possono infatti presentarsi da molto piccoli a moderatamente grandi. La lamina VIII è un ammasso di interneuroni propriospinali e riceve le terminazioni dalle lamine adiacenti, molte fibre commessurali dalla lamina VIII controlaterale e connessioni discendenti dai fasci interstiziospinali, reticolospinali, vestibolospinali e dal fascicolo longitudinale mediale. Gli assoni che originano da questi interneuroni influenzano l'attività dei motoneuroni α bilateralmente, in modo diretto o più probabilmente attraverso l'eccitazione dei piccoli motoneuroni γ che forniscono le fibre efferenti ai fusi neuromuscolari.

La lamina IX è composta da vari gruppi distinti di motoneuroni somatici che si trovano nel corno anteriore. Nel midollo spinale, a livello toracico, questi gruppi di nuclei sono incastonati nella lamina VIII, mentre nei rigonfiamenti cervicale e lombare, i gruppi di cellule della lamina IX sono inseriti nelle lamine VII e VIII. La lamina IX è un complesso di motoneuroni α e γ e di svariati interneuroni. I motoneuroni α innervano le fibre muscolari extrafusali dei muscoli scheletrici. Alcune tecniche di registrazione dell'attività neuronale hanno mostrato la presenza di motoneuroni α tonici e fasici. I primi hanno una più bassa velocità di eccitazione e di conduzione e tendono a innervare le unità muscolari di tipo S. I secondi sono caratterizzati da una più alta velocità di conduzione e tendono a innervare unità muscolari di tipo rapido (tipo FR e FF). I più piccoli motoneuroni γ danno origine ad assoni efferenti di piccolo calibro (fibre fusomotorie), che innervano le fibre muscolari intrafusali (dei fusi neuromuscolari). Esistono molti tipi funzionalmente distinti di motoneuroni γ . Le risposte dinamica e statica dei fusi neuromuscolari sono sotto il controllo separato di fibre statiche e dinamiche, distribuite variamente a livello delle fibre a catena e a sacco nucleare (Boyd e Gladden 1985).

La lamina X circonda il canale ependimale centrale ed è costituita dalle commessure grigie anteriore e posteriore.

Corno posteriore

Il corno posteriore è un'area di terminazione delle fibre afferenti primarie che entrano nel midollo spinale attraverso le radici posteriori dei nervi spinali. Le fibre delle radici posteriori contengono numerose molecole che hanno - o si ritiene abbiano - un ruolo di neurotrasmettitori

o neuromodulatori. Tra queste vi sono l'acido glutammico, la sostanza P, il CGRP (peptide correlato al gene della calcitonina), la bombesina, il VIP (peptide intestinale vasoattivo), la colecistochinina (CCK), la somatostatina, la dinorfina e l'angiotensina II. Le fibre afferenti delle radici dorsali trasportano informazioni esterolettive, propriocettive e interocettive. Le lamine I-IV sono le aree principali deputate alla ricezione di stimoli provenienti dalla cute; la lamina V riceve le sottili fibre afferenti dalla cute, dai muscoli e dai visceri; la lamina VI riceve afferenze propriocettive e alcune afferenze cutanee. La maggior parte delle fibre afferenti primarie si divide in prolungamenti ascendenti e discendenti appena entrano nel midollo. Tali prolungamenti viaggiano poi per una distanza variabile nel tratto di Lissauer, adiacenti alla superficie del midollo spinale, e inviano collaterali nella sostanza grigia sottostante.

La lamina marginale (lamina I) è una sottile lamina neuronale localizzata a livello dell'apice del corno posteriore, profondamente al tratto di Lissauer. Al di sotto di essa giace la sostanza gelatinosa di Rolando (lamina II), presente a tutti i livelli e costituita per la maggior parte da piccoli neuroni oltre che da alcuni neuroni più grandi. La sostanza gelatinosa riceve afferenze attraverso le radici dorsali e i suoi neuroni danno origine a fibre che vanno a costituire il fascio spinotalamico controlaterale. I grossi neuroni propriospinali del nucleo proprio sono localizzati ventralmente alla sostanza gelatinosa nelle lamine III e IV e collegano i neuromeri per la coordinazione intraspinale (si veda Fig. 12.2).

Il nucleo toracico posteriore si trova alla base del corno posteriore nella lamina VII. Lungo la maggior parte del midollo spinale, la colonna di Clarke procede vicina al cordone posteriore, a cui può inviare alcune proiezioni. La colonna di Clarke si trova tra l'ottavo neuromero cervicale e il terzo o quarto neuromero lombare. I neuroni del nucleo toracico posteriore hanno dimensioni variabili, ma nella maggior parte dei casi sono grandi, soprattutto a livello toracico basso e a livello lombare. Alcuni inviano assoni nel fascio spinocerebellare dorsale, altri sono interneuroni.

Vie del dolore

Cinquant'anni fa fu pubblicato un articolo che ebbe un profondo effetto sulle teorie relative all'elaborazione e alla percezione sensoriale non solo a quel tempo, ma che ancora oggi continua a influenzare la ricerca nel campo della percezione del dolore. Gli autori descrivevano un meccanismo mediante il quale le afferenze nocicettive dalla cute erano modulate da circuiti locali all'interno del corno posteriore e da input discendenti dal cervello; la teoria era nota come "teoria del controllo a cancello" (GCT; Melzack e Wall 1965). Agli interneuroni della sostanza gelatinosa, le cellule SG, era assegnato il ruolo di cancello metaforico, che modula gli schemi di input afferenti ai neuroni di proiezione che ricevono informazioni nocicettive (cellule T), presenti principalmente nella lamina I del corno posteriore e responsabili della continua trasmissione di messaggi nocicettivi al cervello. Secondo la teoria del controllo a cancello, un aumento dell'attività nelle collaterali degli afferenti innocui di grande calibro eccitava le cellule SG, che a loro volta inibivano le cellule T, ossia il cancello era chiuso. L'attività degli afferenti nocicettivi di piccolo calibro aveva l'effetto opposto di inibire gli interneuroni SG e aprire il cancello. Dal momento che tutti gli afferenti primari sono eccitatori, il modello implicava che l'inibizione delle cellule SG fosse il prodotto dei circuiti interneuronali, sebbene le cellule partecipanti dovessero ancora essere identificate. Ora si conosce meglio il circuito del corno posteriore che genera il cancello.

Gli interneuroni delle lamine I-IV sono morfologicamente, topograficamente e neurochimicamente eterogenei: in studi sperimentali su animali sono state identificate cellule insulari, centrali, radiali e verticali. Le cellule insulari sono prevalentemente GABAergiche (trasmettono o secernono acido γ -aminobutirrico); una sottopopolazione coesprime glicina e si presume sia esclusivamente inibitoria. Le cellule radiali e verticali sono prevalentemente glutamatergiche e si presume siano eccitatorie, le cellule centrali comprendono sottopopolazioni sia inibitorie sia eccitatorie. L'input dei nocicettori C si concentra nella lamina I e nella lamina II; recenti evidenze hanno riportato l'attenzione sul concetto di linee specifiche (ciascuna modalità sensitiva viene elaborata su una via fissa dalla cute al cervello) per stimoli nocivi per il calore e il freddo, meccanici e per le sostanze pruritogene, almeno a livello degli input afferenti primari. I principali elementi del circuito tramite il quale si pensa che gli input afferenti primari nocivi e innocui influenzino i

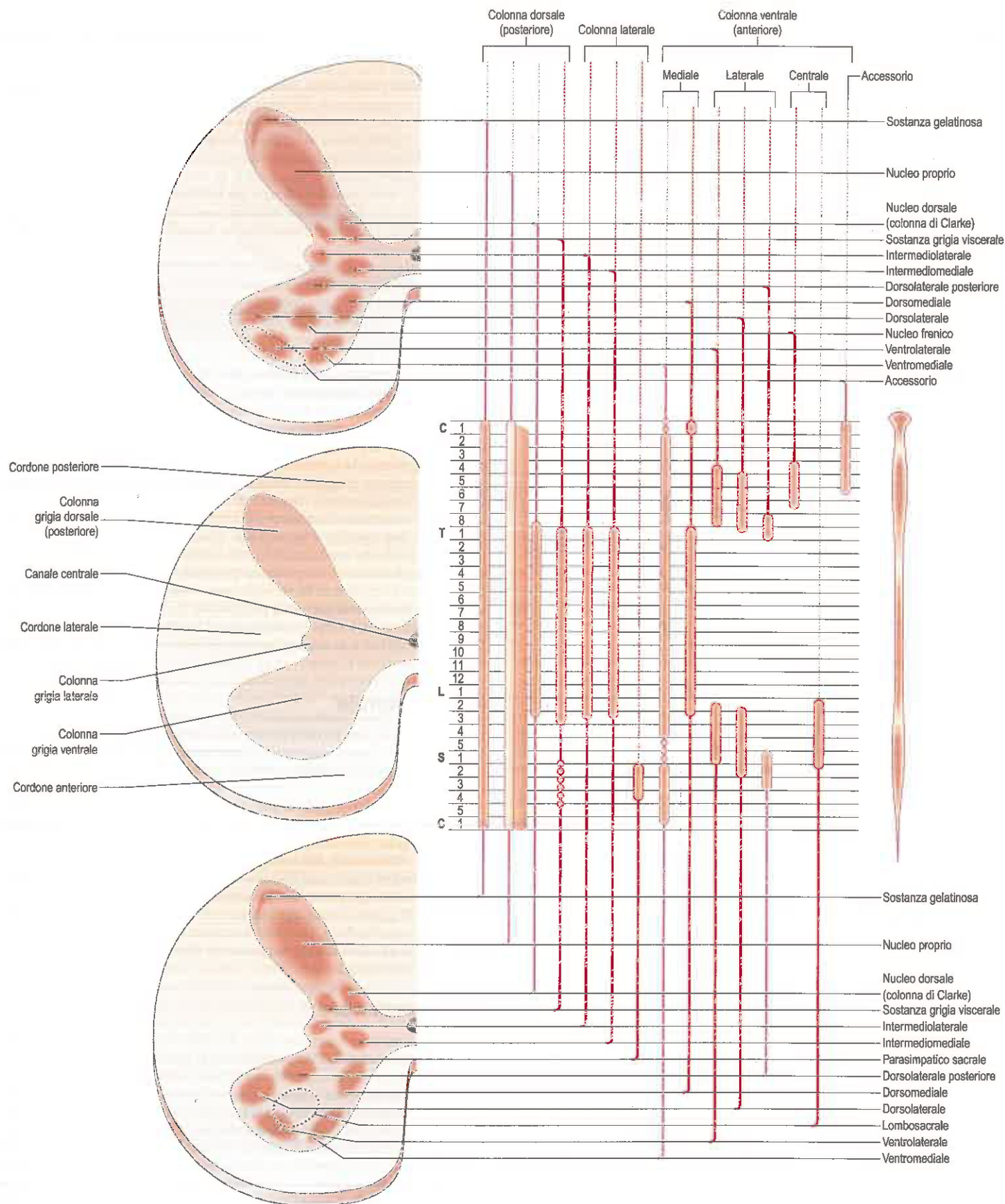


Fig. 12.4 Gruppi neuronali nelle colonne grigie del midollo spinale. Sono indicate le posizioni relative dei vari gruppi e la loro estensione attraverso i neuromeri. (Da Correlative Anatomy of the Nervous System by E Crosby, T Humphrey, E Lauer. Copyright © 1962 Macmillan Publishing Company, con autorizzazione di Simon e Schuster.)

neuroni di proiezione all'interno del corno posteriore del midollo spinale sono illustrati nella Figura 12.5. (Per ulteriori approfondimenti, si vedano Ma 2010, Moayed e Davis 2013, Todd e Koerber 2013, Zhang et al. 2013, Braz et al. 2014, Mendell 2014.)

È probabile che la trasmissione ulteriore nel fascio spinotalamico laterale evochi la percezione del dolore a livelli sopraspinali, sebbene l'attività dei neuroni del fascio spinotalamico possa essere modificata dai sistemi discendenti di modulazione del dolore. Nel tronco encefalico le regioni che inducono tali effetti corrispondono a vari nuclei mesencefalici e rombencefalici che, con le rispettive connessioni, vanno a formare un sistema analgesico endogeno. Nel mesencefalo queste regioni sono la sostanza grigia periacqueduttale, il nucleo del rafe dorsale e parte del nucleo cuneiforme. I neuroni di queste regioni contengono 5-HT (5-idrossitriptamina, serotonina), GABA, sostanza P, CCK, neurotensina, encefalina e dinorfina. La sostanza grigia periacqueduttale riceve afferenze dalla neocorteccia somatosensitiva frontale, dalla neocorteccia del cingolo, dall'amigdala, da numerosi nuclei reticolari e dall'ipotalamo. Le fibre afferenti che originano dall'ipotalamo vanno a formare fasci separati che trasportano l'istamina, il fattore di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH), la vasopressina, l'ossitocina, l'ormone adrenocorticotropo (ACTH), l'ormone stimolante i melanociti (γ -MSH), l'endorfina e l'angiotensina II. Alcune fibre scendono dalla sostanza grigia periacqueduttale ai centri rombencefalici, mentre altre vanno direttamente nel midollo spinale.

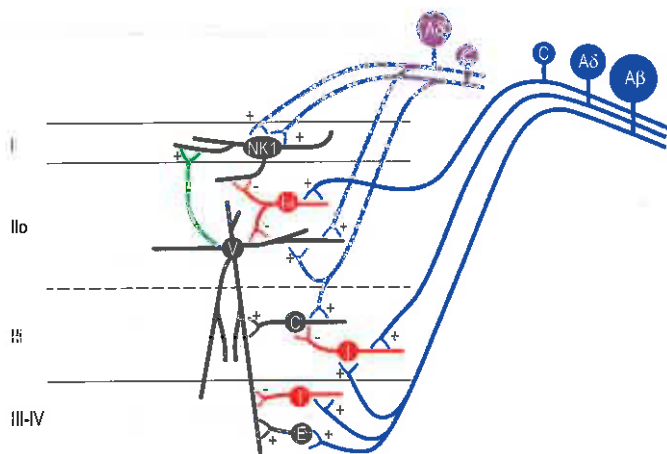


Fig. 12.5 Vie attraverso le quali gli input afferenti primari nocivi e innocui possono coinvolgere i neuroni di proiezione nella lamina I. Si noti che i circuiti di attivazione eccitatoria sono organizzati in direzione da ventrale a dorsale. Le fibre nocicettive C e Aδ (viola) attivano direttamente le cellule verticali (V) della parte esterna della lamina II (Ilo) mentre queste, a loro volta, eccitano i neuroni di proiezione che esprimono neurochinina 1 (NK1) della lamina I (assone verde). Le fibre nocicettive C attivano anche le cellule centrali (C) della lamina II (Ili); le cellule C contattano, e probabilmente eccitano, le cellule V nella lamina Ilo. I neuroni di proiezione della lamina I ricevono anche afferenze nocicettive C e Aδ. Le fibre non nocicettive Aβ (blu) proiettano alle lamine più profonde (III-IV), dove stabiliscono connessioni monosinaptiche con gli interneuroni eccitatori locali (E), che attivano direttamente le cellule V. La maggior parte dei neuroni inibitori (I) della lamina II è costituita da cellule insulari (I-I). Questi circuiti diretti dorsalmente sono la via attraverso la quale le afferenze primarie nocive e innocue possono coinvolgere i neuroni di proiezione della lamina I. I circuiti eccitatori del corno posteriore superficiale sono soggetti a controlli inibitori profondi (rossi). La maggior parte dei neuroni inibitori (I) della lamina II è costituita da cellule insulari (I-I) che possono essere coinvolte direttamente dalle afferenze delle fibre C meccanocettive a bassa soglia (blu). Le cellule insulari a loro volta stabiliscono connessioni inibitorie monosinaptiche con le cellule verticali della lamina Ilo e i neuroni di proiezione che esprimono il recettore della NK1 della lamina I. Anche le fibre a bassa soglia Aδ (meccanocettori cutanei piliferi di tipo D; blu) e Aβ coinvolgono direttamente gli interneuroni inibitori delle lamine III-IV. Questi, a loro volta, esercitano il controllo inibitorio di un'ampia gamma di interneuroni eccitatori, tra cui le cellule verticali (V) e centrali (C). Il circuito fibra Aβ-a-cellula inibitoria è presumibilmente alla base del circuito attraverso il quale si può chiudere il "cancello" della teoria del controllo a cancello. (Da Braz J, Solorzano C, Wang X, et al. 2014 Transmitting pain and itch messages: a contemporary view of the spinal cord circuits that generate gate control, *Neuron* 82:522-536, con autorizzazione.)

Nel rombencefalo, il nucleo del rafe magno e la colonna reticolare mediale costituiscono un importante centro caratterizzato da numerosi neuromodulatori. I neuroni di queste aree contengono 5-HT, sostanza P, CCK, fattore di rilascio della tireotropina (TRH), encefalina e dinorfina; alcuni neuroni contengono anche due, o addirittura tre neuromodulatori. Le fibre corticospinali discendenti attraversano il nucleo del tratto spinale del nervo trigemino e la sua continuazione, ossia la sostanza gelatinosa. Quest'ultima si estende lungo tutto il midollo spinale e contiene popolazioni neuronali che esprimono molti neuromodulatori differenti come il GABA, la sostanza P, la neurotensina, l'encefalina e la dinorfina. Vi sono molte evidenze, sia fisiologiche sia farmacologiche, circa il fatto che tutte queste regioni sono intimamente connesse al controllo delle afferenze nocicettive (e probabilmente anche di altre modalità sensitive).

La stimolazione di aree proencefaliche, tra cui la sostanza grigia periventricolare, il nucleo ventrale posterolaterale del talamo, la corteccia sensitiva primaria (S1) e la corteccia parietale posteriore, inibisce le cellule del fascio spinotalamico. Per contro, alcune cellule del fascio spinotalamico vengono eccitate dalla stimolazione della formazione reticolare bulbare e dalla corteccia motoria primaria (quest'ultimo effetto è probabilmente mediato dal fascio corticospinale).

I moderni studi molecolari, genetici, comportamentali e di neuroimaging confermano che l'esperienza del dolore coinvolge una rete complessa di regioni cerebrali reattive. Si ritiene che le cortecce somatosensitive (S1 e S2) e l'insula codifichino le proprietà di tipo sensitivo del dolore, mentre la corteccia prefrontale e le componenti del sistema limbico (corteccia cingolata anteriore, amigdala, area tegmentale ventrale e nucleo accumbens) mediano gli aspetti affettivi e contestuali del dolore. I meccanismi alla base del dolore cronico "profondo" viscerale, muscolare, neuropatico e persistente, rimangono ancora meno chiari rispetto a quelli che mediano il dolore cutaneo (Devor 2013). I pazienti affetti da dolore cronico possono presentare alterazioni anatomiche nelle regioni coinvolte nella modulazione cognitiva ed emozionale del dolore, ad esempio la corteccia prefrontale dorsolaterale e mediale, la circonvoluzione del cingolo anteriore e l'insula (Bushnell et al. 2013, Denk et al. 2014) e la disregolazione del sistema di modulazione del dolore discendente (Ossipov et al. 2014).

Corno laterale

Il corno laterale è un piccolo processo laterale della sostanza grigia, localizzato tra il corno posteriore e quello anteriore nella lamina VII. Inizia dall'ottavo neuromero cervicale o dal primo toracico e arriva al secondo o terzo neuromero lombare. Al suo interno sono contenuti i corpi cellulari dei neuroni simpatici pregangliari, i quali si sviluppano nel midollo spinale embrionale dorsolateralmente al canale centrale per poi migrare lateralmente e formare le colonne cellulari intermediolaterali. Gli assoni dei neuroni pregangliari passano nelle radici spinali anteriori e nei rami comunicanti bianchi fino al tronco dell'ortosimpatico. Un gruppo cellulare simile può essere individuato tra il secondo e il quarto neuromero sacrale, ma a differenza della colonna cellulare toracolombare, esso non forma un processo laterale ben definito. Da questa zona sacrale originano le fibre nervose pregangliari del sistema parasimpatico.

Corno anteriore

Nel corno anteriore i neuroni della lamina IX presentano dimensioni notevolmente variabili. I corpi cellulari più grandi, che possono andare oltre i 25 μ m di diametro, sono quelli dei motoneuroni α , i cui assoni escono attraverso le radici anteriori per innervare le fibre extrafusali dei muscoli scheletrici, ma vi sono anche numerosi neuroni più piccoli, di circa 15-25 μ m di diametro. Alcuni di questi sono motoneuroni γ che innervano le fibre intrafusali dei fusi neuromuscolari, mentre il resto è costituito da interneuroni. I motoneuroni utilizzano l'acetilcolina come neurotrasmettitore.

Nella lamina IX, i neuroni che innervano un particolare muscolo sono disposti in gruppi orientati in senso longitudinale che contengono sia motoneuroni α sia motoneuroni γ . Gruppi differenti innervano muscoli differenti e sono organizzati in due colonne longitudinali principali, mediale e laterale. In sezione trasversale, queste colonne formano i gruppi cellulari mediale e laterale del corno anteriore (Fig. 12.6). I motoneuroni della lamina IX seguono un'organizzazione so-

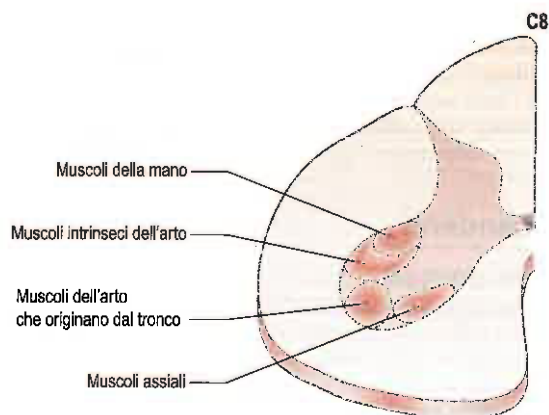


Fig. 12.6 Localizzazione approssimativa dei gruppi neuronali a livello del neuromero C8 del midollo spinale.

matotopica. La disposizione di base prevede che il gruppo cellulare mediale innervi la muscolatura assiale, mentre il gruppo cellulare laterale è deputato all'innervazione degli arti.

Il gruppo nucleare mediale si suddivide in gruppo posteromediale e anteromediale. Questo gruppo innerva i muscoli inseriti sullo scheletro assiale. Il gruppo nucleare mediale si estende per tutta la lunghezza del midollo spinale. I suoi neuroni innervano i gruppi muscolari epiassiali (che estendono la testa e la colonna vertebrale) e i gruppi muscolari ipoassiali (che flettono la testa e la colonna vertebrale). I muscoli epiassiali includono le tre parti del muscolo erettore della colonna, mentre i muscoli ipoassiali includono i muscoli prevertebrali del collo, gli intercostali e i muscoli della parete anteriore dell'addome. I muscoli epiassiali sono innervati da branche dei rami dorsali primari dei nervi spinali mentre i muscoli ipoassiali vengono innervati da branche dei rami ventrali primari. Nella colonna mediale, i motoneuroni che innervano i muscoli epiassiali sono localizzati ventralmente rispetto a quelli che innervano i muscoli ipoassiali.

Il gruppo nucleare laterale innerva il resto della muscolatura corporea. Nella regione toracica, è piccolo e innerva i muscoli della parte laterale del tronco, compresi i muscoli intercostali. Nei rigonfiamenti cervicale e lombare, il gruppo nucleare laterale si allarga e si possono distinguere diversi sottogruppi, tra cui l'anterolaterale (ventrolaterale), il posterolaterale (dorsolaterale), quello centrale e il retroposterolaterale (retrodorsolaterale).

Nei rigonfiamenti cervicale e lombare, il gruppo nucleare laterale innerva rispettivamente i muscoli degli arti superiori e inferiori. Questi neuroni hanno un'organizzazione somatotopica. Passando intorno al corno anteriore cervicale in senso orario dalla parte ventromediale a quella dorso laterale, i motoneuroni α innervano successivamente i muscoli del tronco, del cingolo pettorale, della parte superiore e di quella inferiore del braccio (si veda Fig. 12.4). I muscoli prossimali degli arti sono innervati da gruppi di motoneuroni nel rigonfiamento corrispondente, localizzati a livello più rostrale rispetto a quelli che innervano i muscoli distali, ad esempio i motoneuroni in C8 e T1 innervano i muscoli intrinseci della mano, mentre i motoneuroni in C5 e C6 innervano i muscoli della spalla. Una disposizione analoga si osserva a livello del midollo spinale lombosacrale per i motoneuroni che innervano i muscoli degli arti inferiori (Fig. 12.7).

Il nucleo spinale del nervo accessorio (SAN) contiene i motoneuroni che innervano i muscoli sternocleidomastoideo e trapezio. Descritto come una fascia curvilinea di motoneuroni che si estendono all'interno del corno anteriore da C1/2 a C5/6 (Orhan et al. 2009; Saylam et al. 2009) in linea rostralmente con il nucleo ambiguo, il nucleo spinale del nervo accessorio è insolito, in quanto non solo si trova tra la colonna più mediale del corno anteriore (che innerva i muscoli assiali) e la colonna laterale (che innerva i muscoli degli arti superiori) (Routal e Pal 2000), ma inoltre le sue radici fuoriescono dal midollo spinale appena dorsalmente rispetto al legamento denticolato (Jenny et al. 1988). Successivamente si combinano per formare la porzione intraspinale del nervo accessorio, che sale nel canale vertebrale per entrare nella fossa cranica posteriore attraverso il forame magno. L'innervazione sopranucleare del nucleo spinale del nervo accessorio è incerta. La mole di evidenze attuali sostiene l'innervazione

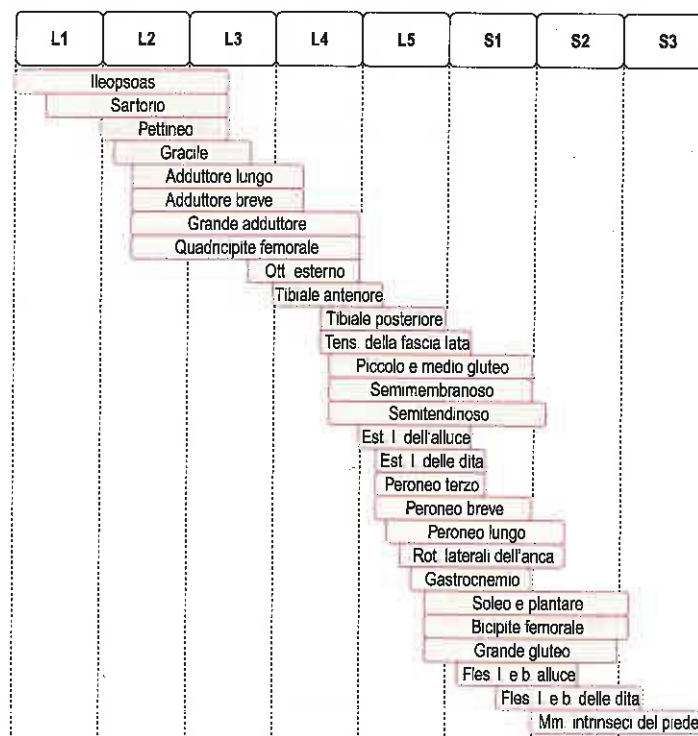


Fig. 12.7 Organizzazione segmentale dei motoneuroni che innervano i muscoli dell'arto inferiore. Ott. esterno = muscolo otturatore esterno; Tens. della fascia lata = muscolo tensore della fascia lata; Est. I. dell'alluce = muscolo estensore lungo dell'alluce; Rot. laterali dell'anca = muscoli rotatori laterali dell'anca; Fles. I. e b. alluce = muscoli flessore lungo e breve dell'alluce; Fles. I. e b. delle dita = muscoli flessore lungo e breve delle dita.

emisferica bilaterale dei motoneuroni nel nucleo spinale rostrale del nervo accessorio (che innerva lo sternocleidomastoideo), sebbene vi siano opinioni diverse in merito alla misura dell'input omolaterale, ma prevalentemente del controllo sopranucleare controlaterale dei neuroni nel nucleo spinale caudale del nervo accessorio (che innervano le fibre superiori e medie del trapezio). Questo schema è analogo a quello dell'innervazione sopranucleare del nucleo motorio del nervo facciale.

Il nucleo di Onuf, che si ritiene innervi i muscoli striati del perineo, è un gruppo anterolaterale di cellule della lamina IX del primo e del secondo neuromero sacrale. Il nucleo frenico, situato centralmente, contiene i motoneuroni che innervano il diaframma e si trova tra il terzo e il settimo neuromero cervicale. Anche il nucleo lombosacrale è posizionato centralmente e la distribuzione dei suoi assoni non è conosciuta. Le principali afferenze ai motoneuroni sono: le connessioni dirette monosinaptiche che originano dalle fibre propriocettive posteriori dello stesso neuromero o di quelli vicini; le connessioni con le collaterali assoniche del corno posteriore e altri interneuroni; le connessioni dirette monosinaptiche che originano dai fasci vestibolospinali e corticospinali.

SOSTANZA BIANCA DEL MIDOLLO SPINALE

La sostanza bianca del midollo spinale circonda la parte centrale di sostanza grigia e consiste principalmente di fibre nervose che decorrono in senso longitudinale. Le fibre che svolgono funzioni correlate, o quelle che hanno un'origine o una destinazione comune, sono generalmente raggruppate insieme a formare fasci (tratti), che possono essere ascendenti, discendenti o limitati al midollo spinale (fasci propriospinali o fondamentali). I fasci ascendenti consistono a volte in fibre afferenti primarie che entrano nel midollo con le radici posteriori dei nervi spinali, a volte di fibre originanti dai neuroni spinali intrinseci che conducono impulsi afferenti ai centri sovraspinali. I fasci discendenti contengono fibre che discendono dalla corteccia cerebrale o dai nuclei del tronco encefalico, deputate al controllo dell'attività dei neuroni spinali. I fasci propriospinali contengono invece gli assoni di neuroni localizza-

MIDOLLO SPINALE: ORGANIZZAZIONE INTERNA

ti interamente nel midollo spinale: tali assoni, sia ascendenti sia discendenti, mediano nel loro insieme la coordinazione intersegmentale dei vari neuromeri spinali.

La sostanza bianca del midollo spinale è convenzionalmente suddivisa in tre grosse componenti bilateralmente: i cordoni posteriore, laterale e anteriore, ognuno dei quali contiene un determinato numero di fasci (si veda Fig. 12.1; Fig. 12.8). Il funicolo posteriore si trova tra il corno posteriore e il solco mediano posteriore. Il cordone laterale si trova tra la zona di ingresso delle radici dorsali e il sito in cui emergono le radici ventrali. Il cordone anteriore si trova tra la fessura mediana anteriore e il sito di emergenza delle radici ventrali. Le strette commessure bianche anteriore e posteriore connettono le due metà del midollo spinale.

Le fibre della sostanza bianca non hanno tutte lo stesso calibro. Molte sono piccole e poco o per nulla mielinizzate. La maggior parte dei fasci contiene fibre di diametro variabile da 1 μm o meno a 10 μm . Alcuni fasci contengono solo fibre di piccolo calibro, come ad esempio il fascio dorsolaterale, il fascicolo gracile e la parte centrale del cor-

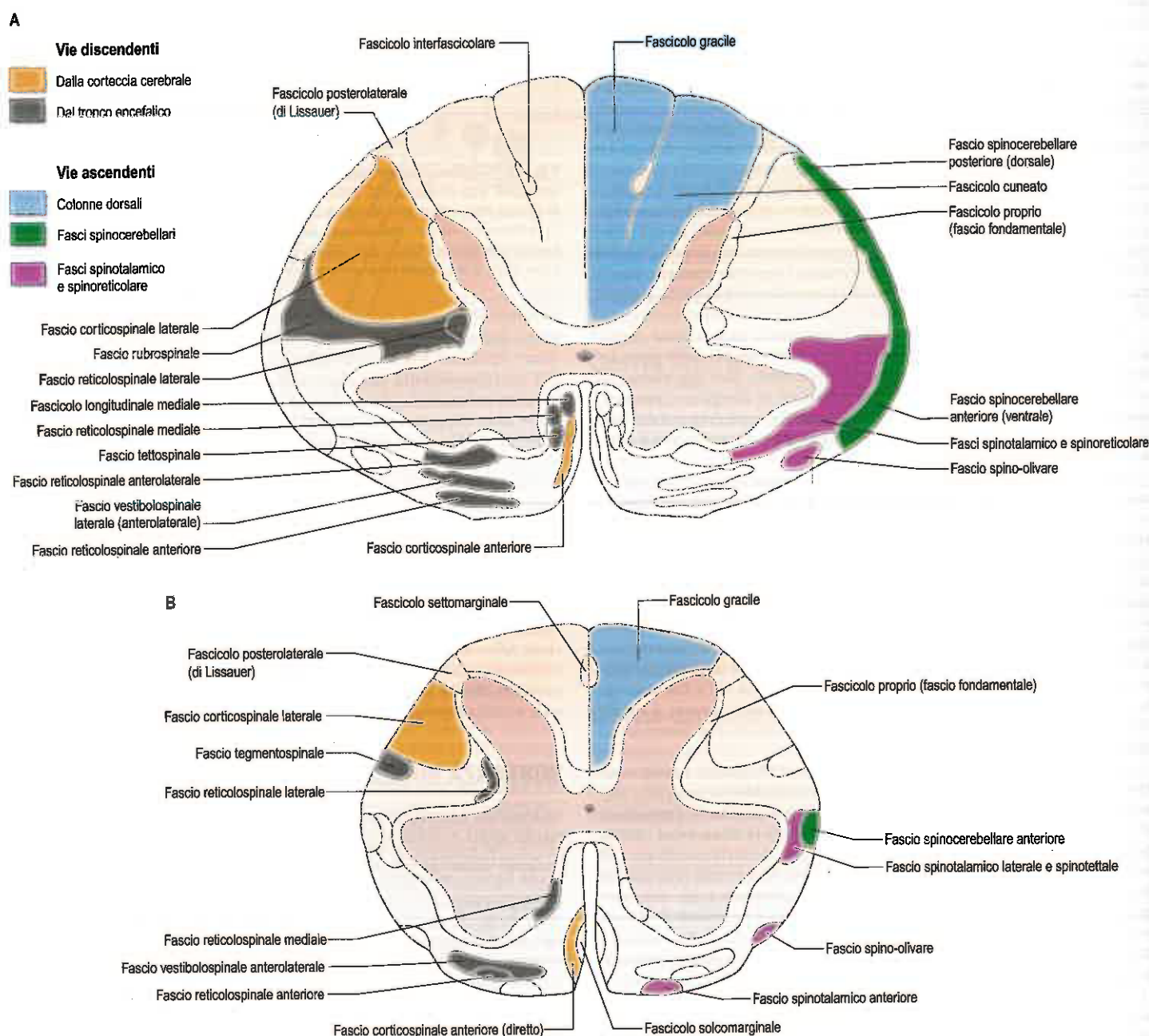
done laterale. Il fascicolo cuneato, il cordone anteriore e le zone periferiche del cordone laterale, per contro, contengono molte fibre di grosso calibro.

Mentre i fasci ascendenti e discendenti sono per la maggior parte discreti e regolari, esiste una significativa sovrapposizione tra i tratti adiacenti. La loro disposizione generale è mostrata nella Figura 12.8 (Parent e Carpenter 1996).

Vie ascendenti

Colonne dorsali

Il cordone posteriore è costituito da due grossi fasci ascendenti, il fascicolo gracile e il fascicolo cuneato (Fig. 12.9), denominati anche colonne dorsali. Separate da un setto intermedio posteriore, le colonne dorsali contengono un'alta percentuale di fibre mieliniche che trasportano a livelli più alti la sensibilità propriocettiva (senso di posizione e cinestesia), esteroceettiva (tatto-pressione) e vibratoria. Queste fibre originano da diverse aree: dalle fibre primarie afferenti lunghe che entrano nel



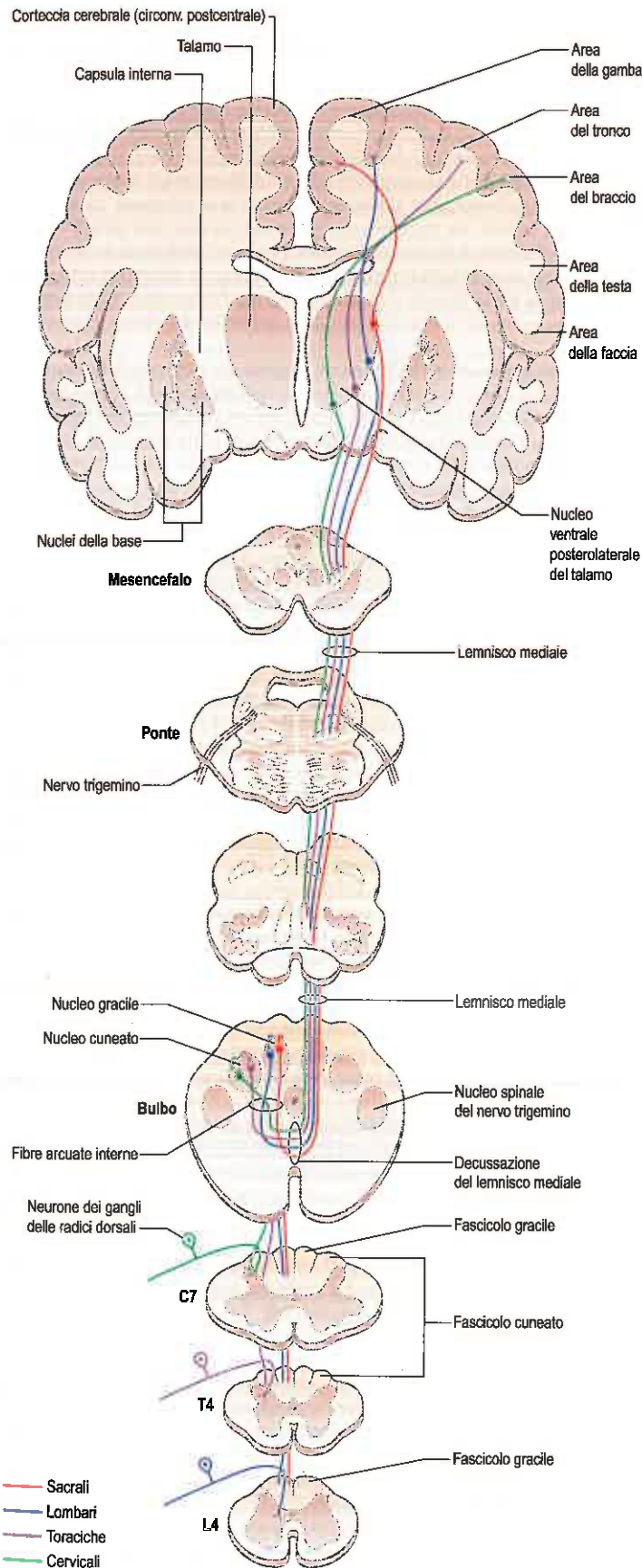


Fig. 12.9 Colonne dorsali. Fibre afferenti primarie provenienti da diversi livelli e fibre di secondo o terzo ordine a esse associate (differenziate per colore).

midollo spinale con le radici posteriori dei nervi spinali e salgono fino ai nuclei delle colonne posteriori nel bulbo; dalle fibre afferenti primarie più piccole che si proiettano ai neuroni del nucleo toracico posteriore

re e ad altri neuroni spinali; e dagli assoni dei neuroni di secondo ordine che salgono fino ai nuclei delle colonne dorsali. Queste contengono anche assoni di neuroni propriospinali.

Il fascicolo gracile origina a livello dell'estremità caudale del midollo spinale e contiene branche ascendenti lunghe delle fibre afferenti primarie, che entrano nel midollo spinale attraverso le radici dorsali omolaterali dei nervi spinali e assoni ascendenti dei neuroni di secondo ordine delle lamine IV-VI del corno posteriore omolaterale. Mentre gli assoni passano nei metameri superiori, a essi si uniscono assoni che originano dalle radici posteriori seguenti. Le fibre che entrano nelle regioni sacrali e coccigee risultano quindi spostate medialmente rispetto alle fibre che entrano successivamente ai livelli superiori.

Il fascicolo gracile è localizzato medialmente rispetto al fascicolo cuneato a livello della parte più rostrale del midollo spinale (si veda Fig. 12.8). A livello cervicale superiore il fascicolo gracile contiene una più alta percentuale di fibre afferenti di origine cutanea che di fibre di origine propriocettiva profonda, poiché la maggior parte di queste ultime abbandona il fascicolo nei metameri inferiori per contrarre sinapsi con i neuroni del nucleo toracico posteriore. La sensibilità propriocettiva dell'arto inferiore raggiunge infatti il talamo facendo sinapsi nel nucleo toracico posteriore e nel nucleo Z. Gli assoni del fascicolo gracile, sia di primo sia di secondo ordine, terminano nel nucleo gracile del bulbo.

Il fascicolo cuneato (si veda Fig. 12.8) origina a livello mediotoracico ed è localizzato lateralmente rispetto al fascicolo gracile. È composto per la maggior parte da fibre afferenti primarie delle radici posteriori toraciche e cervicali, e a un livello cervicale più alto contiene una grossa quantità di afferenze che originano da recettori sia cutanei sia profondi dell'arto superiore. Alcuni degli assoni che lo compongono, inoltre, originano dai neuroni di secondo ordine delle lamine IV-VI del corno posteriore omolaterale. Molti assoni, sia di primo sia di secondo ordine, che salgono nel fascicolo cuneato, terminano nel nucleo cuneato nella parte posteriore del bulbo. Alcuni terminano anche nel nucleo cuneato laterale (esterno o accessorio); i neuroni che originano da questo nucleo si proiettano al cervelletto attraverso il fascio cuneocerebellare.

Molte fibre ascendenti dei fascicoli gracile e cuneato contraggono sinapsi con neuroni dei nuclei della colonna dorsale nel bulbo (rispettivamente il nucleo gracile e il nucleo cuneato). Le connessioni dei nuclei della colonna dorsale sono descritte in dettaglio nella sezione dedicata al bulbo (Cap. 13). Gli assoni che originano dai neuroni dei nuclei della colonna dorsale girano ventromedialmente intorno alla sostanza grigia centrale del bulbo come fibre arcuate interne (si veda Fig. 13.7) e si incrociano nella grande decussazione sensitiva andando a formare il lemnisco mediale. Quindi si portano al nucleo ventrale posterolaterale (lateroventrale posteriore) del talamo, e da qui altri neuroni (neuroni di III ordine) si proiettano alla corteccia somatosensitiva della circonvoluzione postcentrale del lobo parietale (aree 1, 2 e 3). Alcuni neuroni dei nuclei della colonna dorsale formano le fibre arcuate esterne che si portano al cervelletto.

L'alto grado di organizzazione somatotopica presente nelle colonne dorsali viene mantenuto quando i fasci si portano ai nuclei della colonna dorsale, al talamo e alla corteccia somatosensitiva. Nei nuclei della colonna dorsale l'arto inferiore è rappresentato nel nucleo gracile, l'arto superiore nel nucleo cuneato e il tronco in una posizione intermedia tra i due. Nelle colonne posteriori le fibre sono inoltre divise a seconda dell'informazione che portano: le fibre che originano dai recettori annessi ai peli sono più superficiali mentre le fibre che originano dai recettori tattili e per le vibrazioni sono più profonde.

Fasci spinocerebellari

I fasci spinocerebellari dorsale (posteriore) e ventrale (anteriore) occupano la parte periferica laterale della sostanza bianca del midollo spinale (si veda Fig. 12.9; Fig. 12.10) e trasportano informazioni sensitive cutanee e propriocettive al cervelletto per la coordinazione del movimento. Entrambi i fasci, ma soprattutto il fascio spinocerebellare dorsale, contengono fibre mieliniche di grosso calibro; le fibre di piccolo calibro, per contro, sono associate al fascio spinocerebellare ventrale.

Il fascio spinocerebellare dorsale è localizzato lateralmente al fascio corticospinale laterale. Inizia in corrispondenza del secondo o terzo neuromero lombare e si allarga in direzione caudo-craniale. Gli assoni di questo fascio originano omolateralmente dai grossi neuroni della del nucleo toracico posteriore della lamina VII lungo i neuromeri T1-L2. Il nucleo toracico posteriore riceve gli stimoli da collaterali delle fibre afferenti primarie ascendenti lunghe delle colonne dorsali e dalle

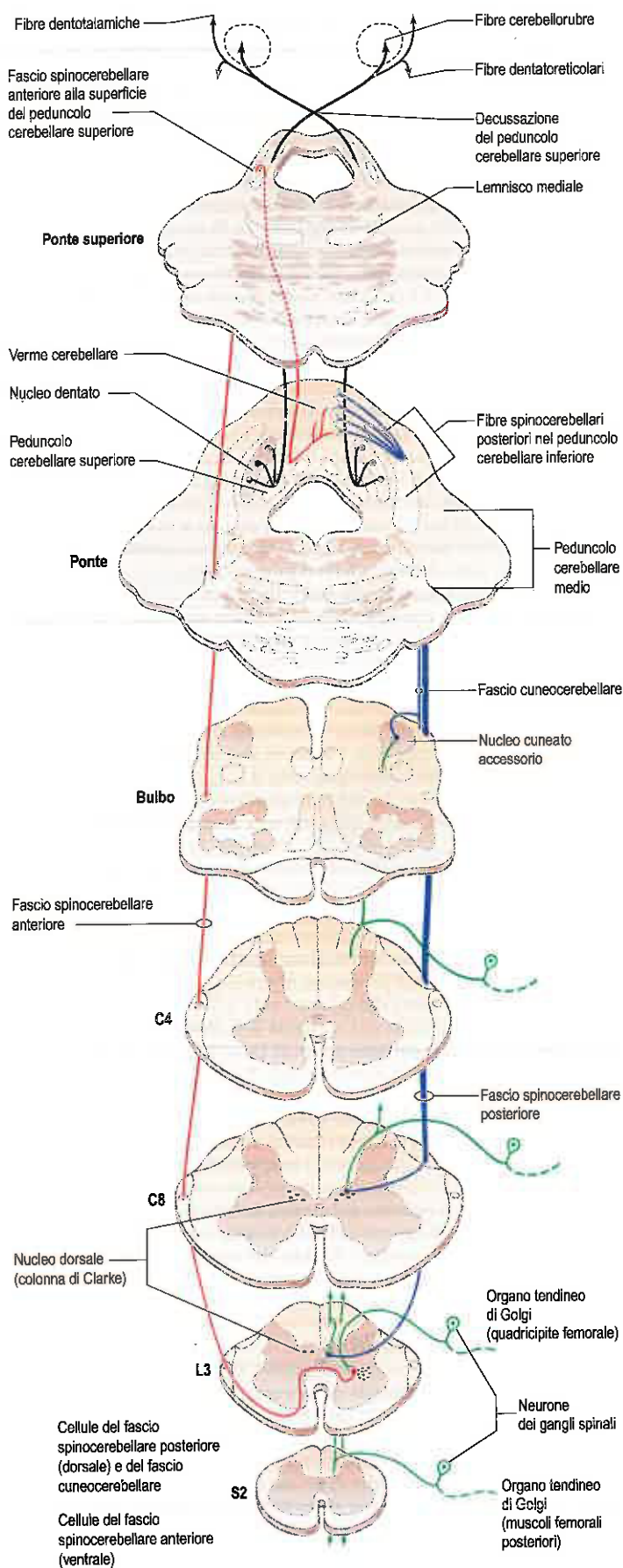


Fig. 12.10 Fasci spinocerebellari. (Da Carpenter MB 1991 Core Text of Neuroanatomy, 4th edn. Baltimore: William and Wilkins, con autorizzazione.)

terminazioni delle fibre afferenti primarie ascendenti più corte. Molte di queste fibre ascendenti vanno dai neuromeri caudali fino a L2. Nel bulbo, i fasci spinocerebellari passano attraverso il corpo restiforme e quindi attraverso i peduncoli cerebellari inferiori per terminare nelle parti caudale e rostrale omolaterali del verme cerebellare.

Il fascio spinocerebellare ventrale è localizzato subito ventralmente al fascio spinocerebellare dorsale. Gli assoni che lo compongono originano da cellule delle lamine V-VII del midollo spinale lombosacrale e trasportano informazioni sensitive inerenti l'arto inferiore. La maggior parte degli assoni che formano questo fascio decussa, ma alcuni rimangono omolaterali. Il fascio origina nella regione midollare lombare superiore, sale fino al bulbo e raggiunge il ponte, da dove poi ridiscende attraverso la parte dorsale del peduncolo cerebellare superiore per terminare, soprattutto controlateralmente, a livello del verme cerebellare anteriore.

Il fascio spinocerebellare rostrale origina dai neuroni della zona intermedia del corno posteriore a livello dell'espansione controlaterale della sostanza grigia cervicale ed è considerato l'omologo del fascio spinocerebellare ventrale per l'arto superiore e la parte superiore del tronco. Studi sperimentali condotti sugli animali hanno dimostrato che il fascio cervicospinocerebellare centrale origina da un nucleo cervicale centrale nel midollo spinale cervicale superiore (C1-C4); il nucleo cervicale centrale, probabilmente il nucleo intermedio di Cajal, riceve afferenze primarie dal labirinto vestibolare e afferenze muscolari dai muscoli profondi del collo. Un simile percorso può essere presente nell'uomo, dove il nucleo intermedio di Cajal riceve le fibre solo dalle due radici cervicali superiori (Marani e Schoen 2005).

I fasci spinocerebellari dorsale e ventrale sono organizzati in modo che le fibre che originano dai neuromeri spinali inferiori siano più superficiali. Entrambi i fasci portano informazioni propriocettive ed esterolettive, ma sono funzionalmente differenti. I neuroni del nucleo toracico posteriore sono attivati per via monosinaptica dalle fibre afferenti primarie Ia e Ib (rispettivamente provenienti dai fusi neuromuscolari e dagli organi tendinei), nonché dalle fibre afferenti muscolari di tipo II e dalle fibre afferenti della sensibilità tattile e pressoria. Gli impulsi propriocettivi spesso originano da un singolo muscolo o da muscoli sinergici che agiscono su una stessa articolazione. Il fascio spinocerebellare dorsale trasmette quindi informazioni specifiche sia per l'origine spaziale sia per la modalità sensitiva, utilizzate per la coordinazione fine dei singoli muscoli degli arti. Le cellule del fascio spinocerebellare ventrale sono invece attivate monosinapticamente da afferenze di tipo Ib e trasmettono informazioni da grossi campi recettoriali che includono diversi segmenti di un arto. Il fascio ventrale non presenta suddivisioni interne per le diverse modalità sensitive e trasmette le informazioni per la coordinazione del movimento e della postura dell'intero arto.

Poiché il nucleo toracico posteriore si restringe rostralmente (si veda Fig. 12.4) e non si estende oltre i neuromeri cervicali inferiori, ne consegue che il fascio spinocerebellare dorsale porta informazioni provenienti solo dal tronco e dagli arti inferiori. Le informazioni propriocettive ed esterolettive viaggiano nelle fibre afferenti primarie del fascio cuneato, le quali terminano con un'organizzazione somatotopica nel nucleo cuneato accessorio (esterno o laterale) e nelle parti contigue del nucleo cuneato, situato nel bulbo. Le cellule di questi nuclei danno origine alle fibre arcuate posteriori esterne costituenti il fascio cuneocerebellare (si veda Fig. 12.10), che entra nel cervelletto attraverso il peduncolo cerebellare inferiore omolaterale. Le cellule del nucleo cuneato accessorio e la parte laterale del nucleo cuneato sono considerati omologhi alle cellule del nucleo toracico posteriore. Il fascio cuneocerebellare è quindi funzionalmente correlato al fascio spinocerebellare dorsale, di cui è l'equivalente per l'arto superiore.

Gli assoni di tutti i fasci spinocerebellari e del fascio cuneocerebellare fanno parte del "sistema a fibre muscolari". Essi terminano nella corteccia cerebellare con un pattern altamente organizzato dal punto di vista sia somatotopico sia funzionale.

Fasci spinotalamici

I fasci spinotalamici (si veda Fig. 12.8) sono costituiti da neuroni di secondo ordine che trasmettono la sensibilità termica, dolorifica, la componente non discriminativa del tatto e la barestesia alla regione somatosensitiva del talamo. Le cellule di origine si trovano in varie lamine di tutti i neuromeri del midollo spinale. Le fibre decussano nella commessura ventrale della sostanza bianca per raggiungere controlateralmente i fasci spinotalamici: le fibre termodolorifiche si incrociano su-

bito, dopo circa un neuomero rispetto alla loro origine, mentre le fibre che veicolano altre sensibilità possono salire per alcuni neuomeri prima di decussare. Le fibre spinotalamiche salgono soprattutto passando nella sostanza bianca ventrolaterale adiacente al corno anteriore, parzialmente intercalate con le fibre spinoreticolari ascendenti e le fibre reticolospinali discendenti. Alcuni studiosi descrivono due fasci spinotalamici (ventrale e laterale), dotati di una localizzazione anatomica e di funzioni più o meno distinte. Studi fisiologici su modelli animali, a ogni modo, avvalorano l'idea che questi fasci debbano essere di fatto considerati un unico complesso morfofunzionale.

Il fascio spinotalamico laterale (Fig. 12.11) è situato nel cordone laterale, medialmente rispetto al fascio spinocerebellare ventrale. L'evidenza clinica indica che esso è preposto alla sensibilità termodolorifica. Il fascio spinotalamico anteriore (Fig. 12.12) è localizzato nel cordone anteriore medialmente rispetto al punto di uscita delle radici ventrali dei nervi spinali e dorsalmente rispetto al fascio vestibolospinale, al quale si sovrappone. Sulla base dell'evidenza clinica provvede alla sensibilità tattile non discriminativa e alla barestesia.

In modelli animali, è stato descritto un fascio spinotalamico dorso-laterale (posterolaterale), in cui gli assoni originano prevalentemente dai neuroni della lamina I e si incrociano per risalire nel cordone posterolaterale controlaterale. Questi neuroni rispondono soprattutto agli stimoli nocicettivi, meccanici e a stimoli termici cutanei. Esempi basati su rilevazioni cliniche di alleviazione del dolore in seguito a cordotomia dorsolaterale suggeriscono la possibilità che esista una proiezione analoga anche nell'uomo.

Quando raggiungono il tronco encefalico, gli assoni del fascio spinotalamico si separano; gli assoni del tratto ventrale si uniscono al lemnisco mediale, mentre quelli del tratto laterale continuano nel lemnisco spinale.

Le fibre dei fasci spinotalamici mostrano un'evidente organizzazione somatotopica lungo il loro decorso. Le fibre che si incrociano a un livello qualsiasi del midollo spinale si uniscono agli aspetti più profondi di quelle che si sono già incrociate e ciò significa che entrambi i tratti sono organizzati in maniera lamellare (Fig. 12.13). L'organizzazione somatotopica è mantenuta nel bulbo e nel ponte. Nel mesencefalo, le fibre del lemnisco spinale che veicolano la sensibilità termodolorifica dall'arto inferiore si estendono dorsalmente, mentre quelle provenienti dal tronco e dall'arto superiore si localizzano più ventralmente. Entrambi i sistemi lemniscali terminano nel talamo. Le principali proiezioni spinotalamiche nell'uomo sono dirette al nucleo ventrale posterolaterale del talamo e anche al nucleo intralaminare centrale laterale.

Neuroni dei fasci spinotalamici

La localizzazione specifica dei pirenofori delle cellule del fascio spinotalamico è scarsamente caratterizzata nell'uomo. Nei modelli animali, circa un terzo è localizzato nel segmento cervicale inferiore, il 20% nella regione toracica (soprattutto nei neuomeri T1-T3), il 20% nella regione lombare e il 10% nel midollo spinale sacrococcigeo. Le cellule si trovano nelle lamine I e IV-VIII, con una più alta concentrazione nelle lamine VI e VII. I pirenofori che danno origine agli assoni sono prevalentemente controlaterali, anche se un numero relativamente scarso di questi (10%), soprattutto nei tre neuomeri cervicali superiori, sono omolaterali.

I neuroni dei fasci spinotalamici hanno campi recettivi diversi. La specificità di tipi separati di afferenti, così come osservata nei nuclei delle colonne dorsali, è assente nei nuclei spinotalamici. La convergenza di differenti tipi funzionali di fibre afferenti in un singolo fascio è un reperto comune nel midollo spinale. In base alla localizzazione delle lamine, delle proprietà funzionali e delle specifiche terminazioni a livello talamico di loro assoni, i neuroni del fascio spinotalamico possono essere divisi in tre gruppi distinti: le cellule apicali della colonna grigia dorsale (lamina I), le cellule profonde della colonna dorsale (lamine IV-VI) e le cellule della colonna grigia ventrale (lamine VII e VIII). Esistono differenze tra le varie specie animali e la descrizione riportata di seguito deriva da studi sui primati non umani.

Le cellule della lamina I proiettano al talamo. Esse rispondono soprattutto agli stimoli nocicettivi o alla stimolazione termica cutanea, e sono costituite perlopiù da unità ad alta soglia ma anche da alcune unità di tipo "wide dynamic range" (che rispondono a svariate intensità di stimoli). I loro campi recettivi sono tipicamente piccoli e rappresentano una parte di un dito o una piccola parte di cute che comprende varie dita. I neuroni della lamina I del fascio spinotalamico ricevono infor-

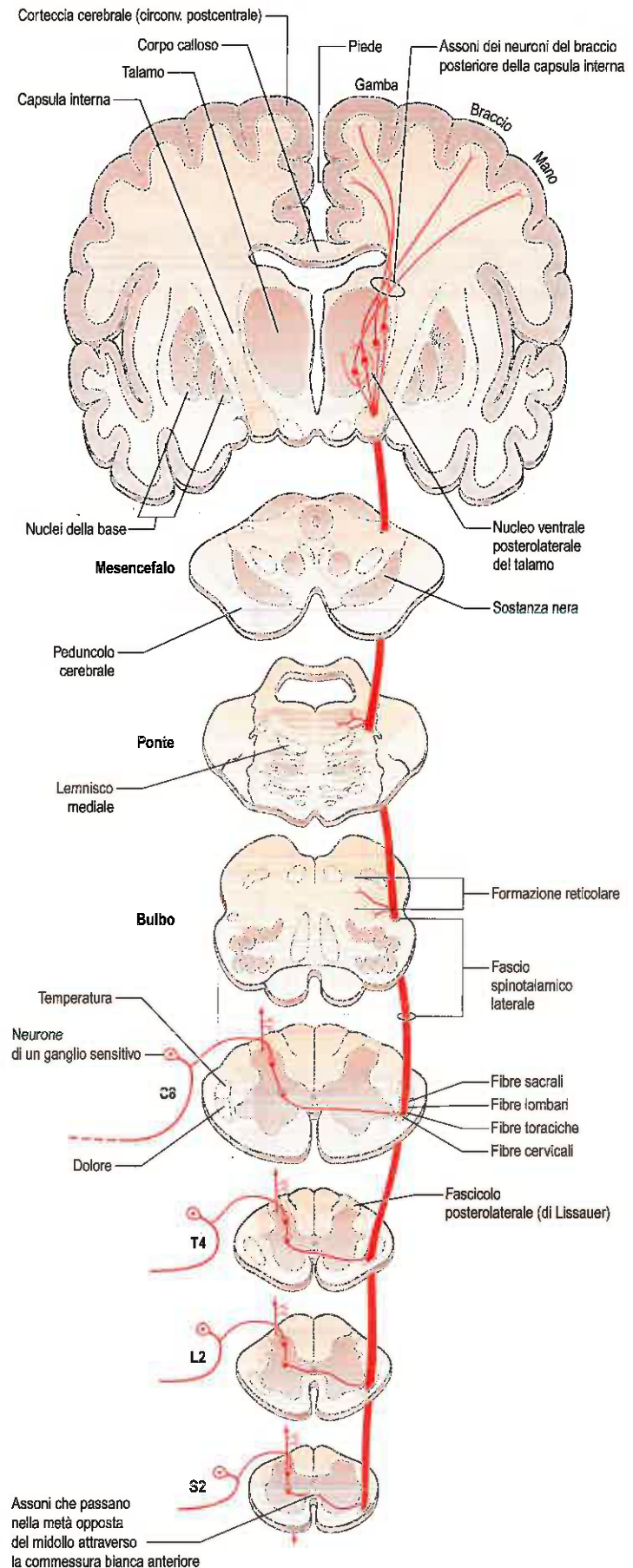


Fig. 12.11 Fascio spinotalamico laterale. (Da Carpenter MB 1991 Core Text of Neuroanatomy, 4th edn. Baltimore: William and Wilkins, con autorizzazione.)

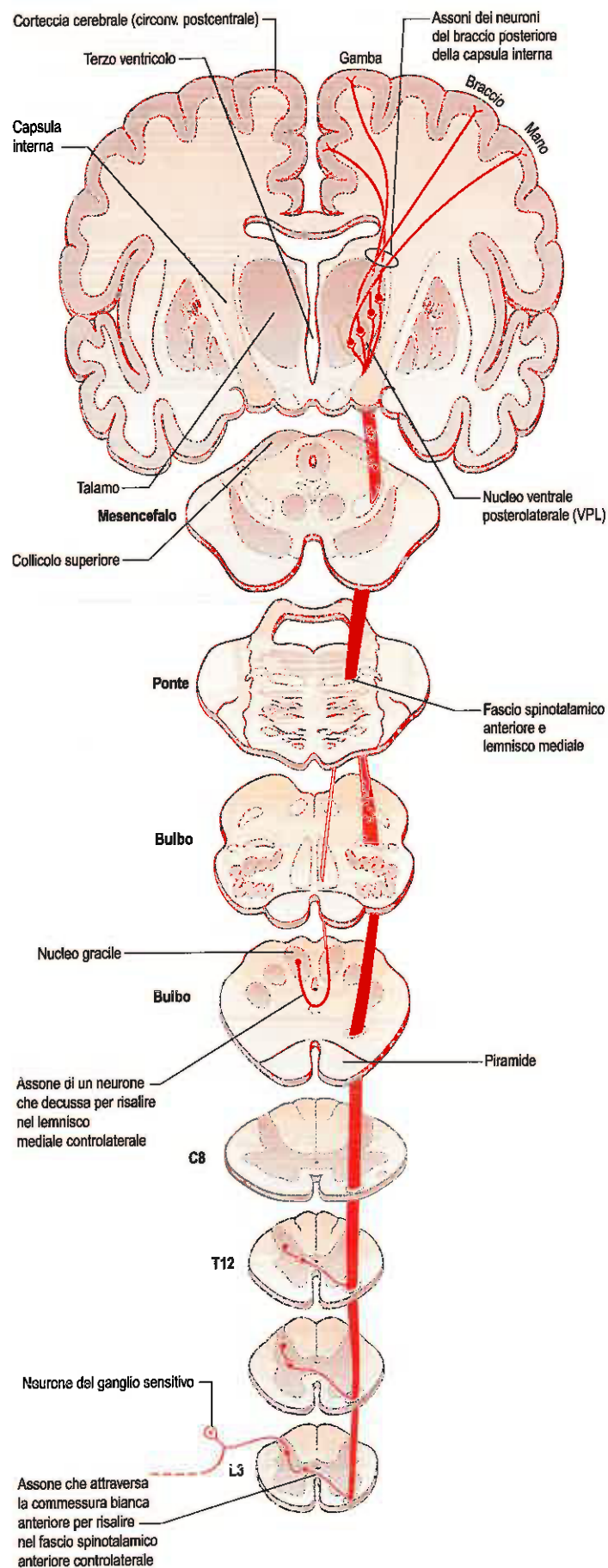


Fig. 12.12 Fascio spinotalamico anteriore. (Da Carpenter MB 1991 Core Text of Neuroanatomy, 4th edn. Baltimore: William and Wilkins, con autorizzazione.)

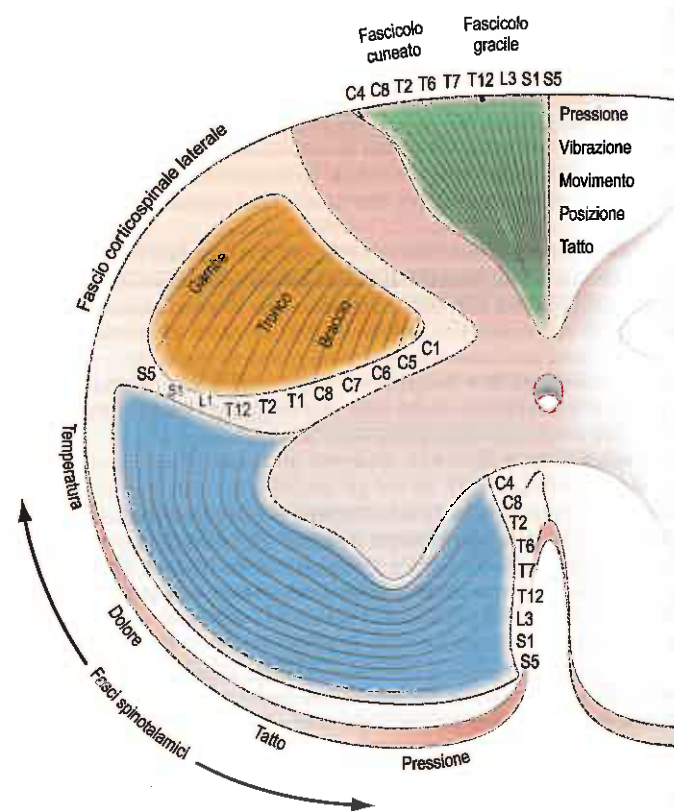


Fig. 12.13 Schema generale dell'organizzazione segmentale delle fibre del cordone posteriore, dei fasci spinotalamici e del fascio corticospinale laterale (fascio piramidale crociato). L'area di sezione di questi fasci è schematicamente ingrandita. Questo schema generale si applica a tutti i fasci organizzati in maniera segmentale, sia ascendenti sia discendenti, omolaterali o controlaterali.

mazioni in entrata dalle fibre Aδ e C e alcune rispondono a stimoli convergenti provenienti dai recettori profondi somatici e viscerali. Le cellule del fascio spinotalamico del midollo spinale a livello toracico mostrano una marcata convergenza viscerosomatica. Per tale ragione, il dolore causato dalle malattie cardiache come l'angina o un infarto miocardico è di solito avvertito come una tensione intorno alla parete toracica (dolore riferito), ed è molto simile al dolore che si può percepire dopo un infarto del midollo spinale (Combarros et al. 2002). I neuroni della lamina I del fascio spinotalamico proiettano soprattutto al nucleo ventrale posterolaterale del talamo, con proiezioni limitate ai nuclei talamici mediodorsale e intralaminare centrale laterale.

La popolazione dei neuroni spinotalamici della colonna dorsale profonda (lamine IV-VI) a livello lombare contiene unità di neuroni spinotalamici di tipo wide dynamic range (60%), ad alta soglia (30%) e a bassa soglia (10%). Essi possono accuratamente codificare sia stimoli cutanei dolorifici sia stimoli cutanei non dolorifici. Alcune cellule rispondono a stimoli provenienti dai recettori somatici e viscerali profondi. Nel midollo spinale lombare, i loro campi recettivi sono di piccole o medie dimensioni e rappresentano un'area più vasta del piede ma che non arriva a includere l'intera gamba. Nel midollo spinale, a livello toracico, i campi recettivi di queste cellule laminari sono più grandi e spesso includono l'intero arto superiore e anche una parte del torace. Molti dei neuroni del fascio spinotalamico della colonna grigia dorsale nei neuomeri toracici ricevono stimoli convergenti dalle fibre simpatiche afferenti.

Le unità delle lamine IV-VI del fascio spinotalamico proiettano al nucleo ventrale posterolaterale o al nucleo intralaminare centrale laterale del talamo, o a entrambi. Le unità che proiettano al nucleo ventrale posterolaterale ricevono input da tutte le classi di fibre cutanee (Aβ, Aδ e C).

Le cellule del fascio spinotalamico della colonna grigia ventrale (lamine VII e VIII) rispondono soprattutto a stimoli somatici profondi (muscoli e articolazioni), ma anche a stimoli cutanei. Nei neuomeri

toracici del midollo spinale ricevono anche stimoli convergenti di origine viscerale. La maggior parte dei neuroni delle lamine VII e VIII del fascio spinotalamico hanno campi recettivi larghi e complessi (spesso bilaterali), che coprono grandi superfici corporee. Le cellule di questo gruppo, che proiettano esclusivamente al talamo mediale, ricevono input da classi A β , A δ e C di fibre afferenti e rispondono soprattutto a stimoli convergenti da recettori di strutture profonde. Questa popolazione di neuroni contiene unità di tipo wide dynamic range (25%), unità ad alta soglia (63%) e unità a bassa soglia (12%). La maggior parte delle cellule del fascio spinotalamico della colonna grigia ventrale proiettano ai nuclei intralaminari del talamo. I neuroni di tipo wide dynamic range sono particolarmente efficaci nel discriminare tra le diverse intensità degli stimoli dolorifici.

Via spinoreticolare

Le fibre spinoreticolari sono intercalate a quelle del fascio spinotalamico e risalgono nel quadrante ventrolaterale del midollo spinale (Fig. 12.14). Evidenze provenienti da studi su modelli animali suggeriscono che le cellule di origine del fascio spinoreticolare originino a tutti i livelli del midollo spinale, in particolare dai neuromeri cervicali superiori. La maggior parte dei neuroni si trova nella lamina VII, alcuni neuroni sono nella lamina VIII e altri nel corno posteriore, soprattutto nella lamina V. La maggior parte degli assoni dei rigonfiamenti lombare e cervicale attraversa la linea mediana, ma nelle regioni cervicali rimane una grossa componente non crociata. Gli assoni sono perlopiù mielinici. Il tipo di degenerazione anterograda che consegue alla cordotomia ventrolaterale, sia nel cadavere sia nei modelli sperimentali animali, indica l'esistenza di proiezioni spinoreticolari a molti nuclei della formazione reticolare pontobulbare mediale. Esiste inoltre una proiezione al nucleo reticolare laterale (un nucleo di relé precerebellare). Tali proiezioni non sembrano avere una localizzazione somatotopica. I neuroni del fascio spinoreticolare rispondono a stimoli provenienti dalla cute o da tessuti profondi. Gli stimoli cutanei innocui possono inibire o eccitare una particolare cellula, mentre gli stimoli nocicettivi sono spesso eccitatori. Si pensa che la via spinoreticolotalamocorticale abbia un ruolo importante nella percezione del dolore. Al pari di altre vie ascendenti, le cellule di questo fascio sono influenzate da un controllo discendente. La stimolazione elettrica della sostanza grigia periacqueduttale, ad esempio, inibisce la risposta di alcune cellule spinoreticolari agli stimoli provenienti da afferenze di origine cardiopolmonare. La stimolazione della formazione reticolare altera inoltre l'attività dei neuroni spinoreticolari.

Via spinocervicotalamica

Nell'uomo, il nucleo cervicale laterale ha dimensioni ridotte e si localizza nel cordone laterale, ventrolateralmente rispetto al corno posteriore nei due neuromeri cervicali superiori. In alcuni campioni di midollo spinale prelevati da cadavere questo nucleo non appare ben definito, con la possibilità che sia incorporato nel corno posteriore. Riceve assoni dal fascio spinocervicale, che sale nel cordone dorsolaterale. Le cellule di questo fascio si trovano nelle lamine III-V a tutti i livelli del midollo spinale, omolateralmente al nucleo. Molti dei neuroni del nucleo proiettano al talamo controlaterale attraverso il lemnisco mediale e alcuni al mesencefalo controlaterale. Specifici bersagli talamici includono il nucleo ventrale posterolaterale e una parte del complesso talamico posteriore. I neuroni del fascio spinocervicale rispondono al movimento dei peli, alla pressione e a stimoli termici e muscolari ad alta soglia; molti rispondono anche a stimoli dolorifici. Come le cellule di altri fasci ascendenti, sono sotto il controllo inibitorio tonico discendente.

Via spinomesencefalica

La via spinomesencefalica, costituita da vari fasci ascendenti che vanno dal midollo spinale a varie regioni del mesencefalo, include il fascio spinotettale che si proietta al collicolo superiore, i neuroni che contraggono sinapsi a livello della sostanza grigia periacqueduttale e altre proiezioni che dal midollo spinale si portano al nucleo parabrachiale, ai nuclei pretettali e al nucleo di Darkschewitsch. Le cellule di origine sono localizzate lungo tutto il midollo spinale, in particolare nei neuromeri cervicali e nel rigonfiamento lombosacrale, soprattutto nella lamina I, ma anche nelle lamine IV-VIII (in particolare concentrate nella lamina V). Tali cellule sono per la maggior parte controlaterali, ma a livello cervicale superiore vi è anche un consistente gruppo omolaterale.

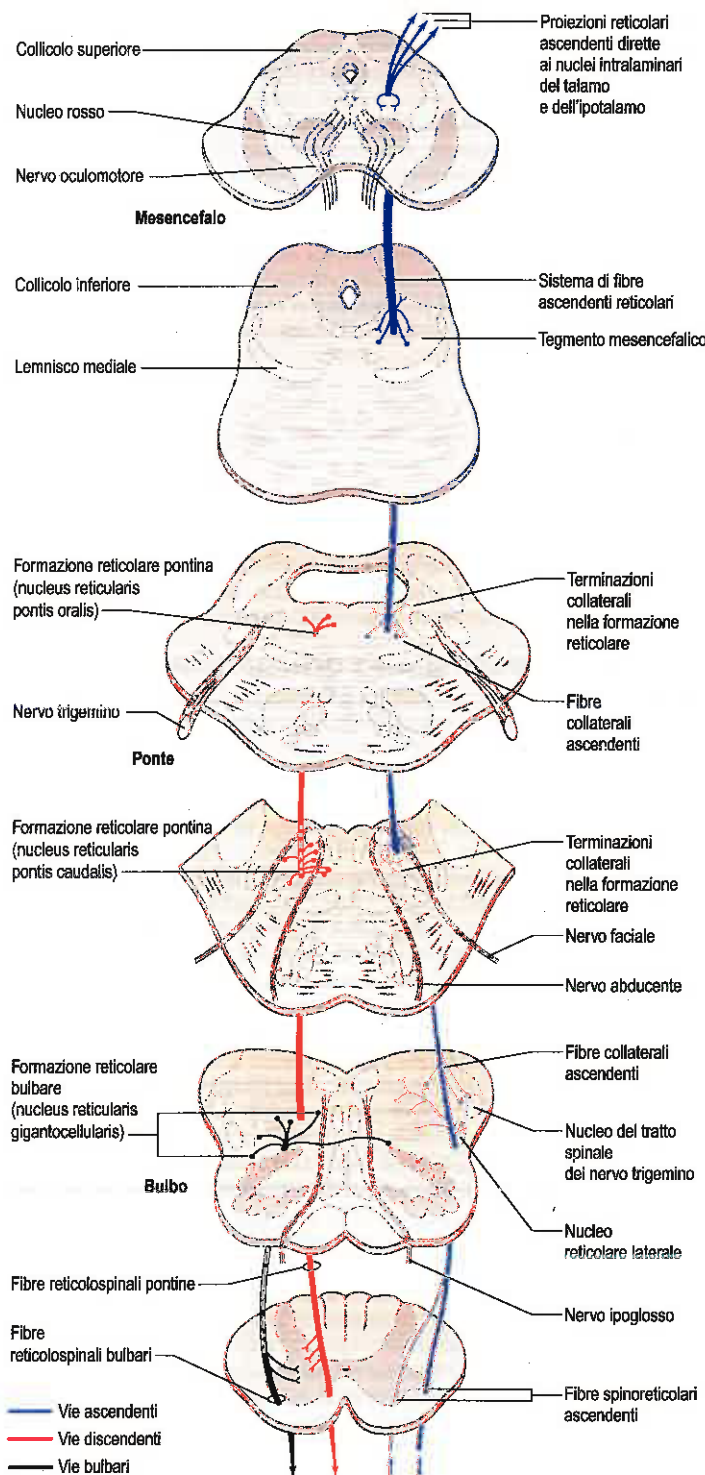


Fig. 12.14 Fasci reticolari. (Da Carpenter MB 1991 Core Text of Neuroanatomy, 4th edn. Baltimore: William and Wilkins, con autorizzazione.)

Le fibre spinomesencefaliche sono in maggioranza mieliniche e risalgono a livello della sostanza bianca del quadrante ventrolaterale, in associazione con i fasci spinotalamico e spinoreticolare.

I neuroni spinomesencefalici possono essere a bassa soglia, ad ampio range dinamico o ad alta soglia. I loro campi recettivi possono essere piccoli oppure molto complessi e corrispondere a un'ampia superficie corporea. Molte cellule spinomesencefaliche sono nocicettive e probabilmente coinvolte nella componente affettivo-motivazionale del dolore. La stimolazione elettrica a livello delle loro terminazioni nella sostanza grigia periacqueduttale determina, nell'uomo, un dolore molto intenso. Inoltre, le cellule degli strati più profondi del collicolo superiore, con le quali le fibre spinotettali contraggono sinapsi, vengono attivate da stimoli nocicettivi.

Fascio spino-olivare

È stato osservato negli animali che il fascio spino-olivare origina dai neuroni delle lamine più profonde della sostanza grigia. Gli assoni che formano questo fascio decussano e poi risalgono superficialmente a livello della giunzione tra il cordone anteriore e il cordone laterale, per terminare nei nuclei olivari accessori mediale e dorsale. Il fascio trasporta informazioni provenienti dai propriocettori dei muscoli e dei tendini, oltre che dai recettori cutanei. Una via funzionalmente simile, il fascio spino-olivare dorsale, risale nei cordoni di sostanza bianca posteriori e giunge ai nuclei della colonna dorsale per terminare poi nel nucleo olivare inferiore controlaterale. Le informazioni riguardanti questi fasci sono scarse nei primati, ma vi è evidenza nel cadavere che, a seguito di cordotomia, è possibile rilevare degenerazione dei terminali assonali nel nucleo olivare inferiore.

Vie discendenti

Le vie discendenti verso il midollo spinale originano principalmente dalla corteccia cerebrale e da numerose zone del tronco encefalico (si veda Fig. 12.14; Figg. 12.15 e 12.16). Tali vie sono associate al controllo del movimento, del tono muscolare, della postura, della modulazione dei meccanismi dei riflessi spinali e alla modulazione della trasmissione di informazioni verso livelli superiori. Esse, inoltre, mediano il controllo sui neuroni spinali del sistema nervoso autonomo (Kuypers 1981).

Fasci corticospinale e corticonucleare

Le fibre corticospinali e corticonucleari originano dai neuroni della corteccia cerebrale e proiettano, in maniera somatotopica, verso neuroni, localizzati in massima parte nella porzione controlaterale del midollo spinale e del tronco encefalico (si veda Fig. 12.15). La maggior parte delle fibre corticospinali e corticonucleari origina da cellule situate nella corteccia dell'area motoria primaria (area 4) e nella corteccia premotoria (area 6). Un piccolo contributo proviene da cellule della circonvoluzione postcentrale (corteccia somatosensitiva; aree 3, 1 e 2) e dell'adiacente corteccia parietale (area 5). Nella scimmia, il 30% delle fibre corticospinali origina dall'area 4, il 30% dall'area 6 e il 40% dalle regioni parietali. Le cellule che danno origine alle fibre corticospinali e corticonucleari hanno dimensioni variabili a seconda delle diverse aree corticali e sono suddivise in gruppi. I neuroni più grandi (neuroni piramidali giganti, o cellule di Betz) sono situate nella corteccia motoria primaria della circonvoluzione precentrale.

Le fibre corticospinali e corticonucleari scendono attraverso la sostanza bianca sottocorticale per poi entrare nel ginocchio e nel braccio posteriore della capsula interna, giungendo infine alla porzione ventrale del mesencefalo nel peduncolo cerebrale. Proseguendo caudalmente attraverso il ponte, si allontanano dalla superficie ventrale e sono frammentate in fascicoli da parte di fibre pontocerebellari che decorrono trasversalmente. Le fibre corticonucleari terminano nei nuclei motori dei nervi cranici del mesencefalo, ponte e bulbo. Nel bulbo, le fibre corticospinali residue formano un fascio discreto, la piramide, la quale appare come una colonna longitudinale che genera una prominenza sulla superficie ventrale del bulbo (si veda Fig. 21.4); per questo motivo il fascio corticospinale è anche chiamato fascio piramidale. Ogni piramide contiene circa un milione di assoni di vario diametro. La maggior parte di essi è mielinica: molti hanno un diametro di 1-4 μm , il 10% circa ha un diametro di 5-10 μm e pochi hanno un diametro di 11-22 μm . Gli assoni caratterizzati dal diametro maggiore sono quelli dei neuroni piramidali giganti.

Appena rostralmente rispetto al livello della giunzione bulbospinale, il 75-90% delle fibre corticospinali incrocia in un piano mediano (decussazione delle piramidi) e continua caudalmente come fascio corticospinale laterale (fascio piramidale crociato), mentre il resto delle fibre prosegue in maniera non crociata come fascio corticospinale anteriore (fascio piramidale diretto). Il fascio corticospinale laterale (fascio piramidale crociato) (si veda Fig. 12.15) scende nel cordone laterale per la maggior parte della lunghezza del midollo spinale fino al quarto numero sacrale circa e va a occupare un'area ovale, in posizione ventrolaterale rispetto al corno posteriore e medialmente al fascio spinocerebellare dorsale (si veda Fig. 12.8). Nelle regioni lombari e sacrali, dove il fascio spinocerebellare dorsale è assente, il fascio corticospinale laterale raggiunge la superficie dorsolaterale del midollo spinale. Il fascio corticospinale laterale è organizzato somatotopicamente in modo che gli assoni destinati ai segmenti spinali che innervano gli arti superiori siano

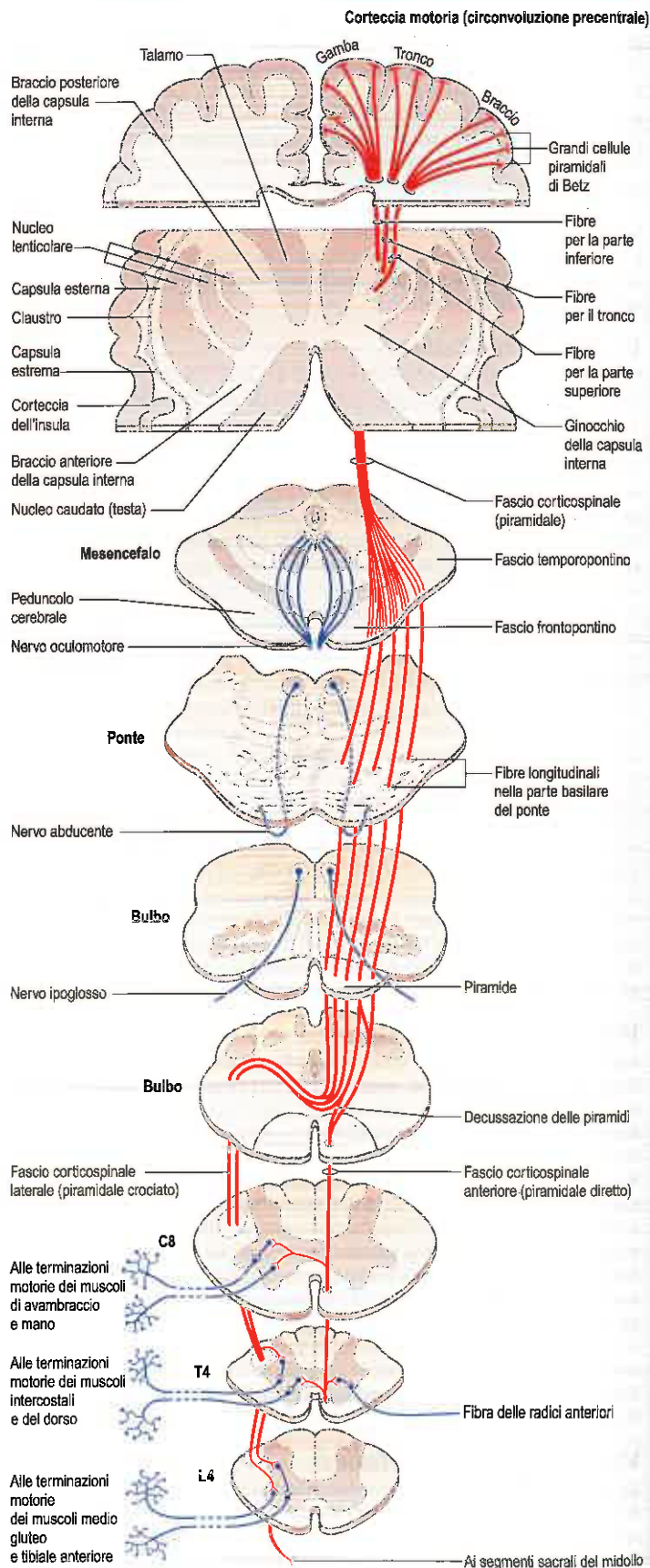


Fig. 12.15 Fasci corticospinali (piramidale diretto e piramidale crociato). (Da Carpenter MB 1991 Core Text of Neuroanatomy, 4th edn. Baltimore: William and Wilkins, con autorizzazione.)

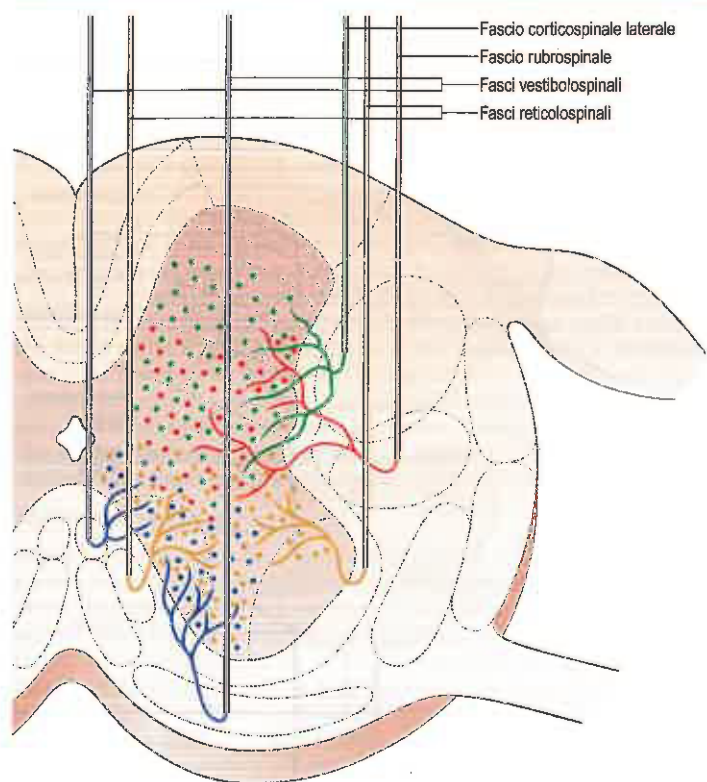


Fig. 12.16 Schema semplificato di alcune delle più importanti vie discendenti del midollo spinale, incluse le loro zone sovrapposte di terminazione nella sostanza grigia. All'interno della sostanza grigia i puntini indicano il pattern di terminazione dei singoli fasci all'interno delle lamine, mentre nella sostanza bianca si osserva un'approssimativa topografia dei fasci stessi.

posizionati più medialmente rispetto a quelli destinati ai segmenti spinali che innervano gli arti inferiori (si veda Fig. 12.13). Durante la sua discesa, le sue fibre terminano progressivamente nei neuromeri inferiori, il che significa che il fascio si restringe. Il fascio corticospinale laterale contiene anche alcune fibre corticospinali non crociate.

Il fascio corticospinale anteriore (fascio piramidale diretto) (si veda Fig. 12.15), più piccolo, scende nel cordone anteriore. È situato vicino alla fessura mediana anteriore e separato da quest'ultima per mezzo del fascicolo solcomarginale (si veda Fig. 12.8). Il fascio corticospinale anteriore si assottiglia mentre scende e normalmente scompare del tutto a livello del midollo spinale mediotoracico. Può anche risultare assente oppure, molto raramente, può contenere quasi tutte le fibre corticospinali. Vicino alle sue terminazioni, la maggior parte delle fibre del fascio si incrocia sul piano mediano nella commessura bianca anteriore e fa sinapsi con i neuroni contralaterali. Le fibre corticospinali, in seguito, terminano nella stragrande maggioranza nel midollo spinale, contralateralmente rispetto alla loro origine corticale.

La conoscenza dettagliata delle terminazioni delle fibre corticospinali è ampiamente basata sugli studi condotti su modelli animali ed è stata ampliata anche grazie a studi anatomopatologici sull'encefalo umano, utilizzando il metodo della degenerazione anterograda. Si ritiene che la maggior parte delle fibre corticospinali termini contralateralmente sugli interneuroni nelle parti laterali delle lamine IV-VI e nella porzione mediale e laterale della lamina VII, nonché nella lamina VIII bilateralmente. Le terminazioni sono associate anche a gruppi di motoneuroni contralaterali della lamina IX, del gruppo dorsolaterale e della porzione laterale di entrambi i gruppi, sia centrale sia ventrolaterale (si veda Fig. 12.16).

Le fibre corticospinali provenienti dalla corteccia frontale, incluse l'area motoria e le aree premotorie 4 e 6, terminano principalmente sugli interneuroni delle lamine V-VIII, con la più densa concentrazione nella porzione laterale della lamina VI, e attraverso questi interneuroni influenzano i motoneuroni α e γ della lamina IX. Poiché i dendriti dei neuroni multipolari della lamina IX penetrano diffusamente nella lamina VII, numerosi contatti assodendritici monosinaptici arrivano anche ai grossi motoneuroni α . Le terminazioni dirette sui motoneuroni sono più abbondanti a livello dei rigonfiamenti spinali.

Evidenze sperimentali mostrano che gli assoni corticospinali precentrali influenzano l'attività sia dei motoneuroni α sia dei motoneuroni γ , agevolando i muscoli flessori e inibendo gli estensori, con un effetto opposto rispetto a quello mediato dalle fibre vestibolospinali laterali. Evidenze provenienti da studi su modelli animali mostrano che le proiezioni dirette dalle aree corticali precentrali ai motoneuroni spinali sono correlate ai movimenti fini e di precisione degli arti. Allo stesso modo, nei primati le fibre corticospinali precentrali sono distribuite soprattutto ai motoneuroni che provvedono all'innervazione della muscolatura distale degli arti. Le proiezioni corticospinali possono usare il glutammato o l'aspartato come neurotrasmettitori eccitatori e spesso utilizzano entrambi.

Le fibre corticospinali provenienti dalle aree parietali terminano prevalentemente nel corno posteriore controlaterale, nelle porzioni laterali delle lamine IV-VI e nella lamina VII. Dal punto di vista filogenetico, queste fibre rappresentano la porzione più antica del sistema corticospinale. Gli assoni provenienti dalla corteccia sensitiva terminano principalmente nelle lamine IV e V e sono coinvolti nella modulazione sovraspinale della trasmissione degli impulsi afferenti ai centri superiori, inclusa la corteccia motoria.

Studi sperimentali sui primati indicano che la sezione isolata delle fibre corticospinali a livello piramidale (piramidotomia) causa una paralisi flaccida o una paresi degli arti controlaterali, nonché la perdita di indipendenza dei movimenti volontari della mano e delle dita. La distruzione delle fibre corticospinali a livello della capsula interna, comunemente provocata da un "ictus" (stroke) di natura vascolare (emorragia, tromboembolia), causa un'emiplegia controlaterale. Inizialmente flaccida, la paralisi diviene in seguito spastica ed è più marcata a livello dei muscoli distali delle estremità, soprattutto di quelli che provvedono ai movimenti indipendenti della mano e delle dita. I segni associati nell'arto paretico sono: iperreflessia tendinea profonda; aumento del tono; perdita dei riflessi addominale superficiale e cremasterico; risposta in dorsiflessione delle dita del piede (segno di Babinski) allo sfregamento della pianta. Tale segno è tipicamente interpretato come patognomonico di un danno corticospinale; tuttavia non è riscontrabile in maniera costante nei pazienti con lesioni corticospinali accertate. Il segno di Babinski, inoltre, è normalmente presente nei bambini fino ai 2 anni di età - la sua successiva scomparsa può riflettere la completa mielinizzazione delle fibre corticospinali e/o la formazione di connessioni dirette ai motoneuroni inferiori.

Alcune delle conseguenze del danno da ictus a carico della capsula interna, in particolare l'iperreflessia e l'ipertono, sono secondarie al coinvolgimento aggiuntivo di altre vie diverse dal fascio corticospinale, incluse le fibre corticali discendenti ai nuclei del tronco encefalico (come i nuclei vestibolari e reticolari) i quali a loro volta danno luogo a proiezioni discendenti che influenzano l'attività dei motoneuroni.

Fascio rubrospinal

Il fascio rubrospinal origina dai neuroni situati nella porzione caudale magnocellulare del nucleo rosso (una massa ovoidale di cellule situate centralmente nel tegmento del mesencefalo; si veda pag. 292-293). Questa porzione del nucleo contiene da 150 a 200 neuroni di grosse dimensioni, intercalati a neuroni più piccoli.

L'origine, la localizzazione, le terminazioni e le funzioni delle connessioni rubrospinali sono scarsamente caratterizzate nell'uomo e questo fascio sembra essere rudimentale. Le fibre rubrospinali si incrociano nella decussazione tegmentale ventrale e scendono nel cordone laterale del midollo spinale, ove si collocano ventralmente alle fibre del fascio corticospinale laterale, con cui possono anche intercalarsi (si veda Fig. 12.8). Negli animali, il fascio discende fino al livello lombosacrale, mentre nell'uomo sembra proiettare solamente a livello dei primi tre neuromeri cervicali del midollo spinale. Le fibre rubrospinali sono distribuite alle parti laterali delle lamine V-VI e alla porzione dorsale della lamina VII della sostanza grigia del midollo spinale. Le zone terminali di questo fascio corrispondono a quelle delle fibre corticospinali provenienti dalla corteccia motoria e studi su modelli animali dimostrano come l'azione delle fibre rubrospinali sui motoneuroni α e γ sia simile a quella delle fibre corticospinali.

Fascio tettospinale

Il fascio tettospinale origina dai neuroni situati negli strati intermedi e profondi del collicolo superiore del mesencefalo. Le sue fibre passano ventralmente rispetto alla sostanza grigia periacqueduttale nella decus-

sazione tegmentale dorsale e discendono nella porzione mediale del cordone anteriore del midollo spinale (si veda Fig. 12.8). Le fibre di questo fascio proiettano solamente ai neuromeri cervicali superiori, terminando nelle lamine VI-VIII. Formano connessioni polisinaptiche con i motoneuroni che provvedono all'innervazione del collo, facilitando quelli che innervano i muscoli controlaterali e inibendo quelli che innervano i muscoli omolaterali. Nei modelli animali la stimolazione elettrica unilaterale del collicolo superiore causa la rotazione del capo nella direzione controlaterale, effetto mediato, appunto, dal fascio tectospinale.

Fasci vestibolospinali

Il complesso dei nuclei vestibolari si trova nella porzione laterale del pavimento del quarto ventricolo, a livello della giunzione pontobulbare. Dai nuclei partono i fasci vestibolospinali laterale e mediale, funzionalmente e topograficamente distinti (Fig. 12.17).

Il fascio vestibolospinale laterale origina da piccoli e grandi neuroni del nucleo vestibolare laterale (nucleo di Deiters). Discende omolateralmente, dapprima nella periferia della sostanza bianca del midollo spinale ventrolaterale, ma in seguito, a livelli inferiori del midollo spinale, si sposta nella porzione mediale del cordone anteriore. Le fibre di questo fascio sono organizzate in maniera somatotopica; pertanto, quelle che si proiettano ai segmenti cervicale, toracico e lombosacrale del midollo spinale originano rispettivamente da neuroni delle porzioni rostroventrale, centrale e dorsocaudale del nucleo vestibolare laterale. Le sue fibre proiettano, soprattutto omolateralmente, fino al livello lombosacrale, e sono perlopiù distribuite alla porzione dorsale della lamina VIII e all'appendice dorsale della lamina VII.

Il fascio vestibolospinale mediale (si veda Fig. 12.17) origina principalmente dai neuroni del nucleo vestibolare mediale, ma alcuni neuroni si trovano anche nei nuclei vestibolari inferiore e laterale. Il fascio percorre quindi il fascicolo longitudinale mediale nel cordone anteriore del midollo spinale, ove si localizza vicino alla linea mediana assumendo il nome di fascicolo solcomarginale (si veda Fig. 12.8). A differenza del fascio laterale, il fascicolo vestibolospinale mediale contiene fibre sia dirette sia crociate e non si estende oltre il midollo mediotoracico. Le fibre del fascio mediale proiettano soprattutto ai neuromeri del midollo cervicale, terminando nella lamina VIII e nell'adiacente porzione dorsale della lamina VII.

I nuclei vestibolari esercitano una forte influenza eccitatoria sui muscoli antigravitari tramite i fasci vestibolospinali mediale e laterale. I muscoli antigravitari comprendono i muscoli epiassiali della colonna vertebrale e i muscoli estensori degli arti inferiori.

Fasci reticolospinali

I fasci reticolospinali procedono dalla formazione reticolare del tronco encefalico al midollo spinale. Il fascio reticolospinale del ponte (si veda Fig. 12.14) origina dal tegmento pontino. Il fascio reticolospinale del bulbo origina dal nucleo gigantocellulare, che è situato dorsalmente rispetto al complesso olivare inferiore. Le terminazioni delle fibre reticolospinali sono distribuite alla lamina VIII e alle porzioni centrale e mediale della lamina VII. Le terminazioni bulbari reticolospinali, distribuite più ampiamente, terminano inoltre nelle porzioni laterali della lamina VI e VII e anche direttamente sui motoneuroni. Le terminazioni delle fibre reticolospinali che originano nel bulbo sono generalmente localizzate più dorsalmente di quelle che originano dal ponte, sebbene esista per esse una considerevole sovrapposizione.

Il decorso e la posizione dei fasci reticolospinali sono scarsamente definiti nell'uomo. Alcuni testi di anatomia classificano i fasci reticolospinali in mediale, ventrale e ventrolaterale, ma questa suddivisione si basa principalmente su studi condotti sugli animali (si veda Fig. 12.8). Gli studi sull'uomo hanno evidenziato che le fibre reticolospinali in generale non formano fasci ben definiti ma sono sparse nelle colonne ventrale e laterale (Nathan et al. 1996). Sia i motoneuroni α sia i motoneuroni γ sono influenzati dalle fibre reticolospinali attraverso connessioni polisinaptiche e monosinaptiche. Il fascio reticolospinale del ponte sembra essere tonicamente attivo ed è eccitatorio per i muscoli antigravitari, compresi i muscoli epiassiali della colonna vertebrale e i muscoli estensori degli arti inferiori. D'altra parte, il fascio reticolospinale del bulbo è inibitorio per i muscoli antigravitari. Le cellule di origine del fascio reticolospinale del bulbo ricevono afferenze dal fascio corticospinale e dal fascio rubrospinale. I fasci re-

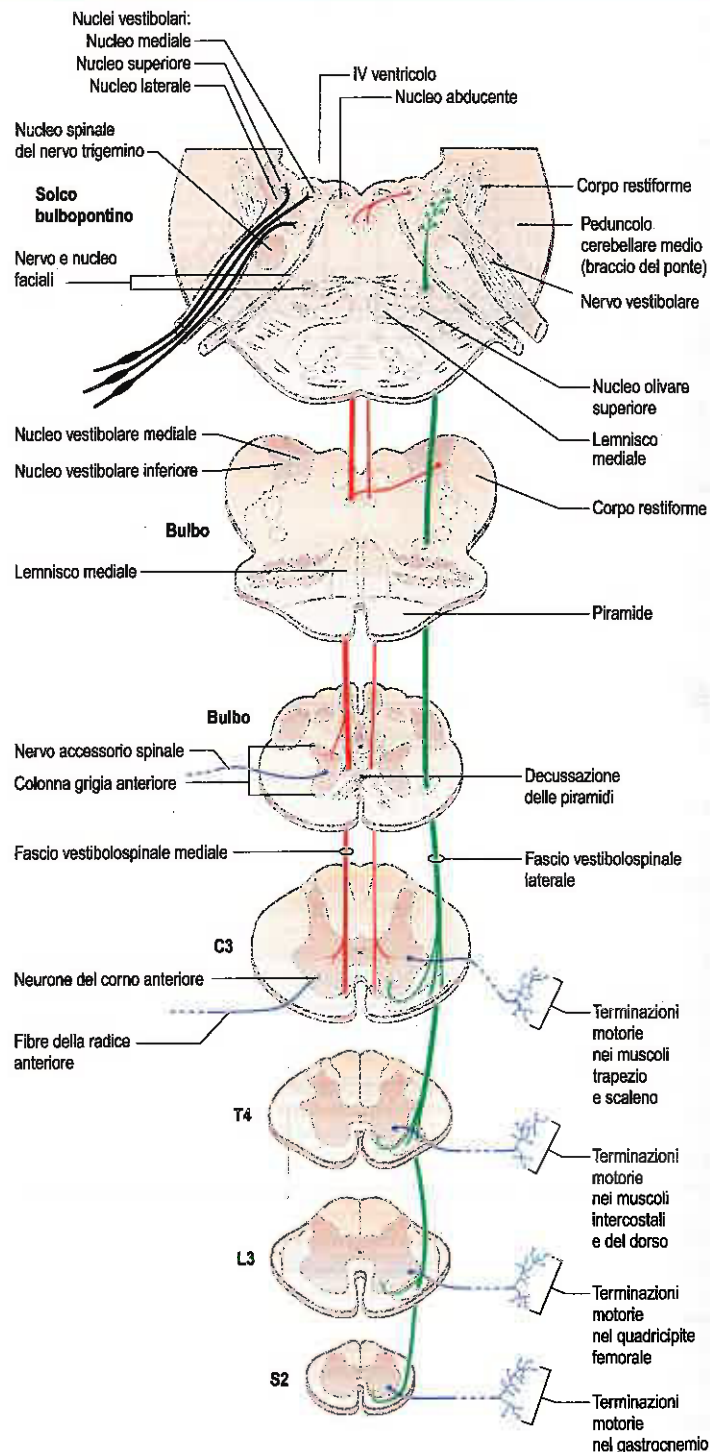


Fig. 12.17 Fasci vestibolospinali. (Da Carpenter MB 1991 Core Text of Neuroanatomy, 4th edn. Baltimore: William and Wilkins, con autorizzazione.)

ticolospinali funzionano normalmente in modo coordinato e bilanciato per controllare il tono muscolare. Tuttavia, se il controllo discendente dai centri superiori si perde, come succede dopo un ictus a carico della capsula interna, l'eccitabilità naturale del fascio reticolospinale del ponte, unita all'attività dei fasci vestibolospinali, fa sì che i muscoli antigravitari diventino ipertonici e iperreflessivi (spasticità) (Guyton e Hall 2006).

Fascio interstiziospinale

Il fascio interstiziospinale origina dai neuroni del nucleo interstiziale (di Cajal) e nell'area immediatamente adiacente, per poi discendere attraverso il fascicolo longitudinale mediale nel cordone anteriore del midollo spinale. Queste stabiliscono alcune connessioni monosinapti-

che con i motoneuroni che provvedono all'innervazione dei muscoli del collo, ma esistono anche numerose connessioni disinaptiche con i motoneuroni deputati all'innervazione dei muscoli degli arti.

Fascio solitario spinale

Il fascio solitario spinale è rappresentato da un piccolo gruppo di fibre prevalentemente crociate che originano dai neuroni della porzione ventrolaterale del nucleo del tratto solitario del bulbo. Questi assoni, scendendo nel cordone anteriore e nella porzione ventrale del cordone laterale del midollo spinale, terminano sui motoneuroni frenici innervanti il diaframma e sui motoneuroni toracici che innervano i muscoli intercostali. Una via con un decorso e delle terminazioni simili a quelle del fascio solitario spinale origina dal nucleo retroambiguo. Entrambe queste vie provvedono all'attività respiratoria guidando i muscoli inspiratori, mentre alcuni assoni discendenti dal nucleo retroambiguo facilitano i motoneuroni per i muscoli espiratori. Sussiste l'evidenza clinica che una cordotomia ventrolaterale bilaterale a livello cervicale alto abolisce i movimenti ritmici respiratori.

Fibre ipotalamospinali

Le fibre ipotalamospinali esistono negli animali. Originano dal nucleo paraventricolare e da altre aree dell'ipotalamo e discendono omolateralmente, la maggior parte nella regione dorsolaterale del midollo spinale, per poi distribuirsi ai neuroni pregangliari simpatici e parasimpatici della colonna intermediolaterale. Le fibre provenienti dal nucleo paraventricolare sono immunoreattive per l'ossitocina e la vasopressina. Esse risultano distribuite anche alle lamine I e X. Le fibre discendenti del gruppo delle cellule dopaminergiche (A11) situate nell'ipotalamo caudale innervano i neuroni simpatici pregangliari e i neuroni del corno posteriore. L'esistenza di vie analoghe nell'uomo può essere ipotizzata studiando i deficit simpatici omolaterali (ad esempio la sindrome di Horner) che conseguono a lesioni dell'ipotalamo, del tegmento laterale del tronco encefalico o del cordone laterale del midollo spinale.

Vie spinali monoaminergiche

Ampliamente presenti nel tronco encefalico e nell'ipotalamo, gruppi di neuroni monoaminergici utilizzano come neurotrasmettitori dopamina, adrenalina (epinefrina), noradrenalina (norepinefrina) e serotonina (5-HT). Tali vie proiettano rostralmente a numerose aree del telencefalo e caudalmente al midollo spinale, e sembrano essere coinvolte nella modulazione della trasmissione sensitiva e nel controllo dell'attività dei motoneuroni del sistema nervoso autonomo e somatico.

Le proiezioni al midollo spinale originano da varie zone. Le proiezioni ceruleospinali originano dal gruppo di cellule noradrenergiche A4 e A6 situate nel complesso del *locus coeruleus* a livello del ponte, e discendono attraverso la sostanza bianca ventrolaterale per innervare tutti i neuromeri del midollo spinale bilateralmente. Terminano nella sostanza grigia dorsale (lamine IV-VI) e nei corni ventrale e intermedio. Proiettano inoltre in modo esteso ai neuroni parasimpatici pregangliari nel midollo spinale sacrale. Le fibre noradrenergiche discendenti, che originano dai gruppi di cellule tegmentali laterali A5 e A7 del ponte, viaggiano nella sostanza bianca dorsolaterale. Sono distribuite alle lamine I-III e, in particolare, al corno grigio intermedio. Le fibre discendenti del gruppo di cellule adrenergiche C1 e C3 del bulbo sono state rinvenute nel cordone anteriore del midollo spinale e risultano ampiamente distribuite alla colonna intermediolaterale. Le fibre dopaminergiche che si proiettano al midollo spinale viaggiano nella via ipotalamospinale.

I nuclei del rafe denominati pallido (B1), oscuro (B2) e magno (B3) che si trovano nel tronco encefalico danno origine a due fasci serotoninergici discendenti. Il fascio laterale del rafe spinale, originato dai neuroni B3, è associato al controllo degli stimoli nocicettivi. Scende vicino al fascio corticospinale laterale e finisce nel corno posteriore (lamine I, II e V). Il fascio ventrale, composto prevalentemente dagli assoni dei neuroni B1, viaggia nella porzione mediale della colonna bianca ventrale e termina nel corno anteriore (lamine VIII e IX). Esso facilita i motoneuroni flessori ed estensori. Alcune fibre serotoninergiche discendenti proiettano verso neuroni simpatici pregangliari e sono associate al controllo centrale della funzione cardiovascolare.

Vie propriospinali

Le vie propriospinali (fascicoli propri) sono costituite dalle fibre ascendenti e discendenti dei neuroni spinali intrinseci. Si collegano ad altri

neuroni a livello dello stesso neuromero e/o in neuromeri più distanti del midollo spinale, consentendo in tale modo l'integrazione e la coordinazione intrasegmentale e intersegmentale. I neuroni spinali sono perlopiù neuroni propriospinali, molti dei quali localizzati nelle lamine V-VIII. Le fibre propriospinali sono concentrate soprattutto ai margini della sostanza grigia (si veda Fig. 12.8) ma risultano anche diffusamente distribuite a livello dei cordoni della sostanza bianca.

Il sistema propriospinale svolge un ruolo importante nell'ambito delle funzioni spinali. Le vie discendenti terminano su specifici sottogruppi di neuroni propriospinali, i quali, a loro volta, si collegano ai motoneuroni e ad altri neuroni spinali. Questo sistema media tutte quelle funzioni involontarie che continuano anche dopo la sezione del midollo spinale, come ad esempio l'attività vasomotoria e sudoripara, le funzioni intestinali e le funzioni vescicali.

Alcuni assoni dei neuroni propriospinali sono molto corti e coprono solo un neuromero, mentre altri decorrono per tutta la lunghezza del midollo spinale. Gli assoni più corti si trovano nelle immediate adiacenze della sostanza grigia, mentre quelli più lunghi sono situati più perifericamente. I neuroni propriospinali possono essere classificati in base alla lunghezza dei loro assoni come neuroni lunghi, intermedi o brevi. I neuroni propriospinali lunghi distribuiscono i loro assoni su tutta la lunghezza del midollo spinale, soprattutto mediante i cordoni anteriore e laterale; i loro corpi cellulari si trovano nella lamina VIII e nell'appendice dorsale della lamina VII. Gli assoni dei neuroni lunghi propriospinali del midollo cervicale scendono bilateralmente, mentre quelli dei corrispondenti neuroni lombosacrali salgono soprattutto contralateralmente. Le fibre sono per la maggior parte sottili (meno di 3 μ m di diametro) e alcune di esse sono le prime a mielinizarsi nel midollo spinale durante lo sviluppo. I neuroni propriospinali intermedi occupano la porzione centrale e mediale della lamina VII e proiettano soprattutto omolateralmente. I neuroni propriospinali corti si trovano nelle porzioni laterali delle lamine V-VIII e i loro assoni decorrono omolateralmente nel cordone laterale.

Le fibre propriospinali delle differenti parti dei cordoni sono distribuite preferenzialmente in regioni specifiche della sostanza grigia. Nei rigonfiamenti spinali, le fibre propriospinali dei cordoni dorsolaterali proiettano alle parti dorsali e laterali della zona intermedia, nonché ai motoneuroni spinali che innervano i muscoli delle porzioni distali degli arti, soprattutto quelle della mano e del piede. Le fibre propriospinali che decorrono nella parte anteriore del cordone ventrolaterale sono distribuite alle porzioni centrali e mediali della lamina VII e ai motoneuroni delle porzioni prossimali degli arti nonché ai muscoli dei cingoli. Altre fibre propriospinali decorrono nella porzione mediale del cordone anteriore, dirette soprattutto alla parte ventromediale della zona intermedia, che caratteristicamente contiene neuroni propriospinali lunghi, e ai motoneuroni motori che innervano i muscoli assiali (del tronco) e dei cingoli.

Tratto di Lissauer

Il tratto di Lissauer (fascio posterolaterale) si trova tra l'apice del corno posteriore e la superficie del midollo spinale, dove circonda le fibre delle radici dorsali in entrata. Il tratto di Lissauer è presente in tutto il midollo spinale ed è più sviluppato nelle regioni cervicali superiori.

Il fascio è composto da fibre mieliniche e amieliniche. Sono numerose le branche che originano dagli assoni localizzati più lateralmente nelle radici dorsali, i quali si biforcano in branche ascendenti e discendenti non appena entrano nel midollo spinale. Le branche viaggiano nel fascio di Lissauer per uno o due neuromeri ed emettono collaterali che finiscono nei neuroni del corno posteriore. Questo fascio contiene fibre propriospinali, alcune delle quali sono assoni brevi di piccoli neuroni della sostanza gelatinosa, che rientrano nel corno posteriore.

RIFLESSI SPINALI

Le connessioni intrinseche del midollo spinale e del tronco encefalico entrano in gioco in numerosi riflessi attraverso i quali le funzioni periferiche vengono modulate in maniera automatica o autonoma in risposta a determinate informazioni in arrivo. Le componenti fondamentali di questi archi riflessi sono quindi rappresentate da due neuroni, uno afferente e uno efferente. Tuttavia, a esclusione del più semplice dei riflessi, in tutti gli altri risultano coinvolti degli interneuroni, che intervengono tra il neurone afferente e quello efferente aumentando la versatilità e la complessità dei riflessi. I riflessi possono essere limitati a un unico livello

del midollo (intrasegmentali) o coinvolgere diversi segmenti spinali (intersegmentali). I riflessi, per loro natura, sono relativamente costanti e stereotipati; ciononostante risultano fortemente influenzati e modulati dalle connessioni discendenti. Nel caso dei riflessi spinali, tali controlli discendenti arrivano sia dalla corteccia cerebrale sia dal tronco encefalico. La patologia delle vie discendenti sopraspinali causa comunemente anomalie nell'attività riflessa del midollo spinale, che vengono regolarmente testate nell'esame neurologico; i riflessi possono essere assenti (areflessia), ridotti (iporeflessia) o esagerati (iperreflessia). Durante lo sviluppo, meccanismi di controllo discendente sopprimono quelle che possono essere considerate risposte "primitive" di riflesso spinale, come ad esempio il riflesso estensorio plantare e afferrare il riflesso di prensione palmare. Quando il meccanismo del controllo superiore risulta danneggiato, questi riflessi vengono rilasciati e ricompaiono come segno di una patologia del sistema nervoso centrale (ad es. il riflesso di Babinski).

Riflesso da stiramento muscolare

Il riflesso da stiramento muscolare (noto anche come riflesso tendineo o riflesso tendineo profondo) è quel meccanismo nel quale uno stiramento applicato a un muscolo determina la contrazione dello stesso. Tale riflesso è essenziale per il mantenimento del tono muscolare e l'ortostatismo (attraverso l'innervazione dei muscoli posturali del collo, del dorso e degli arti inferiori). Dal punto di vista anatomico, è il più semplice dei riflessi, essendo mediato solamente da un neurone afferente e da un neurone efferente, e pertanto è noto anche come riflesso da stiramento monosinaptico o riflesso miotatico. La componente afferente origina dai recettori di stiramento associati alle fibre muscolari intrafusali localizzate all'interno dei fusi neuromuscolari. Le terminazioni anulospirali (primarie) di queste cellule recettoriali danno origine a fibre afferenti primarie che entrano nel midollo spinale, ove prendono contatto sinaptico diretto con i motoneuroni α che innervano il medesimo muscolo (Fig. 12.18). I motoneuroni α dei muscoli antagonisti vengono simultaneamente inibiti da connessioni collaterali inibitorie da parte di interneuroni (innervazione reciproca).

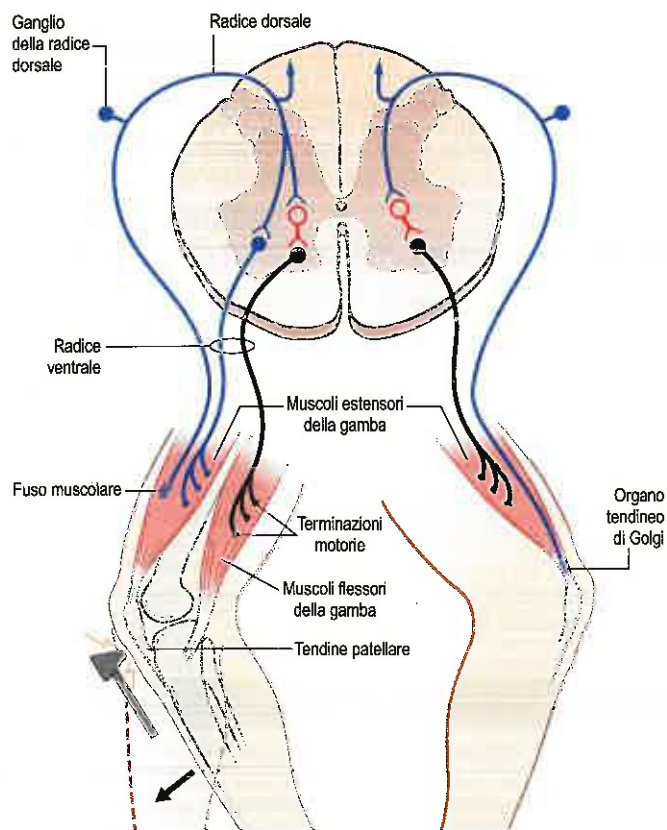


Fig. 12.18 Percorso del riflesso del tendine patellare e inibizione reciproca (a sinistra) e autogena (a destra). Gli interneuroni glicinerigici inibitori sono rappresentati dai corpi cellulari aperti rossi. (Da Haines D, *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*, 4th Edition, 2013, Saunders, Elsevier, con autorizzazione.)

Riflesso gamma

Così come i motoneuroni α innervano le fibre muscolari extrafusali, le fibre muscolari intrafusali vengono innervate da motoneuroni γ . L'attivazione dei motoneuroni γ aumenta la sensibilità allo stiramento delle fibre intrafusali, ragione per cui eventuali modificazioni nell'attività γ producono profondi effetti sul riflesso da stiramento e sul tono muscolare. Come i motoneuroni α , i motoneuroni γ sono influenzati dai fasci discendenti che originano nel tronco encefalico e nella corteccia cerebrale. Nelle patologie che coinvolgono il sistema nervoso centrale e il sistema nervoso periferico si rilevano comunemente dei cambiamenti nel tono muscolare e nei riflessi da stiramento.

Riflesso flessorio e riflesso estensorio crociato

Stimoli dolorosi applicati agli arti determinano un allontanamento flessorio mediato da un riflesso polisinfaptico (Fig. 12.19), nel quale i neuroni afferenti ed efferenti sono collegati da interneuroni. L'attivazione dei nocicettori va dunque a causare indirettamente l'attivazione dei motoneuroni per i muscoli flessori dell'arto. Poiché dalle fibre che nascono dai nocicettori si dipartono numerosi collaterali che si portano ai neuromeri spinali adiacenti, la flessione riflessa dell'arto si verifica a vari livelli articolari, a seconda dell'intensità dello stimolo. Le connessioni che decussano nel lato opposto del midollo spinale attivano i motoneuroni α che innervano i corrispondenti muscoli estensori e producono un riflesso estensorio crociato (Fig. 12.20). In linea di massima, quasi tutti gli stimoli cutanei hanno la potenzialità

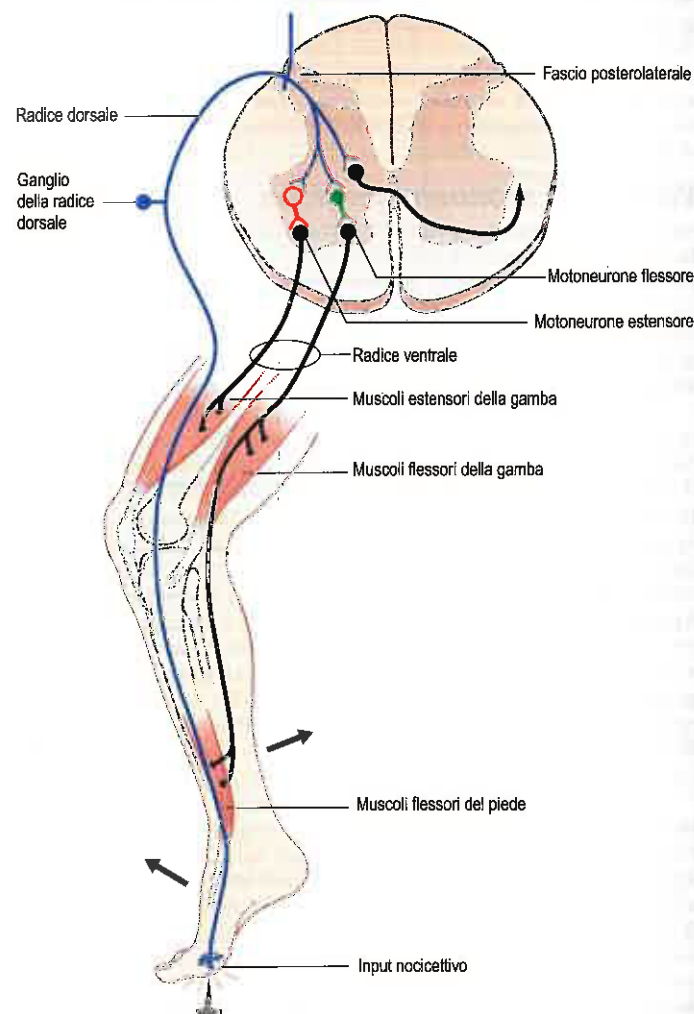
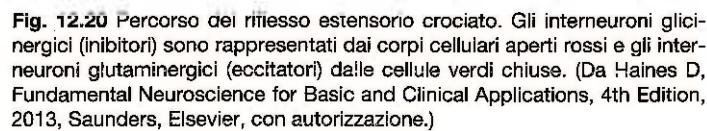


Fig. 12.19 Percorso del riflesso flessorio. L'interneurone glicinerigico inibitorio è rappresentato dalla cellula aperta rossa e l'interneurone glutamatergico eccitatorio dalla cellula chiusa verde. Oltre a essere coinvolto nei riflessi, questo input nocicettivo è anche trasmesso ai livelli superiori del neurasse tramite il sistema anterolaterale (fibra nera ascendente). (Da Haines D, *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*, 4th Edition, 2013, Saunders, Elsevier, con autorizzazione.)



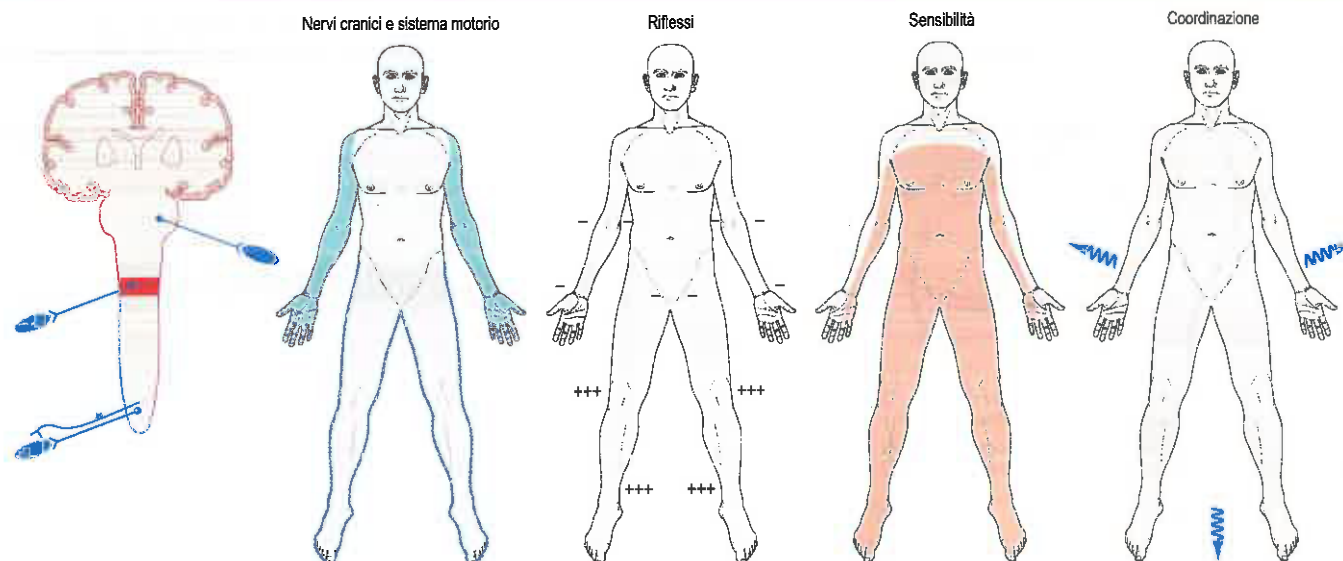
LESIONI DEL MIDOLLO SPINALE

Una lesione del midollo spinale cervicale inferiore, ad esempio, danneggia il contributo segmentale sensitivo-motorio alle radici nervose del plesso brachiale, causando deficit sensitivo, debolezza e facile esauribilità muscolare nonché perdita dei riflessi tendinei degli arti superiori. L'interruzione delle vie sensitive ascendenti delle colonne dorsali e laterali del midollo spinale cervicale porta alla perdita della sensibilità termodolorifica (fasci spinotalamici laterali), del tatto e della propiocezione (colonne posteriori) al di sotto del "livello sensitivo" corrispondente al rispettivo neuromero del midollo spinale. Il danneggiamento dei fasci discendenti corticospinali nei cordoni laterali del midollo produce paraparesi spastica, ossia un aumento del tono muscolare, debolezza, cioè, del tipo del motoneurone superiore (debolezza degli estensori più che dei flessori negli arti superiori; debolezza dei flessori più che degli estensori negli arti inferiori), iperreflessia tendinea e anormalità nei riflessi superficiali, ad esempio risposta plantare in estensione e assenza di riflessi addominali). Le vie discendenti alla vescica risultano interrotte, con conseguente "vescica neurologica".

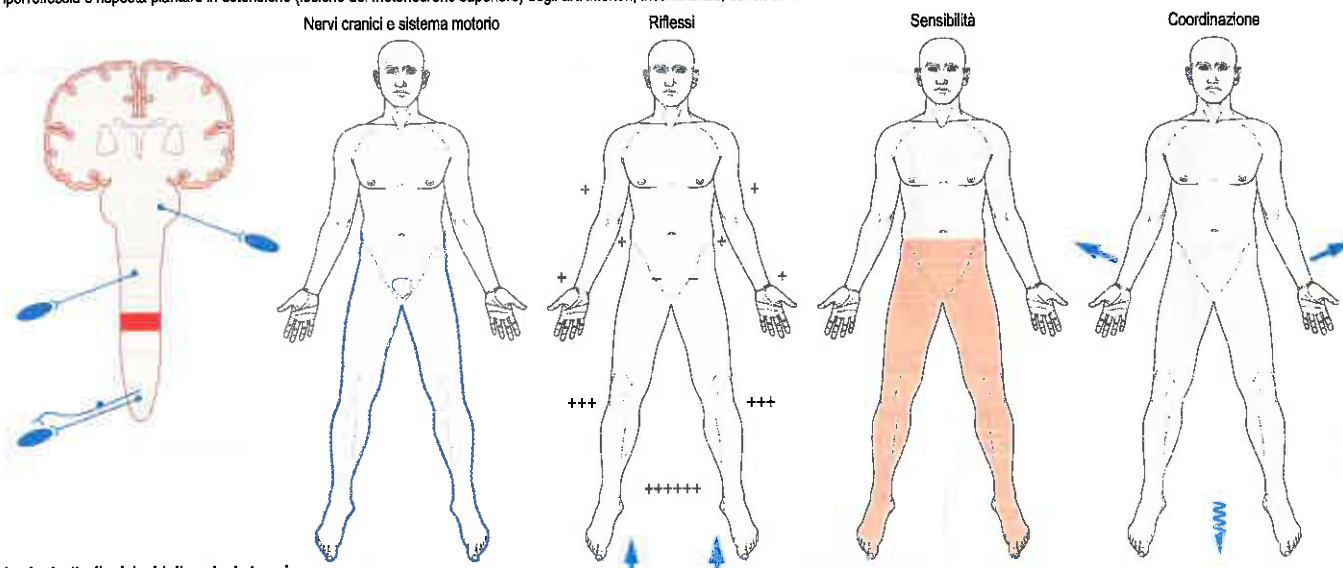
Gli stessi principi trovano applicazione nelle lesioni a carico di altri livelli del midollo spinale e sono illustrati nella Figura 12.21.



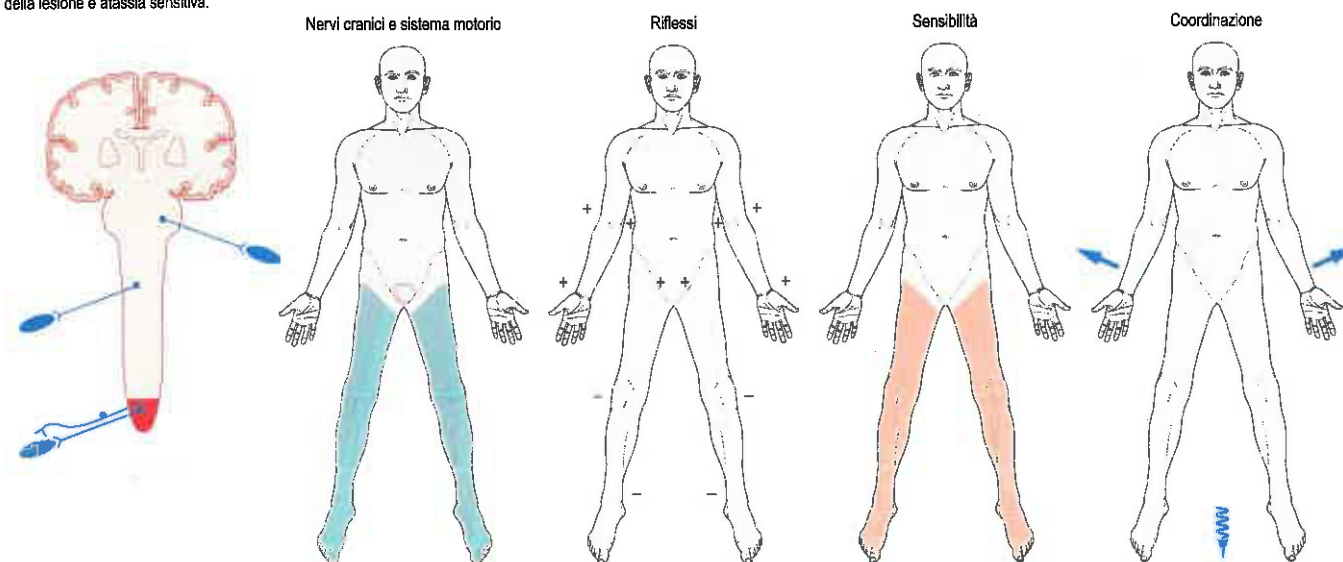
273


Lesioni a livello della parte inferiore del midollo cervicale inferiore

Una lesione del midollo cervicale inferiore causa debolezza, atrofia e fascicolazione muscolari, e arreflessia degli arti superiori (lesione del motoneurone inferiore). Inoltre si osservano paraparesi spastica, iperreflessia e risposta plantare in estensione (lesione del motoneurone superiore) degli arti inferiori, incontinenza, deficit sensitivo al di sotto del livello della lesione e atassia sensitiva.


Lesioni a livello del midollo spinale toracico

Una lesione del midollo spinale toracico causa paraparesi spastica, iperreflessia, risposta plantare in estensione (lesione del motoneurone superiore), incontinenza, deficit sensitivo al di sotto del livello della lesione e atassia sensitiva.


Lesione del midollo spinale lombare

Una lesione del midollo spinale lombare causa debolezza, atrofia e fascicolazione muscolari, arreflessia degli arti inferiori (lesione del motoneurone inferiore), incontinenza, deficit sensitivo al di sotto del livello della lesione e atassia sensitiva.

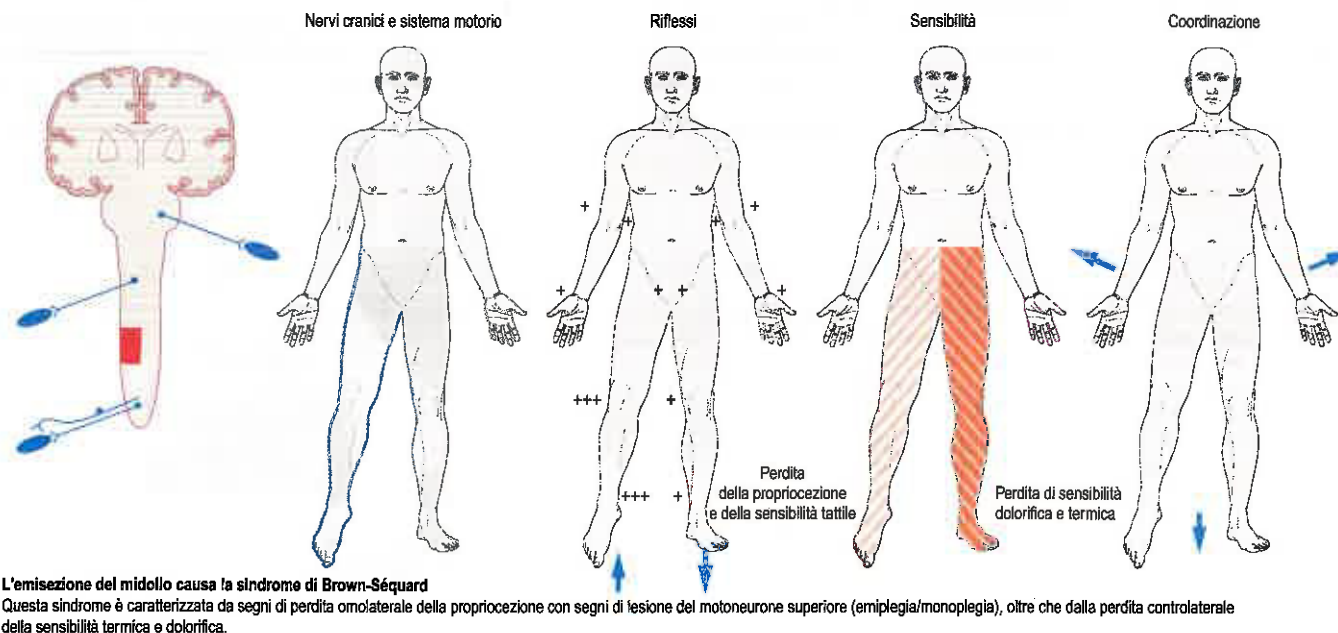


Fig. 12.21 Seguilo Lesioni del midollo spinale. (Da Crossman AR, Neary D 2010 *Neuroanatomy*, 4th edn. Edinburgh: Churchill Livingstone, con autorizzazione.)

Il decorso temporale della patologia del midollo spinale è molto importante per stabilire la causa più probabile, poiché il tasso di evoluzione di un disturbo varia a seconda dell'eziologia. I disturbi a improvvisa o rapida insorgenza sono generalmente causati da un trauma o da un incidente vascolare (ossia ictus). Quando una condizione si sviluppa nell'arco di più giorni è spesso dovuta a una patologia infiammatoria quale la sclerosi multipla. Le lesioni neoplastiche, come il meningioma del midollo spinale, spesso progrediscono nel corso di mesi. I problemi degenerativi in genere progrediscono nel corso di mesi (come la sclerosi laterale amiotrofica o la malattia del motoneurone) o addirittura anni (ad es. paraparesi spastica ereditaria).

Una buona conoscenza dell'anatomia del midollo spinale è fondamentale per formulare la diagnosi corretta.

Bibliografia

Boyd IA, Gladden MH 1985 *The Muscle Spindle*. London: Macmillan.
A detailed classic review of the structure and function of muscle spindles.

Denk F, McMahon SB, Tracey I 2014 Pain vulnerability: a neurobiological perspective. *Nat Neurosci* 17:192–200.

A discussion of the potential mechanisms that have been proposed as underlying vulnerability and resilience towards developing chronic pain.

Guyton A, Hall J 2006 Cortical and brain stem control of motor function. In: Guyton A, Hall J (eds) *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: Elsevier, Saunders, pp. 685–97.

A review of what is currently understood to be the function of the descending motor pathways, including the vestibulospinal and reticulospinal tracts.

Melzack R, Wall PD 1965 Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150:371–9.

The original description of the gate theory of pain.

Nathan PW, Smith M, Deacon P 1996 Vestibulospinal, reticulospinal and descending propriospinal nerve fibres in man. *Brain* 119:1809–33.

An analysis of the vestibulospinal, reticulospinal and propriospinal pathways in humans, illustrating that these pathways are scattered throughout the ventral and lateral columns rather than forming discrete tracts.

Rexed B 1952 The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. *J Comp Neurol* 96:415–95.

The original description of what is now known as Rexed's lamina.

Todd A, Koerber R 2013 Neuroanatomical substrates of spinal nociception. In: McMahon S, Koltzenburg M, Tracey I et al (eds) *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. Philadelphia: Elsevier, Saunders, pp. 77–93.

A review of the structure and function of the dorsal horn, with particular emphasis on its role in the modulation of pain.

Il tronco encefalico è costituito dal bulbo (o midollo allungato), dal ponte e dal mesencefalo. È situato nella fossa cranica posteriore e la sua superficie ventrale poggia sul clivo dell'osso occipitale. Si compone di numerosi corpi neuronali intrinseci con i rispettivi processi e alcuni suoi nuclei sono omologhi dei corrispondenti nuclei spinali. Nel tronco encefalico si trovano inoltre i nuclei dei nervi cranici, che provvedono all'innervazione sensitiva, motoria e autonoma della testa e del collo. Altre fibre autonome (visceromotrici) che originano dal tronco si distribuiscono più diffusamente nel torace e nell'addome tramite i rami del nervo vago. Nel tronco encefalico è inoltre presente una rete neuronale complessa e in parte male definita, chiamata formazione reticolare (Haines 2013, Olszewski e Baxter 1954), che si estende per tutta la sua lunghezza e si continua caudalmente con la formazione reticolare del midollo spinale. Alcuni nuclei reticolari sono detti "centri vitali" in quanto regolano la funzione cardiorespiratoria; altre regioni della formazione reticolare sono essenziali per l'attivazione della corteccia cerebrale e per il mantenimento della coscienza; altre ancora sono implicate nel controllo del tono muscolare, della postura e dei riflessi. Il tronco encefalico rappresenta il sito di origine e di arrivo di numerose vie ascendenti e discendenti, mentre funge da stazione di passaggio per molte altre. Il sistema anterolaterale (lemnisco spinale), il lemnisco mediale e il fascio trigeminotalamico percorrono il tronco encefalico per raggiungere il talamo; le principali proiezioni corticospinali discendenti lo attraversano e le proiezioni corticonucleari terminano in esso.

Le lesioni del tronco encefalico sono spesso devastanti e potenzialmente fatali (Posner et al. 2007). Questa regione, infatti, è strutturalmente e funzionalmente compatta e lesioni anche di minima entità possono distruggere i centri vitali (cardiaci e respiratori), interrompere i collegamenti tra le aree motorie proencefaliche, il tronco encefalico e i motoneuroni del midollo spinale; oppure interrompere i collegamenti tra le vie sensitive afferenti e i centri superiori responsabili del mantenimento della coscienza, della percezione e delle funzioni cognitive. La completa distruzione dei centri cardiorespiratori bulbari causa un arresto cardiorespiratorio irreversibile. Clinicamente, ciò fa parte di un evento complesso definito "morte cerebrale", una condizione che implica la cessazione del funzionamento del tronco encefalico e che richiede una diagnosi accurata poiché può essere presente in pazienti tenuti in vita artificialmente, nei quali le funzioni vitali possono essere supportate indefinitamente con l'ausilio di macchine che assistono la funzione cardiorespiratoria.

TRONCO ENCEFALICO IN UN CONTESTO CLINICO

L'avvento della tomografia computerizzata (TC) e della risonanza magnetica (RM) ha rivoluzionato la medicina clinica e cambiato per sempre il modo in cui viene esaminato il tronco encefalico nel contesto formativo, soprattutto quando l'obiettivo consiste nell'insegnare i concetti di neuroanatomia nella maniera più affine a come tali concetti sono considerati e applicati in ambito clinico.

L'insegnamento della neurobiologia del tronco encefalico con un approccio tradizionale è basato sull'orientamento anatomico, pertanto, nelle immagini il termine dorsale/posteriore è sostituito da "sopra" e il termine ventrale/anteriore da "sotto" (Figg. 13.1 e 13.2). La localizzazione delle strutture interne e la disposizione delle mappe somatotopiche seguono di conseguenza. L'apprendimento della neuroanatomia con questo orientamento risulta corretto, ma non rappresenta l'approccio più adatto in ambito clinico. Inoltre, l'osservazione del tronco encefalico dal punto di vista anatomico non è caratterizzata da alcuno standard di lateralità, in quanto la destra dell'osservatore potrebbe rappresentare sia il lato destro sia il lato sinistro. Queste incongruenze vengono meno quando il tronco encefalico viene insegnato con un orientamento clinico: la forma dell'immagine (sezione colorata o disegno tratteggiato) corrisponde a quella della relativa RM o TC (si vedano Figg. 13.1 e

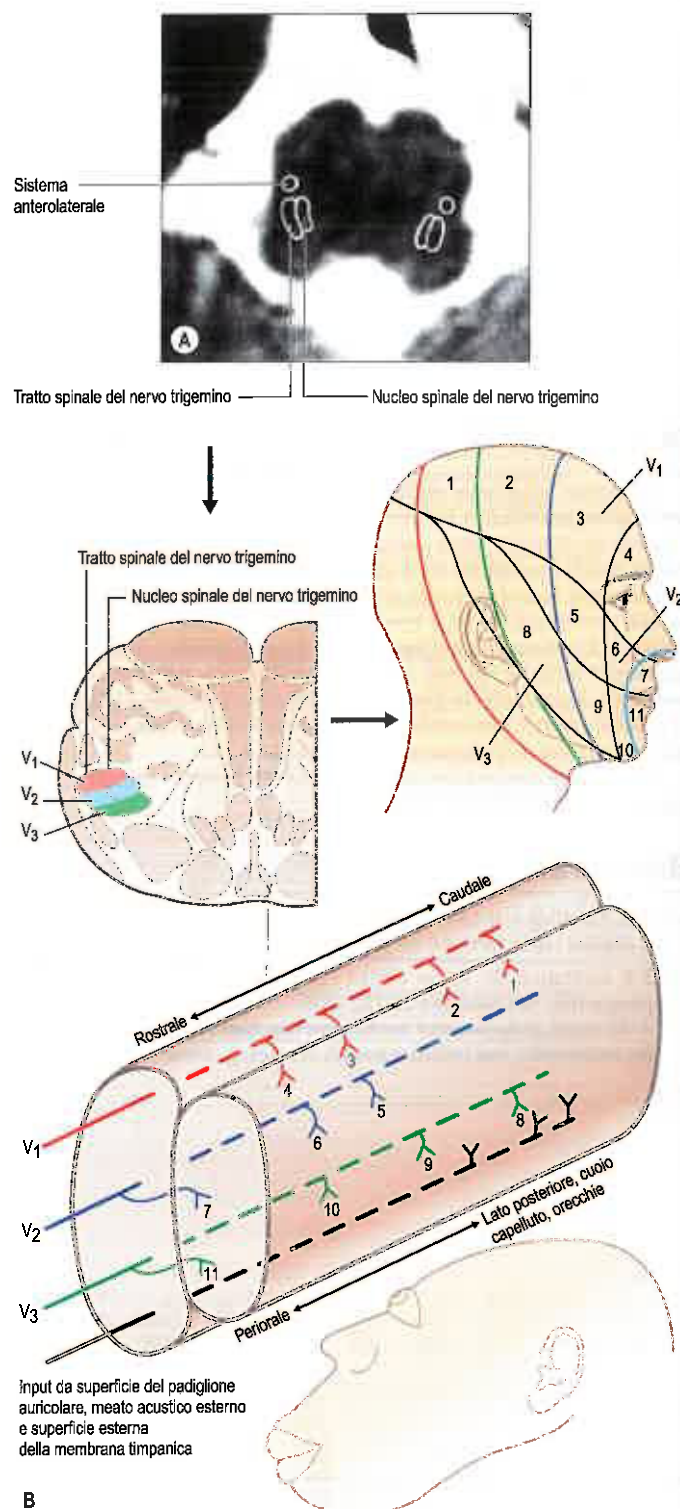


Fig. 13.1 Organizzazione somatotopica del tratto spinale del trigemino della sua terminazione nel nucleo spinale, principalmente la *pars caudalis*, in orientamento clinico. La disposizione dorsoventrale del tratto e la distribuzione rostrocaudale delle sue terminazioni nel nucleo sono correlate con i dermatomeri facciali. (Da Haines D, *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*, 4th Edition, 2013, Saunders, Elsevier.)

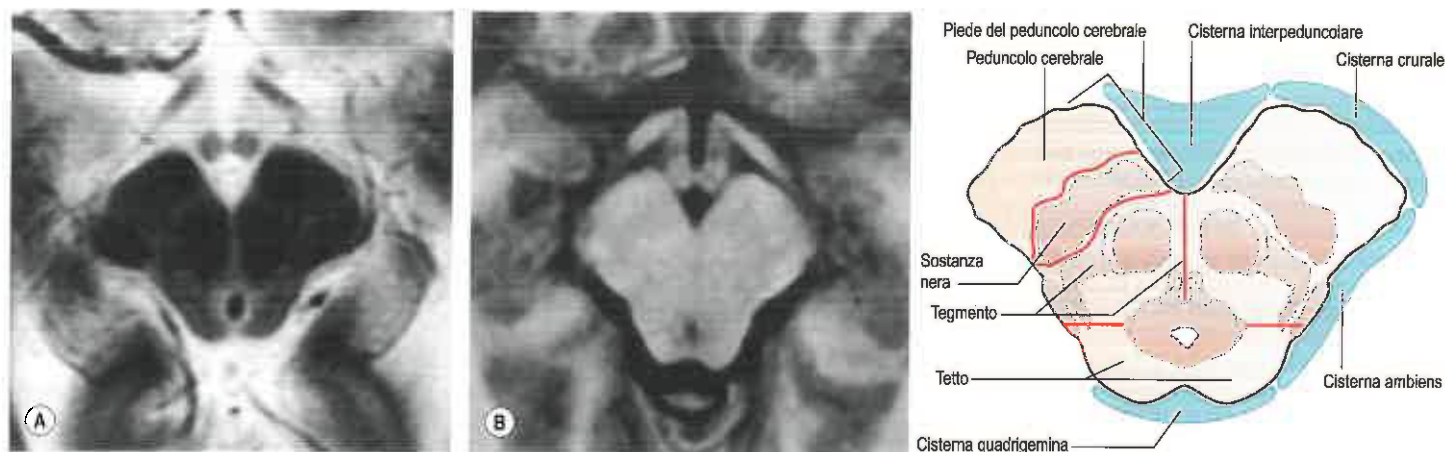


Fig. 13.2 Rapporto topografico delle regioni del mesencefalo e le cisterne adiacenti, confrontabili con immagini RM T2-pesate in (A) e T1-pesate in (B). (Da Haines D, *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*, 4th Edition, 2013, Saunders, Elsevier.)

13.2); l'orientamento di tutte le immagini, indipendentemente dalla loro origine (sezione colorata, disegno, TC, RM), è lo stesso, vale a dire che la destra dell'osservatore corrisponde al lato di sinistra del paziente e la sinistra dell'osservatore corrisponde al lato di destra del paziente; pertanto, il concetto di lateralità, di importanza cruciale nella diagnosi, risulta ancora più importante per lo studente. Se studiati con un orientamento clinico, le vie e i tratti organizzati somatotopicamente corrispondono esattamente a quelli del paziente (si veda Fig. 13.1). Nel presente capitolo sono illustrati alcuni esempi volti a sottolineare il valore intrinseco della contestualizzazione dei concetti di neuroanatomia nella realtà clinica.

VISIONE D'INSIEME DEI NERVI CRANICI E DEI NUCLEI DEI NERVI CRANICI

I nervi cranici sono le "vie" attraverso le quali il cervello riceve informazioni dirette dalle strutture situate principalmente – ma non esclusivamente – nella testa e nel collo, e ne controlla le funzioni. Tutte le dodici paia di nervi cranici, tranne tre (nervi olfattivo, ottico e accessorio), originano dal tronco encefalico.

I nervi cranici sono classificati e numerati (con numeri romani) in senso cranio-caudale, secondo l'ordine con cui emergono dall'encefalo (Haines 2015) (si veda Tabella 8.1). Il nervo olfattivo (I) origina dall'epitelio olfattivo nella cavità nasale e termina direttamente nelle aree corticali e sottocorticali dei lobi frontale e temporale; essendo strettamente connesso al sistema limbico dal punto di vista funzionale, sarà descritto in tale contesto. Gli assoni del nervo ottico (II) decorrono nel chiasma ottico, dove gli assoni posti medialmente si decussano; quindi emergono tutti come tratto ottico, che termina nel nucleo genicolato laterale del talamo (le vie visive sono trattate nel Capitolo 34). I nervi oculomotore (III) e trocleare (IV) sono inseriti ed emergono dal mesencefalo. Il nervo trigemino (V) emerge dal ponte, medialmente al peduncolo cerebellare medio. I nervi abducente (VI), faciale (VII) e vestibolococleare (VIII) emergono dal tronco encefalico in prossimità o a livello della giunzione pontobulbare. I nervi glossofaringeo (IX), vago (X) e ipoglosso (XII) emergono tutti dal midollo allungato. Il nervo accessorio (XI) origina dai livelli cervicali C1-C5/C6, entra nel cranio attraverso il forame magno e poi fuoriesce attraverso il forame giugulare, insieme ai nervi glossofaringeo e vago.

I nervi cranici III-X e XII sono associati con specifici nuclei del tronco encefalico, detti nell'insieme nuclei dei nervi cranici (Fig. 13.3), ognuno dei quali dà origine alle fibre efferenti o rappresenta la stazione di arrivo delle fibre afferenti che decorrono nel relativo nervo cranico o delle fibre discendenti corticali. Si ritiene che questi nuclei costituiscano sei colonne cellulari longitudinali discontinue, corrispondenti alle colonne identificabili nell'embrione (si veda Fig. 8.1), di cui tre sono funzionalmente "sensitive" e tre "motorie".

Il nucleo sensitivo del nervo trigemino, che si estende per tutto il tronco encefalico fino nel midollo spinale cervicale, è una colonna cellulare che riceve le fibre afferenti deputate a veicolare la sensibilità so-

matica generale e che decorrono nel nervo trigemino (Haines 2013, Haines 2015, Olszewski 1950). Le fibre afferenti deputate al trasporto della sensibilità viscerale generale, veicolate dai nervi faciale, glossofaringeo e vago, terminano nel nucleo del tratto solitario nel bulbo. Le colonne che ricevono le fibre afferenti che trasportano la sensibilità somatica speciale corrispondono ai nuclei vestibolari e cocleari, situati sotto l'area vestibolare del pavimento del quarto ventricolo.

La colonna che dà origine alle efferenti somatiche generali comprende quattro nuclei paramediani, che danno origine a fibre somatomotrici trasportate dai nervi omonimi: ovvero, dall'alto in basso i nuclei dei nervi oculomotore, trocleare e abducente, che innervano i muscoli estrinseci dell'occhio, e il nucleo dell'ipoglosso, che innerva tutti i muscoli della lingua tranne uno. La colonna che dà origine alle fibre efferenti viscerali generali, o parasimpatica, comprende il nucleo mesencefalico preganglionico di Edinger-Westphal, i nuclei salivatori pontini e il nucleo bulbare del vago. La colonna che dà origine alle fibre efferenti viscerali speciali, innervanti i muscoli derivati dagli archi branchiali, comprende il nucleo motore del trigemino, il nucleo del nervo faciale e il nucleo ambigu.

BULBO (O MIDOLLO ALLUNGATO)

CARATTERISTICHE ESTERNE E RAPPORTI ANATOMICI

Il bulbo si estende dall'emergenza del primo paio di nervi spinali cervicali fino al margine inferiore del ponte (Haines 2013). È lungo circa 3 cm e ha un diametro massimo di 2 cm. La superficie anteriore è separata dalla parte basale dell'osso occipitale e dall'apice del dente dell'epistrofeo per mezzo delle meningi e dei legamenti occipitoassiali tesi tra osso occipitale ed epistrofeo. In basso, la superficie posteriore del bulbo è adiacente alla cisterna magna, una cisterna subaracnoidea compresa tra gli emisferi cerebellari.

Le superfici ventrale e dorsale del bulbo (Figg. 13.4 e 13.5) sono percorse rispettivamente da una fessura e da un solco longitudinali mediani, che si continuano con i loro omologhi midollari. La fessura mediana anteriore è interrotta in basso dai fascicoli della decussazione motoria (decussazione delle piramidi), che si incrociano obliquamente, mentre in alto termina in corrispondenza del margine inferiore del ponte con una piccola depressione, il foro cieco. Subito lateralmente alla fessura mediana anteriore si trova un grosso rilievo allungato, la piramide, che contiene gli assoni corticospinali discendenti. Il margine laterale della piramide è delimitato dal solco anterolaterale poco profondo dal quale emergono, allineate con le radici anteriori dei nervi spinali, le radicole che costituiscono il nervo ipoglosso. Il nervo abducente emerge in corrispondenza dell'estremità caudale del ponte, generalmente in linea con le radicole del nervo ipoglosso. Caudalmente, la maggior parte delle fibre della piramide si approfonda, si decussa ed entra nel cordone laterale del midollo spinale. Lateralmente alla piramide e al solco anterolaterale si trova un rilievo ovale, l'oliva (si veda Fig. 13.4), che contiene il complesso nucleare olivare inferiore. Il solco

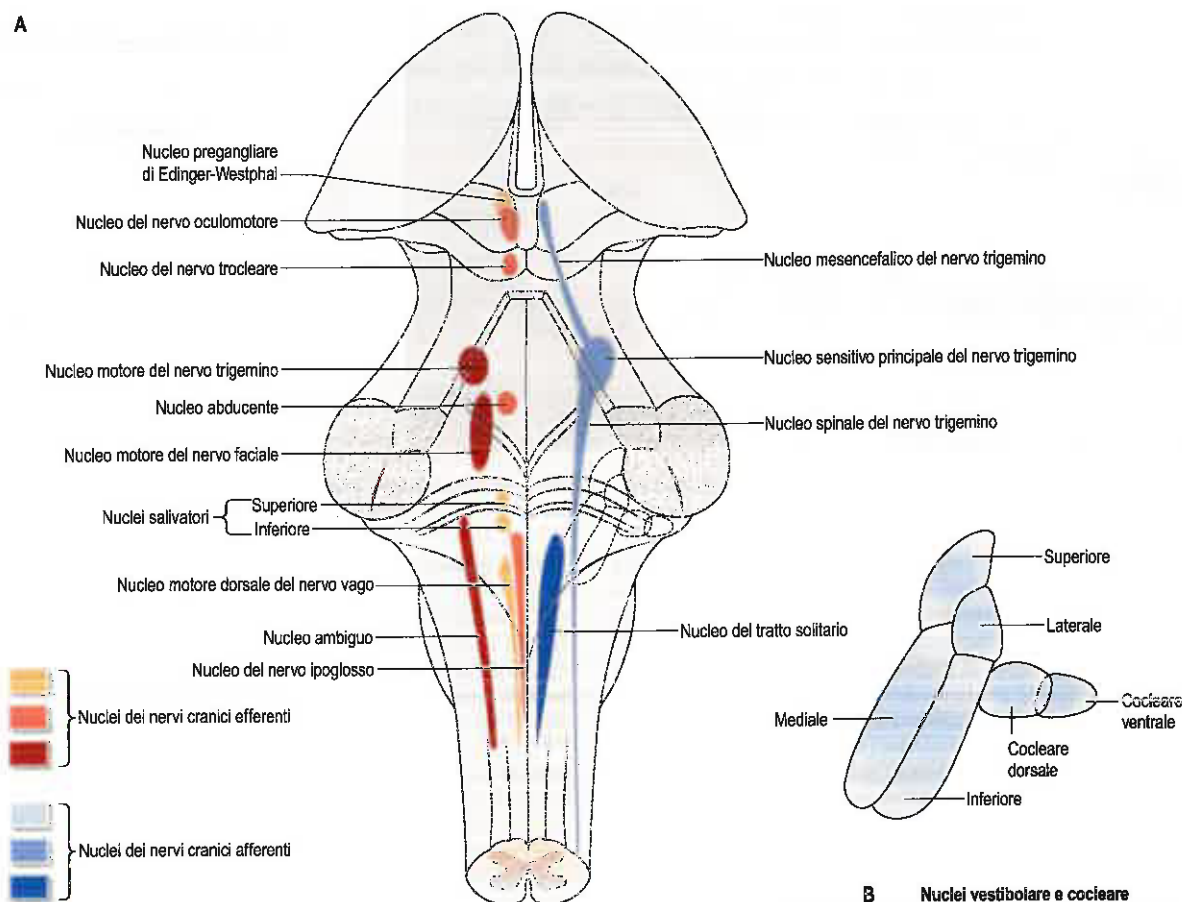


Fig. 13.3 A. Nuclei dei nervi cranici. Le componenti dei nuclei vestibolari sono indicate da linee tratteggiate. **B.** Le componenti dei nuclei vestibolare e cocleare sono mostrate più dettagliatamente.

posterolaterale si trova lateralmente all'oliva; i nervi glossofaringeo e vago si uniscono al tronco encefalico lungo la linea di questo solco, allineati con le radici posteriori dei nervi spinali.

Il canale centrale del midollo spinale si estende fino alla metà caudale del bulbo, spostandosi progressivamente all'indietro, fino ad aprirsi nel lume del quarto ventricolo a livello dell'obex. Nel bulbo si distinguono pertanto una parte chiusa, percorsa dal canale centrale, e una parte aperta, contenente la metà inferiore del quarto ventricolo (si veda Fig. 13.5).

Un solco intermedio-posteriore, poco profondo, presente solo nella parte chiusa del bulbo, affianca da ambo i lati il solco mediano posteriore, continuandosi in basso con il corrispondente solco del midollo cervicale, e delimita le colonne dorsali (posteriori) (fascicoli gracile e cuneato). I due fascicoli ascendenti sono paralleli, ma nella parte inferiore del bulbo divergono lievemente per terminare ciascuno in un rilievo allungato, il tubercolo gracile e il tubercolo cuneato, determinati rispettivamente dai sottostanti nuclei gracile e cuneato (si veda Fig. 13.5; Figg. 13.6 e 13.7). La maggior parte delle fibre dei suddetti fascicoli termina contraendo sinapsi nei rispettivi nuclei, che proiettano al talamo contralaterale, il quale a sua volta proietta alla corteccia somestesica primaria (si veda Fig. 12.10). Il corpo restiforme è situato dorso-lateralmente nel bulbo e forma un rilievo arrotondato compreso tra l'estremità inferiore del quarto ventricolo e le radici dei nervi glossofaringeo e vago su ciascun lato. Contiene un'ampia varietà di fibre (fasci spinocerebellare dorsale, cuneocerebellare, olivocerebellare, reticulocerebellare e altre fibre afferenti cerebellari) (si veda Fig. 13.9). I corpi restiformi dei due lati divergono e si piegano per entrare negli emisferi cerebellari come componente principale dei peduncoli cerebellari inferiori, dove sono incrociati dalle strie midollari, che decorrono in senso mediolaterale nel pavimento ventricolare (si veda Fig. 13.5). In genere, ogni peduncolo cerebellare inferiore contiene anche un piccolo contributo dal corpo juxtarestiforme (assoni lunghi delle cellule di Purkinje e fibre efferenti originate dal nucleo del fastigio che attraversano i nuclei vestibolari; si veda Fig. 13.12). I peduncoli cerebellari contribuiscono a

formare i margini anterosuperiori dei recessi laterali del quarto ventricolo, che sono in comunicazione con lo spazio subaracnoideo tramite gli orifizi ventricolari laterali (fori di Luschka). Un'estroflessione del plesso corioideo, derivato da quello del quarto ventricolo, sporge dai fori su entrambi i lati.

ORGANIZZAZIONE INTERNA

Sezione trasversale del bulbo a livello della decussazione delle piramidi

Una sezione trasversale della parte inferiore del bulbo (si veda Fig. 13.6) comprende i cordoni posteriori, i cordoni laterali e i cordoni anteriori, che sono in continuità con i loro omologhi midollari. I cordoni anteriori sono separati dalla sostanza grigia centrale per mezzo del fascio corticospinale, che incrocia la linea mediana in corrispondenza della decussazione delle piramidi per portarsi nel cordone laterale del midollo spinale controlaterale (si veda Fig. 13.6). La decussazione delle piramidi sposta indietro la sostanza grigia centrale e il canale centrale (Haines 2015), interrompendo la continuità tra la colonna grigia anteriore e la sostanza grigia centrale, che è mantenuta lungo tutto il midollo spinale. La colonna grigia anteriore è suddivisa nel nucleo soprastipale (in continuità con il nucleo dell'ipoglosso), da cui provengono le fibre efferenti del primo nervo cervicale, e nel nucleo del nervo accessorio, che è in linea rostralmente con il nucleo ambiguo.

Anche la colonna grigia dorsale si modifica a questo livello per la presenza del nucleo gracile nella porzione ventrale del fascicolo gracile. Il nucleo gracile origina caudalmente al nucleo cuneato, anch'esso compreso nello spessore del fascicolo cuneato, in prossimità della superficie anteriore.

Davanti e lateralmente alle colonne posteriori si trovano il nucleo spinale e il tratto spinale del trigemino, in continuità con la sostanza gelatinosa e con il tratto di Lissauer del midollo spinale.

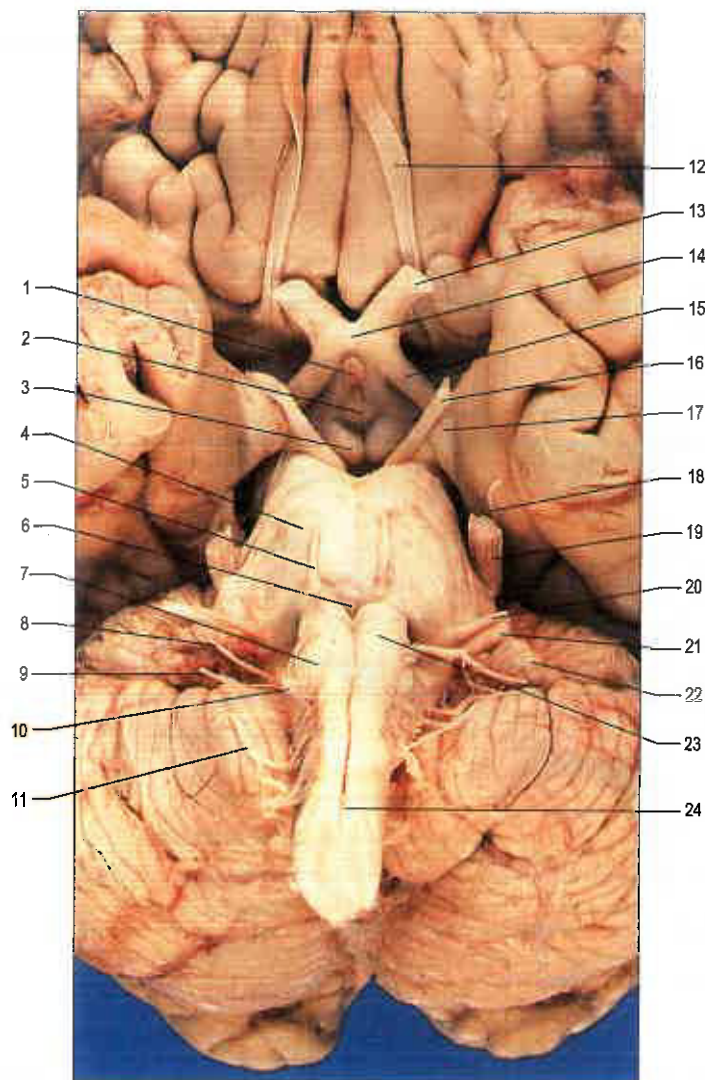


Fig. 13.4 Superficie ventrale del tronco encefalico. Legenda: 1, infundibolo; 2, *tuber cinereum*; 3, corpo mammillare; 4, parte basilare del ponte; 5, nervo abducente; 6, foro cieco; 7, oliva; 8, nervo glossofaringeo; 9, nervo vago; 10, radici del nervo ipoglosso; 11, nervo accessorio; 12, tratto olfattivo; 13, nervo ottico; 14, chiasma ottico; 15, tratto ottico; 16, nervo oculomotore; 17, *uncus*; 18, nervo trocleare; 19, nervo trigemino; 20, nervo faciale; 21, nervo vestibolococleare; 22, flocculo; 23, piramide; 24, decussazione motoria (decussazione delle piramidi).

Sezione trasversale del bulbo a livello della decussazione sensitiva della colonna posteriore – Sistema del lemnisco mediale

La sostanza bianca bulbare si riorganizza al di sopra della decussazione delle piramidi (si veda Fig. 13.7), le quali formano due voluminosi fasci che sporgono sulla superficie anteriore del bulbo, ai lati della fessura mediana e che contengono i fasci corticospinali originati omolateralmente.

Il nucleo gracile è più esteso sulla superficie dorsale del bulbo e le fibre del fascicolo omonimo si assottigliano lungo i suoi versanti. Anche il nucleo cuneato è ben sviluppato. A questo livello, entrambi i nuclei si trovano ancora in continuità con la sostanza grigia centrale, ma più in alto se ne separano. Le fibre afferenti primarie dei fascicoli gracile e cuneato fanno sinapsi sui rispettivi nuclei (Millar e Basbaum 1975). Gli assoni di secondo ordine emergono dai nuclei come fibre arcuate interne, che dapprima descrivono una curva in avanti e in fuori circondando la sostanza grigia centrale, per portarsi anteromedialmente tra la sostanza grigia centrale e il tratto spinale del nervo trigemino, quindi incrociano la linea mediana, come decussazione sensitiva, e costituiscono il lemnisco mediale che sale verso il talamo (Haines 2012). La

decussazione delle fibre arcuate interne ha luogo dietro le piramidi e davanti alla sostanza grigia centrale, che di conseguenza viene spostata ancora più indietro rispetto alla sezione precedente.

Il lemnisco (dal latino, "nastro") mediale, formatosi dopo la decussazione sensitiva, è un fascio ascendente appiattito, situato in prossimità del rafe mediano, compreso tra il fascio piramidale, anteriormente, e il fascicolo longitudinale mediale e il fascio tectospinale, posteriormente. Nell'incrociare la linea mediana, le fibre arcuate interne si ridistribuiscono, cosicché quelle derivate dal nucleo gracile vengono a trovarsi davanti a quelle del nucleo cuneato; le fibre si riarrangiano ulteriormente al di sopra della decussazione, in modo tale che le fibre del fascicolo gracile migrino lateralmente e quelle del fascicolo cuneato medialmente. Ai livelli pontini, il lemnisco mediale assume un'organizzazione somatotopica, con i segmenti spinali C1-S4 rappresentati sequenzialmente in direzione mediolaterale (Nieuwenhuys et al. 2008).

Il nucleo spinale del nervo trigemino è separato dalla sostanza grigia centrale per mezzo delle fibre arcuate interne e dalla superficie laterale del bulbo per mezzo del tratto spinale del nervo trigemino e da alcune fibre del fascio spinocerebellare posteriore (dorsale), che piega all'indietro per entrare nel corpo restiforme e nel peduncolo cerebellare inferiore più in alto.

Sezione trasversale del bulbo a livello dell'estremità caudale del quarto ventricolo

Una sezione trasversale dell'estremità caudale del quarto ventricolo (Fig. 13.8) mostra alcune formazioni nuove, oltre alla maggior parte di quelle già descritte a livello inferiore. L'area complessiva della sostanza grigia è aumentata per la presenza del voluminoso complesso nucleare olivare inferiore e dei nuclei dei nervi vestibolococleare, glossofaringeo e vago.

L'oliva, o eminenza olivare, un rilievo liscio e ovale, è compresa tra il solco anterolaterale e il solco posterolaterale del bulbo. È costituita dal sottostante complesso olivare inferiore e si trova di lato alla piramide, dalla quale è separata per mezzo del solco anterolaterale e delle fibre emergenti del nervo ipoglosso. Le radici del nervo faciale emergono tra la sua estremità superiore e il margine inferiore del ponte, a livello del solco bulbopontino, nell'angolo pontocerebellare. I nuclei arcuati sono nastri discontinui e ricurvi situati sulle piramidi e considerati nuclei pontini dislocati; da essi derivano le fibre arcuatocerebellari e le strie midollari. Questi nuclei proiettano principalmente al cervelletto controlaterale attraverso il peduncolo cerebellare inferiore (Fig. 13.9).

Il complesso olivare inferiore (nuclei accessorio dorsale, accessorio mediale e principale) è una massa di sostanza grigia irregolarmente dentellata con un ilo diretto medialmente, attraverso il quale numerose fibre entrano ed escono dal nucleo (Nieuwenhuys et al. 2008). È connesso prevalentemente con il cervelletto e verrà descritto in maniera più esaustiva nel Capitolo 14.

La sostanza grigia centrale, che a questo livello costituisce il pavimento del quarto ventricolo, contiene (nell'ordine, dal più mediale al più laterale) il nucleo dell'ipoglosso, il nucleo motore dorsale del vago, il nucleo del tratto solitario e le estremità inferiori dei nuclei vestibolari inferiore e mediale.

Il tratto e il nucleo solitario si estendono per tutto il bulbo. Il tratto è costituito da fibre afferenti viscerali generali del nervo vago e del nervo glossofaringeo. Il nucleo e le sue connessioni centrali, insieme alla formazione reticolare, partecipano al controllo riflesso delle funzioni cardiovascolare, respiratoria e cardiaca (Ciriello 1983). La porzione rostrale del nucleo del tratto solitario (nucleo gustativo) riceve le fibre gustative dei nervi cranici VII, IX e X. Questi stessi nervi cranici inviano sensazioni viscerali generali alla porzione caudale del nucleo del tratto solitario (nucleo cardiorespiratorio).

Il fascicolo longitudinale mediale è un piccolo fascio compatto e paramediano che decorre davanti al nucleo dell'ipoglosso che contiene fasci di fibre, tra cui quelle del fascio vestibolospinale mediale; a questo livello, nel bulbo, viene spostato all'indietro dalle decussazioni delle piramidi e dei lemnischi. Ascende nel ponte e nel mesencefalo, mantenendo la stessa posizione rispetto al piano mediano e alla sostanza grigia centrale, sicché per l'intero suo decorso si trova in stretto rapporto con la colonna efferente somatica. Le fibre del fascicolo, originate da vari centri, ne percorrono tratti variabili.

A questo livello, i fasci spinocerebellari, spinotettale, vestibolospinale, rubrospinal e il sistema anterolaterale (lemnisco spinale) decorrono tutti nella parte ventrolaterale del bulbo (Nathan e Smith 1982),

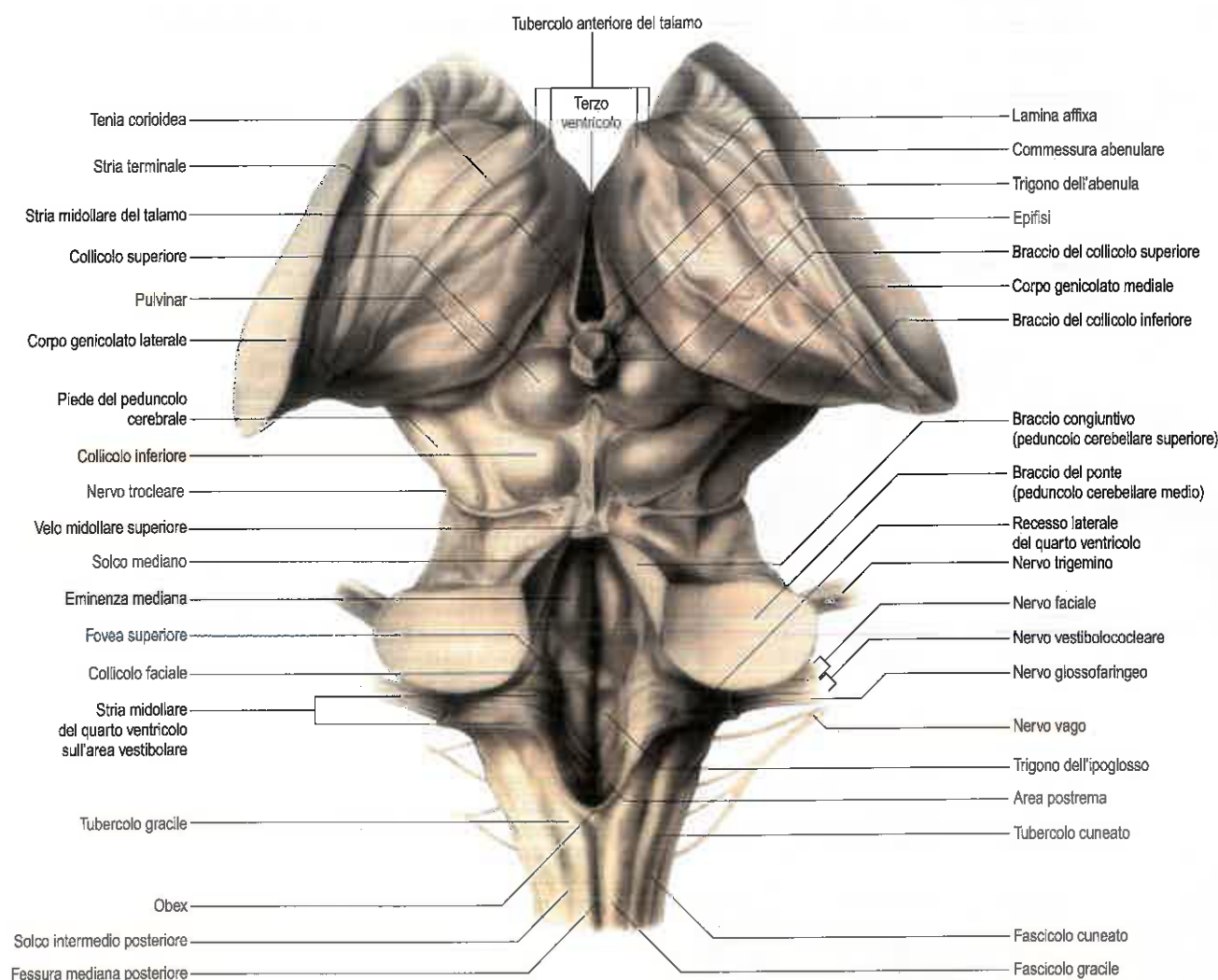


Fig. 13.5 Superficie dorsale del tronco encefalico. I peduncoli cerebellari sono stati sezionati e il cervelletto è stato rimosso per esporre il pavimento del quarto ventricolo. (Da Neuroanatomy di FA Mettler [1948] 2nd edn; St Louis: The CV Mosby Company, con autorizzazione.)

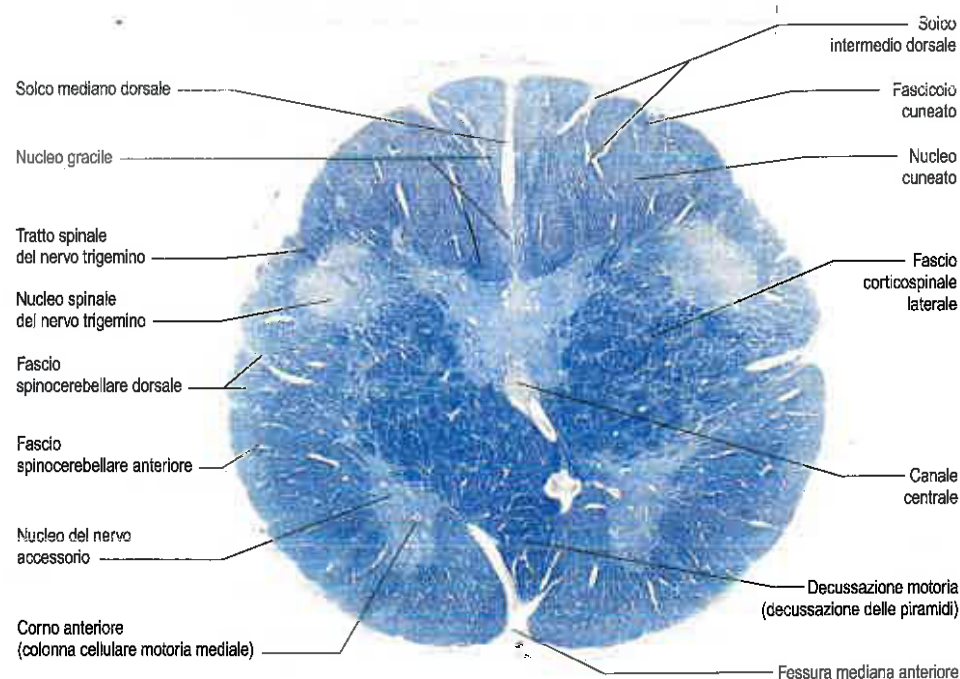


Fig. 13.6 Sezione trasversale del bulbo a livello della decussazione delle piramidi. I preparati delle Figure 13.6-13.8, 13.10-13.12, 13.15 e 13.16 sono stati realizzati impiegando una colorazione specifica per le fibre nervose mieliniche (blu).

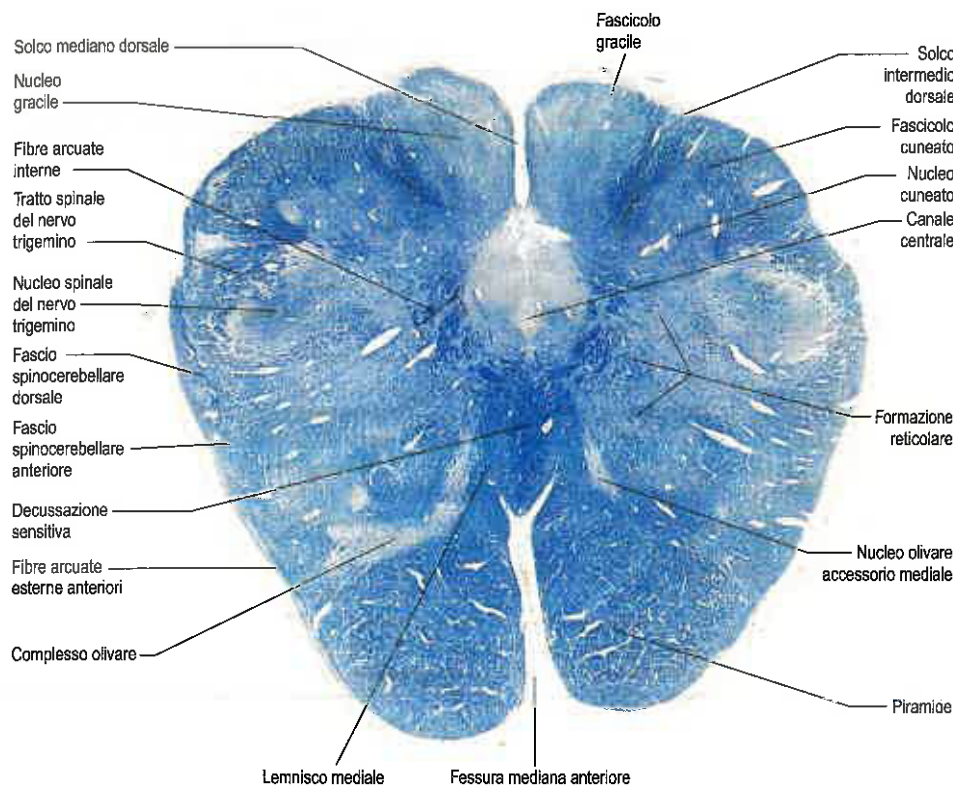


Fig. 13.7 Sezione trasversale del bulbo a livello della decussazione sensitiva.

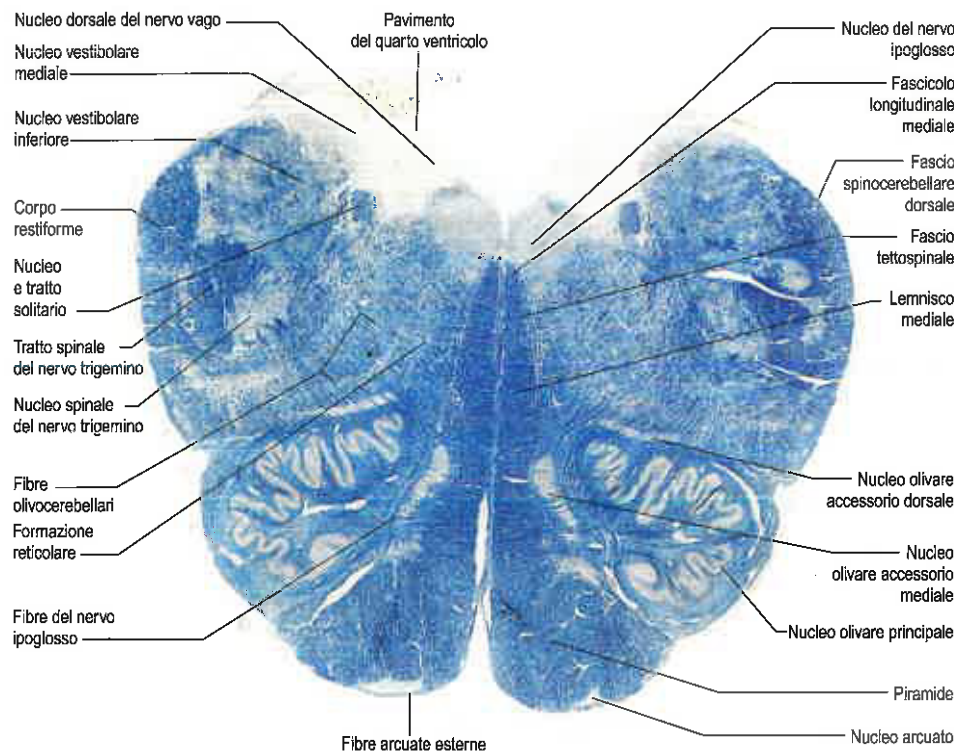


Fig. 13.8 Sezione trasversale del bulbo a livello dell'estremità caudale del quarto ventricolo.

e sono delimitati dorsalmente dal tratto spinale e dal nucleo del trigemino, e ventralmente dalla piramide.

Al centro della regione anterolaterale del bulbo, attraversata da fibre nervose che decorrono in tutte le direzioni, si trovano numerose isole sparse di sostanza grigia: si tratta della formazione reticolare, che è presente in tutto il bulbo e si estende nel tegmento pontino e nel mesencefalo (Olszewski e Baxter 1954).

Fascio corticospinale (piramidale)

Ogni piramide contiene i fasci corticospinali discendenti, derivati dalla corteccia cerebrale omolaterale, che hanno attraversato la capsula interna, il mesencefalo e il ponte (si veda Fig. 12.16). Circa il 75-90% degli

assoni nella piramide bulbare attraversa la linea mediana fino alla fessura mediana anteriore, dando luogo alla decussazione motoria (piramidale). Nella parte rostrale della decussazione, le fibre passano ventromedialmente, mentre nella parte più caudale passano dorsalmente, incrociando ventralmente la sostanza grigia centrale. La decussazione avviene in modo ordinato: le fibre destinate ai livelli cervicali si incrociano nella sua parte rostrale, mentre le fibre destinate ai livelli lombosacrali si incrociano nella sua parte caudale. Le fibre discendenti proseguono dorsolateralmente per raggiungere il cordone laterale del lato opposto, andando così a costituire il fascio corticospinale laterale crociato. Un certo numero di fibre corticospinali non crociate discende nel cordone anteriore omolaterale, come fascio corticospinale ventrale, mentre una più

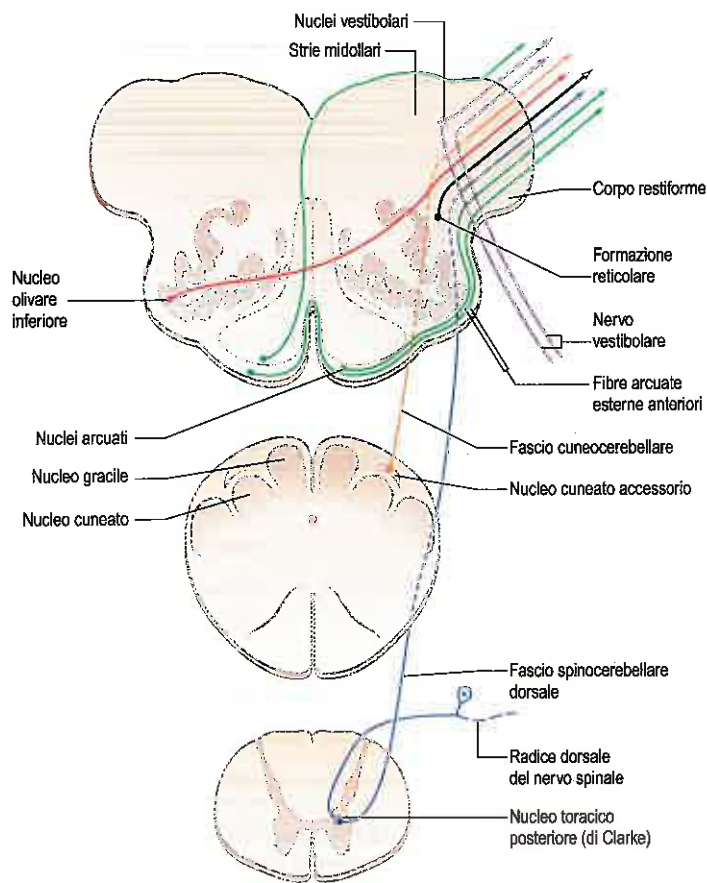


Fig. 13.9 Alcune delle componenti afferenti del corpo restiforme. Le componenti efferenti sono state omesse.

piccola componente non crociata si unisce ai fasci corticospinali laterali (si veda Fig. 12.16). Questi piccoli fascicoli non crociati non hanno una significativa rilevanza clinica. A quasi tutti i livelli, i fasci corticospinali presentano un'organizzazione somatotopica; nelle piramidi, la disposizione spaziale è simile a quella dei livelli superiori del tronco encefalico, dove l'estremità inferiore è rappresentata lateralmente e l'estremità superiore medialmente (Haines 2013, Nieuwenhuys et al. 2008). Le fibre del fascio corticospinale laterale presentano un'organizzazione somatotopica analoga lungo tutto il tragitto nel midollo spinale.

Nuclei della colonna posteriore

I nuclei gracile e cuneato fanno parte della principale via di conduzione per gli aspetti discriminativi della sensibilità esteroceettiva e propriocettiva, comunemente nota come sistema della colonna posteriore del lemnisco mediale (Haines 2015, Millar e Basbaum 1975, Nieuwenhuys et al. 2008). In entrambi i nuclei, i settori superiori hanno un'organizzazione reticolare, con neuroni multipolari piccoli e grandi provvisti di lunghi dendriti, mentre le regioni inferiori sono costituite da gruppi di grandi neuroni tondeggianti con corti dendriti che si arborizzano ampiamente. Questi due settori presentano connessioni diverse, ma su entrambi confluiscono le terminazioni nervose delle radici posteriori dei nervi spinali di tutti i livelli. Le fibre funicolari dorsali che originano dai neuroni della sostanza grigia del midollo spinale sono componenti del sistema della colonna dorsale postsinaptica e terminano soltanto nella zona superiore reticolare. In entrambe le zone, la disposizione delle diverse fibre afferenti varia a seconda del livello della radice posteriore di provenienza ed è stato rilevato un certo grado di sovrapposizione. Gli arti inferiori sono rappresentati medialmente, il tronco anteriormente e le dita posteriormente. In tali nuclei esiste una specificità di terminazione delle fibre afferenti in relazione alla modalità convogliata: i settori inferiori rispondono agli stimoli cutanei a bassa soglia, mentre i settori reticolari superiori rispondono agli stimoli veicolati dalle fibre che innervano gli altri recettori cutanei, articolari e muscolari. Il nucleo cuneato è ulteriormente suddiviso in zone: la zona intermedia, contenente un'ampia *pars rotunda*, costituita da neuroni oblungi di medie dimen-

sioni, disposti longitudinalmente e distribuiti in gruppi tra fasci di fibre densamente mielinizzate; i poli reticolari superiore e inferiore, costituiti da neuroni sparsi di varie dimensioni, distribuiti in modo uniforme; e infine una *pars triangularis*, più piccola e situata lateralmente.

Le terminazioni delle afferenze cutanee dell'arto superiore raggiungono la *pars rotunda* con una distribuzione somatotopica, mentre le terminazioni dirette ai poli reticolari hanno una distribuzione diffusa.

I nuclei gracile e cuneato sono una stazione di relé intercalata tra il midollo spinale e i centri superiori. Le fibre afferenti primarie spinali fanno sinapsi sui neuroni multipolari dei nuclei, che costituiscono la principale sorgente di efferenze dei nuclei gracile e cuneato. Entrambi i nuclei contengono inoltre interneuroni, molti dei quali ad attività inibitoria. Le fibre discendenti della corteccia somestesica che raggiungono questi nuclei tramite i fasci corticonucleari sembrano terminare in modo circoscritto ai settori superiori reticolari; sono afferenze inibitorie e facilitatorie e si ritiene che siano implicate nella modulazione della sensibilità. Le zone reticolari ricevono anche afferenze dalla formazione reticolare.

I neuroni della colonna posteriore ricevono le terminazioni delle fibre afferenti primarie (lunghe e non crociate) dei fascicoli gracile e cuneato, che convogliano le informazioni riguardanti le deformazioni della cute, i movimenti dei peli, i movimenti articolari e la vibrazione. Le registrazioni unitarie dell'attività elettrica dei neuroni della colonna posteriore mostrano che i loro campi recettivi tattili (l'area cutanea nella quale può essere evocata una risposta) hanno dimensioni variabili, sebbene risultino più piccoli soprattutto a livello delle dita, del volto e delle labbra. Alcuni campi recettivi presentano un centro eccitatorio e una periferia inibitoria e, pertanto, uno stimolo localizzato all'immediata periferia del campo eccitatorio produce un effetto inibitorio sul relativo neurone. I neuroni della colonna posteriore presentano un'organizzazione spaziale corrispondente a una mappa somatotopica della periferia (congruente con quella delle colonne posteriori). In generale, la specificità è elevata: molte cellule ricevono segnali da un solo tipo o da pochi tipi di recettori specifici, ad esempio recettori piliferi, recettori a lento adattamento di tipo I e II e corpuscoli di Pacini, e alcune rispondono agli stimoli delle fibre Ia dei fusi neuromuscolari. Tuttavia, alcuni neuroni ricevono stimoli convergenti dai recettori tattili per la pressione e dalle fibre sensitive dei follicoli piliferi.

Vari meccanismi di controllo modulano la trasmissione degli impulsi attraverso la via che collega la colonna posteriore al lemnisco mediale. L'attivazione concomitante di fibre adiacenti della colonna posteriore può determinare inibizione presinaptica mediante depolarizzazione delle terminazioni presinaptiche di una di esse. Anche la stimolazione della corteccia sensorimotoria modula la trasmissione degli impulsi mediante inibizione pre- e postsinaptica e, talora, mediante facilitazione. Queste influenze discendenti sono mediate dal fascio corticospinale. Una modulazione inibitoria della trasmissione si verifica anche in seguito a stimolazione della formazione reticolare, dei nuclei del rafe e di altre aree.

Il nucleo cuneato accessorio, situato dietro e lateralmente al nucleo cuneato, fa parte del sistema spinocerebellare dei nuclei precerebellari di relé (si veda Fig. 13.9). È costituito da grossi neuroni, simili a quelli del nucleo toracico posteriore (colonna di Clarke). A tale nucleo giungono le fibre laterali del fascicolo cuneato, che veicolano le informazioni propriocettive dell'arto superiore entrate nel midollo spinale cervicale a livello dei mielomeri cervicali, al di sopra del nucleo toracico. Gli assoni del nucleo cuneato accessorio costituiscono le fibre arcuate esterne (cuneocerebellari) che raggiungono il cervelletto attraverso il peduncolo cerebellare inferiore omolaterale. Pare che anche nel bulbo umano sia presente il nucleo Z, un nucleo identificato negli animali tra l'estremità superiore del nucleo gracile e il nucleo vestibolare inferiore. Le sue afferenze proverrebbero dal fascio spinocerebellare posteriore, che trasporta le informazioni propriocettive provenienti dall'arto inferiore omolaterale, e proietterebbe al lemnisco mediale contralaterale tramite le fibre arcuate interne.

Nucleo sensitivo del nervo trigemino

Il nucleo sensitivo del trigemino consiste in un gruppo cellulare voluminoso che riceve le afferenze primarie del nervo trigemino. Si estende in direzione caudale nel midollo spinale cervicale e in direzione rostrale nel mesencefalo; si divide principalmente nei sottocervi trigeminali spinale, sensitivo principale e mesencefalico (si vedano Figg. 13.10-13.12) (Nieuwenhuys et al. 2008; Olszewski 1950).

All'ingresso nel ponte, le fibre della radice sensitiva del nervo trigemino decorrono medialmente e indietro verso il nucleo sensitivo principale, situato a questo livello. Prima di raggiungere il nucleo, circa il 50% delle fibre si divide in un ramo ascendente e in un ramo discendente, mentre le rimanenti ascendono o discendono senza dividersi. Le fibre discendenti, per il 90% di calibro inferiore ai 4 μ m, formano il tratto spinale del nervo trigemino, che circonda il nucleo spinale del nervo trigemino e raggiunge il midollo spinale cervicale (si vedano Figg. 13.6-13.8; Fig. 13.10). Il tratto ha una precisa organizzazione somatotopica (si veda Fig. 13.1): le fibre del ramo oftalmico del nervo trigemino sono disposte ventralmente, quelle del ramo mandibolare dorsalmente e quelle del ramo mascellare tra gli altri due rami. Lungo il margine dorsale, il tratto è integrato dalle fibre provenienti dalle radici sensitive dei nervi faciale, glossofaringeo e vago. Tutte queste fibre fanno sinapsi nella *pars caudalis* del nucleo spinale del nervo trigemino.

La struttura anatomica dettagliata del tratto spinale del nervo trigemino ha suscitato fin dall'inizio un interesse clinico poiché era noto che nel territorio del trigemino si può verificare un deficit dissociato della sensibilità. Nella sindrome di Wallenberg (o sindrome bulbare laterale), ad esempio, l'occlusione dell'arteria cerebellare posteroinferiore (un ramo dell'arteria vertebrale) causa la perdita della sensibilità termodolorifica nella metà omolaterale della faccia, mentre la sensibilità tattile è conservata (Haines 2013). Gli interventi neurochirurgici in questa regione venivano effettuati sin dal 1890 nel tentativo di alleviare la nevralgia parossistica del trigemino. L'introduzione della trattotomia bulbare ha confermato che la distruzione del tratto si correla a termoanalgesia dissociata della faccia.

Esistono opinioni contrastanti sulla distribuzione delle terminazioni nervose nel nucleo spinale del nervo trigemino. Si è a lungo ritenuto che le fibre del tratto abbiano una distribuzione longitudinale. Secondo questo punto di vista le fibre del ramo oftalmico sono disposte ventralmente e discendono fino al limite inferiore del primo mielomero cervicale, le fibre del ramo mascellare occupano la parte centrale e non oltrepassano caudalmente il bulbo, mentre quelle del ramo mandibolare si trovano nella porzione dorsale e non discendono molto oltre la metà del bulbo. Tali dati sono confermati dai reperti clinici rilevabili in seguito a trattotomia bulbare (sezione della radice spinale), in casi di grave nevralgia del trigemino: la sezione effettuata 4 mm sotto il livello dell'obex comporta, infatti, analgesia dei territori ai quali si distribuiscono i rami oftalmico e mascellare, con scarsa compromissione della sensibilità tattile (a esclusione della "sensibilità al solletico"). Per ottenere un'analgesia completa dei tre rami, la trattotomia deve essere effettuata a livello dell'obex.

Recentemente, è stata proposta una distribuzione somatotopica trasversale in senso anteroposteriore. Fondati elementi anatomicofisiologici e clinici sembrano indicare che tutti e tre i rami si distribuiscono a tutto il nucleo, anche se le fibre oftalmiche potrebbero terminare più in alto rispetto alle fibre mascellari e mandibolari, le quali raggiungerebbero anche le regioni più caudali. In particolare, le fibre che innervano la parte posteriore della faccia (adiacente all'area innervata da C2) terminerebbero nella parte inferiore (caudale), mentre quelle provenienti dal labbro superiore, dalla bocca e dall'apice del naso terminerebbero più in alto. Tale distribuzione può causare un'ipoanestesia segmentaria (a più branche) nella siringobulbia. Inoltre, la trattotomia "bassa" (della radice spinale) può risparmiare la regione periorale, dato che confermerebbe la distribuzione "a cipolla" dell'analgesia. Nella pratica clinica, tuttavia, l'anestesia facciale ha comunemente una progressione "divisionale" piuttosto che a cipolla.

Fibre sensitive provenienti dai gangli sensitivi dei nervi glossofaringeo, vago e faciale, che trasportano la sensibilità generale (afferenze somatiche generali), entrano nella regione dorsale del tratto spinale del nervo trigemino ed entrano in sinapsi con le cellule della parte caudale del nucleo spinale. Di conseguenza, la trattotomia dorsale del tratto spinale causa analgesia anche della mucosa della fossa tonsillare, del terzo posteriore della lingua e delle parti contigue della faringe (innervate dal nervo glossofaringeo) e delle aree cutanee dell'orecchio. Il nucleo spinale riceve anche fibre afferenti dalle radici posteriori dei primi nervi cervicali e dalla corteccia sensomotrice.

Il nucleo spinale del nervo trigemino è suddiviso in tre parti: la *pars oralis* (confinante con il nucleo sensitivo principale), la *pars interparalis* e la *pars caudalis* (in continuità in basso con il corno posteriore del midollo spinale). La *pars caudalis* è diversa dalle altre; è simile al corno posteriore del midollo spinale, con cui condivide la struttura laminare (sottoluclei zonale, gelatinoso e magnocellulare), ed è coinvolta nella percezione del dolore trigeminale. Le fibre afferenti nocicettive cutanee e le fibre afferenti muscolari di piccolo calibro terminano nelle lamine I, II, V e VI della *pars caudalis* (si veda Fig. 13.1). Le fibre afferenti meccanocettive a bassa soglia dei neuroni A β terminano nelle lamine III e IV della *pars caudalis* e dei nuclei rostrali (interpolare, orale e sensitivo principale).

Molti neuroni della *pars caudalis* rispondono sia a stimoli cutanei o della polpa dentaria, sia a stimoli dei muscoli mandibolari o linguali, a indicare una convergenza di stimoli superficiali e profondi tramite neuroni ad ampio range dinamico (*Wide Dynamic Range*, WDR) oppure neuroni nocicettivi specifici. Una convergenza di stimoli superficiali e

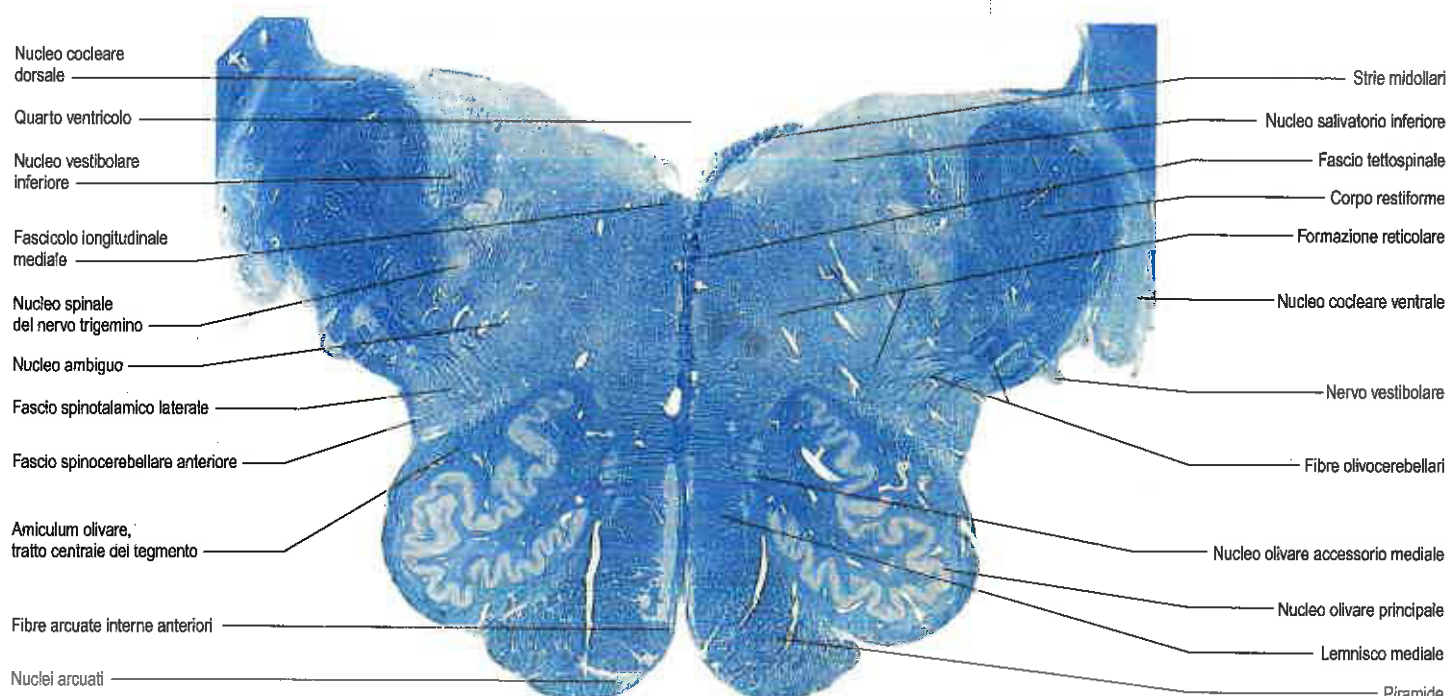


Fig. 13.10 Sezione trasversale della metà superiore del bulbo a livello del nucleo olivare inferiore.

profondi si verifica anche nei nuclei rostrali e può spiegare la scarsa localizzazione del dolore trigeminale e la diffusione del dolore, che spesso rende difficile la diagnosi.

La lamina II è costituita da vari sottotipi cellulari e dalle arborizzazioni delle terminazioni afferenti dei "centri superiori" e delle fibre nocicettive e a bassa soglia. I centri superiori esercitano una modulazione discendente, mediata dalle fibre del grigio periacqueduttale, del nucleo del rafe magno e della formazione reticolare associata.

Il nucleo del rafe magno proietta direttamente alla *pars caudalis*, probabilmente tramite terminali contenenti encefalina, noradrenalina e 5-HT (5-idrossitriptamina, serotonina), che modulano la percezione del dolore direttamente o indirettamente (tramite interneuroni locali). La stimolazione del grigio periacqueduttale o del nucleo del rafe magno inibisce il riflesso di apertura della bocca in risposta a stimoli nocicettivi e può indurre la depolarizzazione delle fibre afferenti primarie della polpa dentaria e di altre fibre afferenti nocicettive faciali. I neuroni della *pars caudalis* possono essere inibiti da stimoli, soprattutto nocicettivi, applicati esternamente al loro campo recettivo. La *pars caudalis* è un'importante stazione di relé degli stimoli nocicettivi e partecipa al meccanismo di "controllo a cancello" del dolore. Anche i nuclei rostrali, tuttavia, possono esercitare un ruolo nocicettivo. Le fibre afferenti della polpa dentaria, tramite neuroni ad ampio range dinamico e neuroni nocicettivi specifici, possono terminare nei nuclei rostrali, che proiettano tutti al sottocnucleo caudale.

La maggior parte delle fibre originate dai nuclei sensitivi del trigemino incrocia la linea mediana e ascende come fibre trigeminotalamiche (lemnisco trigeminale) per raggiungere il nucleo ventrale posteromediale del talamo controlaterale, dal quale i neuroni di terzo ordine proiettano verso la corteccia della circonvoluzione postcentrale (aree 3, 1, 2). Alcuni assoni del nucleo del trigemino raggiungono il nucleo ventrale posteromediale omolaterale.

La *pars caudalis*, specialmente le lamine I, V e VI, proietta anche ai nuclei trigeminali rostrali, al cervelletto, al grigio periacqueduttale del mesencefalo, all'area parabrachiale del ponte, alla formazione reticolare del tronco encefalico e al midollo spinale. La lamina I proietta al sottocnucleo medio del talamo mediale.

Nucleo del nervo vago

Il nucleo del nervo vago (nucleo motore dorsale del vago) è situato in posizione lievemente posterolaterale rispetto al nucleo del nervo ipoglosso, dal quale è separato per mezzo del nucleo intercalato. Si estende in basso fino al primo neuromero cervicale e in alto fino alla parte aperta del bulbo, sotto il trigono del vago nel pavimento del quarto ventricolo (si veda Fig. 13.8).

Il nucleo del vago è un nucleo visceroeffettore generale e rappresenta il nucleo parasimpatico più voluminoso del tronco encefalico. Gran parte dei suoi neuroni (80%) dà origine alle fibre parasimpatiche pregangliari del nervo vago. Il resto è rappresentato da interneuroni o neuroni a proiezione centripeta. Il nucleo del nervo vago innerva la muscolatura dei visceri toracici (cuore, bronchi, polmoni ed esofago) e addominali (stomaco, fegato, pancreas, milza, intestino tenue e tratto prossimale del colon) e l'epitelio ghiandolare. Ha una composizione neuronale eterogenea e può essere suddiviso in nove sottocnuclei, raggruppati su base regionale in craniali, intermedi e caudali. Le mappe topografiche delle rappresentazioni viscerali descritte negli animali suggeriscono che il cuore e i polmoni siano rappresentati nei settori caudali e laterali, lo stomaco e il pancreas nei settori intermedi, e il resto degli organi addominali nei settori craniali e mediali.

Al nucleo del vago giungono anche afferenze sensitive sparse originate dal ganglio nodoso, che proietta direttamente al nucleo dorsale del vago e forse anche al nucleo del tratto solitario.

Nucleo del nervo ipoglosso

Il grosso nucleo del nervo ipoglosso è situato in posizione paramediana nella regione dorsale della sostanza grigia bulbare ed è lungo circa 2 cm. La sua parte craniale giace sotto il trigono dell'ipoglosso, nel pavimento del quarto ventricolo (si veda Fig. 13.5) mentre la sua parte caudale si prolunga nella parte chiusa del bulbo.

Il nucleo del nervo ipoglosso consiste di grossi motoneuroni frammentati a fibre mieliniche. È costituito da una parte posteriore e da una anteriore, a loro volta suddivisibili in sottocnuclei mediale e laterale. Nei nuclei dell'ipoglosso, i motoneuroni hanno una disposizione muscolotopica, corrispondente ai raggruppamenti morfofunzionali dei

muscoli della lingua; in particolare, i sottocnuclei posteriori/posterolaterali innervano i muscoli retrusori della lingua, mentre i sottocnuclei anteriori/anteromediali innervano il principale muscolo protrusore della lingua. La rappresentazione topografica dei muscoli intrinseci della lingua è poco nota, tuttavia i dati sperimentali suggeriscono che i motoneuroni del compartimento mediale innervino i muscoli trasversali della lingua (muscoli intrinseci trasverso e verticale e muscolo genioglosso), mentre quelli del compartimento laterale innerverebbero i muscoli longitudinali (stiloglosso, joglosso, longitudinale superiore e inferiore).

Le fibre dell'ipoglosso emergono dal versante anteriore del nucleo, attraversano la formazione reticolare lateralmente al lemnisco mediale, decorrono medialmente al nucleo olivare inferiore e piegano lateralmente per emergere come una fila di 10-15 radicole dal solco anterolaterale, tra la piramide e l'eminenza olivare (si veda Fig. 13.8).

Il nucleo dell'ipoglosso riceve fibre corticonucleari, derivate dalla circonvoluzione precentrale e dalle aree adiacenti prevalentemente dell'emisfero controlaterale, che terminano direttamente sui suoi motoneuroni o su interneuroni. I dati disponibili indicano che i sottocnuclei più mediali ricevono proiezioni da entrambi gli emisferi. Il nucleo dell'ipoglosso potrebbe essere connesso con il cervelletto tramite i nuclei peri-ipoglossi adiacenti e forse anche con la formazione reticolare bulbare, con i nuclei sensitivi del nervo trigemino e con il nucleo del tratto solitario.

Nucleo olivare inferiore

Il complesso dei nuclei olivari è costituito dal grosso nucleo olivare principale e dai nuclei olivari accessori, mediale e dorsale, più piccoli (si vedano Figg. 13.8 e 13.10). Questi nuclei fanno parte inoltre dei nuclei precerebellari, comprendenti anche i nuclei pontini, arcuato, vestibolari, reticolocerebellari e spinocerebellari, che ricevono afferenze da centri specifici e proiettano tutti al cervelletto. Il nucleo olivare inferiore è costituito da piccoli neuroni, i cui assoni per la maggior parte formano il fascio olivocerebellare che emerge principalmente dall'ilo e decorre medialmente intersecando le fibre del lemnisco mediale (si veda Fig. 13.8). Le fibre olivocerebellari incrociano la linea mediana, decorrono quindi all'indietro o attraversano il nucleo olivare inferiore controlaterale, intersecando il fascio spinotalamico laterale, i fasci rubrospinali e il nucleo spinale del nervo trigemino per raggiungere il corpo restiforme (ed eventualmente il peduncolo cerebellare inferiore) del lato opposto, di cui costituiscono la componente principale. Le fibre del complesso olivare inferiore terminano sulle cellule di Purkinje del cervelletto controlaterale come fibre rampicanti - la relazione tra le cellule di Purkinje e i neuroni olivari è di uno a uno (Nieuwenhuys et al. 2008). Le afferenze ai nuclei olivari inferiori sono date da fibre sia ascendenti sia discendenti. Quelle ascendenti, prevalentemente crociate, provengono da tutti i livelli del midollo spinale e decorrono nei fasci spino-olivari e nelle colonne posteriori. I fasci discendenti, omolaterali, originano dalla corteccia cerebrale, dai nuclei cerebellari, dal talamo, dal nucleo rosso e dalla sostanza grigia centrale del mesencefalo. Le ultime due proiezioni decorrono in parte nel fascio centrale del tegmento.

Nucleo del tratto solitario

Il nucleo del tratto solitario (nucleo solitario) è situato lateralmente o davanti al nucleo del nervo vago (si veda Fig. 13.8). Davanti e lateralmente al nucleo del tratto solitario è stato osservato un raggruppamento di neuroni, denominato nucleo parasolitario. Il nucleo del tratto solitario si trova in stretto rapporto con il tratto solitario, dal quale riceve le fibre afferenti dei nervi faciale, glossofaringeo e vago (Ciriello 1983, Haines 2013, Hamilton e Norgren 1984), che entrano nel tratto secondo il loro ordine di successione cranio-caudale e convogliano al nucleo informazioni gustative dalla mucosa della lingua e del palato. Secondo alcuni studiosi, queste fibre possono anche trasportare stimoli della sensibilità viscerale generale della faringe (glossofaringeo e vago), nonché dall'esofago e dal tratto digerente (nervo vago). In tale rappresentazione dall'alto verso il basso si rileva un certo grado di sovrapposizione.

Si ritiene che il nucleo del tratto solitario proietti al talamo sensitivo e quindi alla corteccia cerebrale (Hamilton e Norgren 1984). Sembra inoltre che proietti ai neuromeri cervicali superiori, tramite un fascicolo solitario-spinali. Gli assoni gustativi secondari incrociano la linea mediana; molti di essi successivamente ascendono nel tronco en-

cefalico in associazione al lemnisco mediale e contraggono sinapsi con i neuroni più mediali del nucleo ventrale posteromediale del talamo (in una regione denominata anche nucleo arcuato accessorio). Gli assoni del nucleo ventrale posteromediale a loro volta si irradiano attraverso la capsula interna all'area anteroinferiore della corteccia sensorimotoria e all'insula. Si ritiene che esistano altre vie ascendenti dirette a vari nuclei ipotalamici, tramite le quali le informazioni gustative raggiungerebbero il sistema limbico promuovendo risposte vegetative appropriate.

Nucleo ambiguo

Il nucleo ambiguo è un gruppo di grossi motoneuroni, situato profondamente nella formazione reticolare bulbare (si veda Fig. 13.10). Si estende rostralmente fino all'estremità superiore del nucleo del nervo vago e caudalmente è in linea, ma non è in continuità con il nucleo del nervo accessorio. Le fibre che emergono dal nucleo ambiguo decorrono indietro e medialmente, quindi piegano lateralmente. Le fibre craniali entrano a far parte del nervo glossofaringeo; quelle caudali si uniscono al nervo vago, distribuendosi ai muscoli costrittori della faringe, ai muscoli intrinseci della laringe e alla muscolatura striata del palato e del tratto superiore dell'esofago.

Il nucleo ambiguo riceve fibre corticonucleari bilateralmente, con una preponderanza controlaterale ed è connesso con molti altri centri del tronco encefalico. All'estremità superiore, fra questo nucleo e il nucleo del nervo faciale, si trova il piccolo nucleo retrofaciale. Il nucleo ambiguo, pur essendo generalmente considerato un nucleo efferente viscerale speciale, dà anche origine a fibre efferenti viscerali generali che decorrono nel nervo vago.

Deglutizione e riflesso faringeo

La deglutizione, generalmente ritenuta un comportamento motorio programmato anziché un riflesso, ha inizio quando cibo e bevande stimolano i nervi sensitivi nell'orofaringe. Lo schema e la sincronizzazione della contrazione della muscolatura striata che si verifica nella faringe, nella laringe e nell'esofago durante la deglutizione sono generati a livello del tronco cerebrale da una rete di circuiti neuronali. Il braccio afferente corrisponde al nervo glossofaringeo: le informazioni vengono trasferite, tramite il nucleo del tratto solitario, al nucleo ambiguo, nel quale si trovano i motoneuroni che innervano i muscoli del palato, della faringe e della laringe. Qualsiasi stimolazione dell'orofaringe diversa dalla deglutizione può innescare un riflesso faringeo, che consiste in una contrazione riflessa dei muscoli della faringe, del palato molle e dell'istmo delle fauci che, portati all'estremo, possono risultare in eruttazioni e vomito.

Riflessi della tosse e dello starnuto

Il riflesso della tosse è normalmente indotto dagli stimoli irritativi della laringe e della trachea: vi sono evidenze di recettori della tosse sia meccanosensibili, sia chemosensibili (McGarvey 2014). La tosse consiste in una sequenza di eventi coordinati che producono una profonda variazione dello schema respiratorio al fine di espellere un irritante dalle vie aeree inferiori. Una rapida inspirazione è seguita da uno sforzo espiratorio a glottide chiusa, la rapida generazione di pressione intrapolmonare e l'apertura improvvisa della glottide e la contrazione dei muscoli intercostali e della parete addominale producono congiuntamente un violento flusso di aria espirata che sposta il materiale irritante verso la faringe attraverso un'espiazione forzata (tosse). I rami laringei del nervo vago che trasportano le informazioni delle afferenze viscerali generali (con i corpi cellulari nel ganglio inferiore del vago) terminano nel nucleo del tratto solitario. I neuroni di secondo ordine proiettano ai centri respiratori del bulbo (incluso un presunto centro della tosse) e al nucleo ambiguo, reclutando i motoneuroni che innervano i muscoli faringei, laringei, diaframmatici, intercostali e addominali.

La stimolazione della mucosa nasale da parte di irritanti fisici o chimici induce il riflesso dello starnuto. Gli impulsi afferenti viaggiano attraverso i nervi etmoidale e mascellare verso il nucleo spinale del nervo trigemino. Gli interneuroni proiettano verso il nucleo ambiguo e un presunto "centro dello starnuto" nel bulbo rostrale dorsolaterale (Seijo-Martínez et al. 2006). Il reclutamento di un numero fondamentale di neuroni inspiratori ed espiratori induce lo starnuto, che comporta la chiusura degli occhi e una profonda inspirazione, seguita da un'esplosione esplosiva, come descritto in precedenza. Con la chiusura dell'ist-

mo orofaringeo per azione del muscolo palatoglosso, il flusso dell'aria viene deviato nelle cavità nasali; diversamente, l'aria espulsa defluisce attraverso entrambe le cavità nasale e orale.

PONTE

CARATTERISTICHE ESTERNE E RAPPORTI ANATOMICI

Il ponte è situato tra il bulbo e il mesencefalo (si veda Fig. 13.4). Sulla superficie ventrale del tronco encefalico, la transizione tra bulbo e ponte è chiaramente demarcata da un solco trasversale, il solco bulbopontino, lateralmente al quale, nella regione detta angolo pontocerebellare, emergono i nervi faciale, vestibolococleare e glossofaringeo. La superficie ventrale del ponte è separata dal clivo (corpo dello sfenoide e dorso della sella turcica) per mezzo della cisterna pontina (si veda Fig. 18.15). Il ponte si presenta marcatamente convesso in senso trasversale, assai meno in senso longitudinale, e confina con le due rocche petrose dell'osso temporale, fino al meato acustico interno. La superficie della parte basale del ponte presenta un solco mediano poco profondo, che accoglie l'arteria basilare, fiancheggiata bilateralmente dalle prominenze parzialmente formate dalle fibre corticospinali discendenti. I fasci di fibre trasverse, che incrociano la linea mediana e originano dai nuclei basiliari del ponte (nuclei pontini), convergono da ciascun lato nel voluminoso peduncolo cerebellare medio e proiettano al cervelletto (Brodal e Bjaalie 1992, Haines 2013, Nieuwenhuys et al. 2008). Il nervo trigemino emerge in prossimità della parte intermedia del ponte; la parte basale del ponte si trova al di sotto di questa emergenza, mentre il peduncolo cerebellare medio al di sopra e caudalmente ed è costituito da una piccola radice motoria superomediale e da una grossa radice sensitiva inferolaterale.

La superficie dorsale del ponte è nascosta dal cervelletto che copre la metà rostrale della fossa romboidale, nella quale termina l'acquedotto cerebrale. Il tetto della fossa romboidale è formato da una sottile lamina di tessuto, il velo midollare superiore, coperto dalla lingua del verme cerebellare. Il velo è unito bilateralmente ai peduncoli cerebellari superiori e risulta rivestito dalla pia madre e dal sottostante ependima (si veda Fig. 13.5). Rostralmente al velo, si decussano i nervi trocleari.

ORGANIZZAZIONE INTERNA

Sezione trasversale del ponte

In sezione trasversale (Figg. 13.11 e 13.12) si osserva che il ponte è costituito da una porzione tegmentale, che consiste nella diretta continuazione del bulbo (escluse le piramidi), e da una porzione basale. Quest'ultima contiene i fasci discendenti longitudinali, alcuni dei quali si continuano nelle piramidi, mentre altri terminano in numerosi nuclei del ponte e del bulbo; sono inoltre presenti molte fibre a decorso trasversale e nuclei pontini.

Parte basale del ponte

La parte basale del ponte presenta una configurazione simile a tutti i livelli. I fasci a decorso longitudinale – corticopontino, corticonucleari e corticospinali – discendono attraverso il peduncolo cerebrale del mesencefalo ed entrano nel ponte riuniti in un gruppo compatto che presto si dissocia in fascicoli, separati dai nuclei basiliari e dalle fibre trasverse del ponte. Le fibre corticospinali attraversano il ponte senza interrompersi, continuandosi nelle piramidi bulbari, dove convergono nuovamente in fasci compatti. Le fibre corticonucleari si portano ai nuclei controlaterali (ma in parte restano omolaterali) dei nervi cranici e ad altri nuclei del tegmento pontino. Da rilievi clinici risulta che il nucleo faciale, e in particolare i neuroni che innervano i muscoli della parte superiore della faccia, è innervato da fibre corticali bilaterali. La metà inferiore del viso è controllata principalmente dalla corteccia controlaterale.

I nuclei pontini (si veda Fig. 13.11) comprendono tutti i neuroni (circa 20 milioni nell'uomo) sparsi nella parte basale del ponte. Questi sono probabilmente nella loro totalità neuroni glutamatergici che

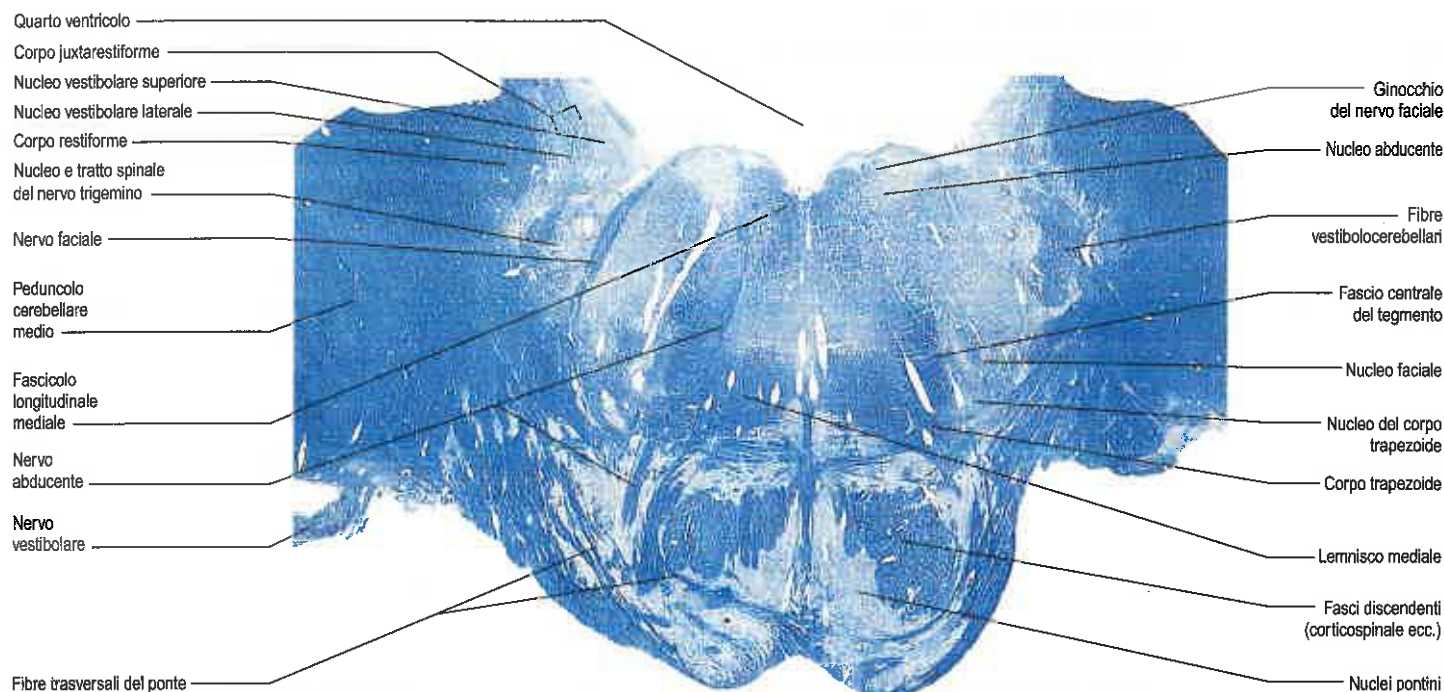


Fig. 13.11 Sezione trasversale del ponte a livello del collicolo faciale.

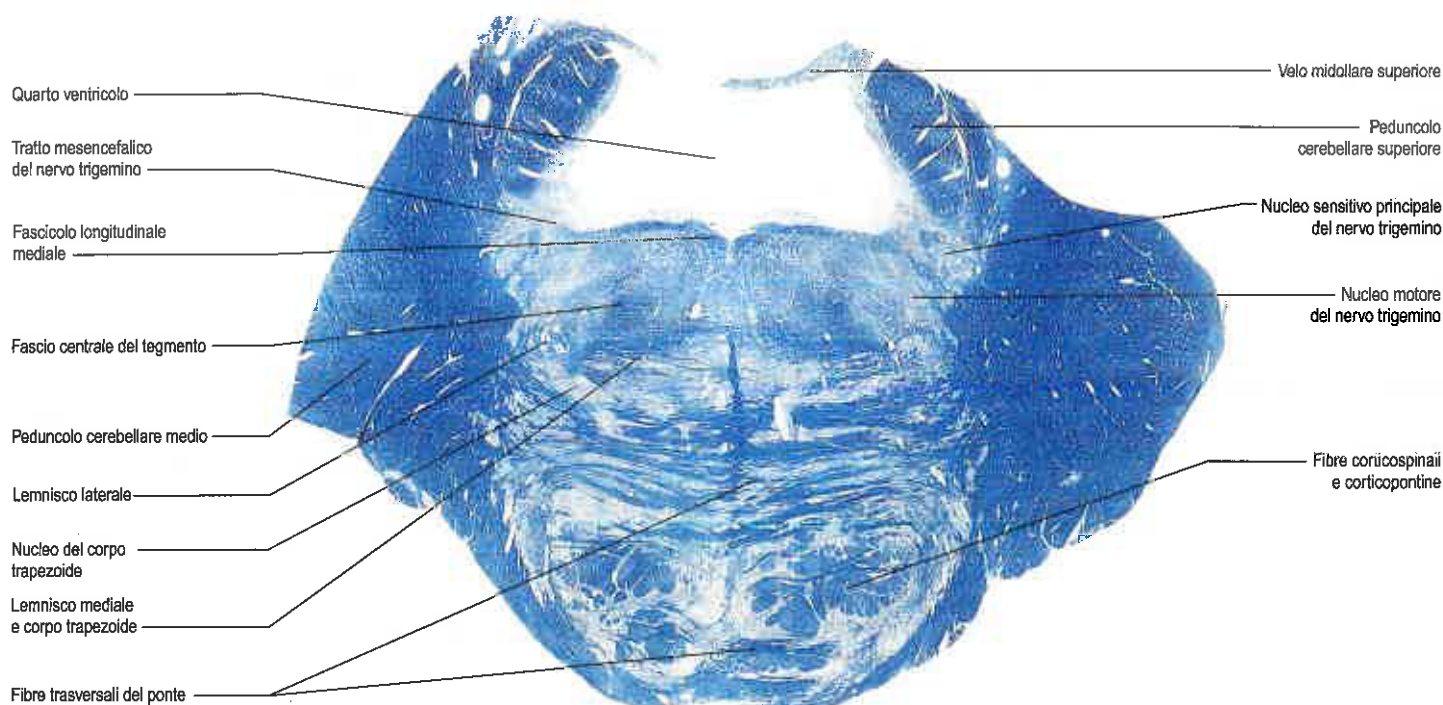


Fig. 13.12 Sezione trasversale del ponte a livello dei nuclei sensitivo principale e motorio del nervo trigemino.

proiettano soprattutto alla corteccia cerebellare controlaterale, con le collaterali verso i nuclei cerebellari. Dai nuclei pontini originano le fibre trasverse del ponte (pontocerebellari) che si decussano sulla linea mediana e proseguono quali costituenti principali del peduncolo cerebellare medio controlaterale. Tutte le fibre pontocerebellari terminano nella corteccia cerebellare come fibre muscolari; questo sistema di fibre presenta lungo tutto il suo decorso un certo grado di organizzazione somatotopica.

Le fibre corticopontine, originate dalla corteccia frontale, temporale, parietale e occipitale, terminano nei nuclei basali del ponte. Le fibre frontopontine terminano nei nuclei basali del ponte situati al di sopra dell'emergenza delle radici del nervo trigemino e da questi gli im-

pulsi vengono ritrasmessi al cervelletto controlaterale, tramite le fibre trasverse della porzione superiore del ponte. Le fibre corticopontine originano principalmente dai neuroni dello strato V della neocorteccia premotoria, somestesica, parietale posteriore, visiva extrastriata e cingolata. Le proiezioni prefrontali, temporali e striate sono scarse. I campi di terminazione all'interno del ponte, seppure divergenti, presentano una distribuzione topografica segmentale in colonne, lamine o lamelle parzialmente embricate.

I nuclei basali del ponte ricevono proiezioni sottocorticali dal collicolo superiore (che proietta alla regione dorsolaterale del ponte) e dal nucleo mammillare mediale, che proietta alla regione rostromediale del ponte e ai nuclei pretettali. Anche il nucleo genicolato laterale, i nu-

clei della colonna dorsale, i nuclei del nervo trigemino, l'ipotalamo e i nuclei cerebellari proiettano a specifici neuroni pontini. Le afferenze cerebrocorticali e sottocorticali funzionalmente correlate convergono, come ad esempio quelle della corteccia somestesica e della colonna dorsale. Ai nuclei del ponte giungono inoltre afferenze non specifiche dalla formazione reticolare, dai nuclei del rafe, dal *locus coeruleus* e dal grigio periacqueduttale.

Tegmento pontino

Il tegmento pontino presenta una citoarchitettura diversa a seconda del livello (Haines 2015, Nieuwenhuys et al. 2008, Olszewski e Baxter 1954). Tuttavia, una caratteristica costante è che tutti i nervi cranici associati al ponte presentino il proprio nucleo (motori o sensitivi) all'interno del tegmento, nonostante i loro assoni possano attraversare la parte basale del ponte. Il nucleo peduncolopontino, come suggerisce il nome, si trova nella parte caudale del tegmento del mesencefalo e si estende nella parte rostrale del tegmento dorsolaterale del ponte, descritto successivamente.

Una sezione trasversale della regione caudale del tegmento pontino interesserà il collicolo faciale nel pavimento del quarto ventricolo (si veda Fig. 13.11; Fig. 13.13). Questo collicolo contiene il nucleo abducente e le fibre del ginocchio interno del nervo faciale. Più in profondità si trovano i nuclei faciali, i vicini nuclei vestibolare e cocleare e altre masse isolate di sostanza grigia. I nuclei vestibolari sono situati lateralmente nella fossa romboidale del quarto ventricolo, sotto l'area vestibolare, che si estende dalla parte rostrale del bulbo a quella caudale del ponte (si vedano Figg. 13.3 e 13.5).

Le strie midollari del quarto ventricolo (si veda Fig. 13.10) sono un circuito corticopontocerebellare aberrante, in cui sono coinvolte le fibre arcuatocerebellari. Gli assoni dei nuclei arcuati circondano il bulbo, sopra e sotto l'eminenza olivare, e sono visibili in superficie come fascicolo circumolivare. Tutte queste fibre, dette nell'insieme fibre arcuate esterne, entrano a fare parte del corpo restiforme (si veda Fig. 13.9). Alcune fibre originate dai nuclei arcuati si portano indietro e attraversando il bulbo in prossimità della linea mediana (come fibre arcuatocerebellari), si decussano vicino al pavimento del quarto ventricolo, quindi piegano lateralmente, sotto l'ependima, per raggiungere il cervelletto attraverso il peduncolo inferiore tramite il corpo restiforme.

Oltre ai fasci descritti ai livelli inferiori, la regione caudale del tegmento pontino contiene il corpo trapezoide, il lemisco laterale e le fibre emergenti dei nervi abducente e faciale. Il lemisco mediale è situato ventralmente e ha un profilo ovale appiattito in sezione trasversale; si estende di lato a partire dal rafe mediano (si vedano Figg. 13.11 e 13.12) e lateralmente si trova in rapporto con il sistema anterolaterale e il lemisco trigeminale. Le fibre di quest'ultimo originano dai neuroni del nucleo spinale del trigemino del lato opposto e trasportano la sensibilità termodolorifica della cute della faccia, delle cavità nasale e

orale e della congiuntiva. A questo livello le fibre formano un nastro trasversale costituito, in direzione mediolaterale, dai lemnischi mediale e trigeminale, dal sistema anterolaterale e dal lemisco laterale.

Il corpo trapezoide è costituito dalle fibre cocleari, derivate principalmente dai nuclei cocleare ventrale e del corpo trapezoide. Le fibre ascendono trasversalmente nella parte ventrale del tegmento e, dopo avere intersecato le fibre verticali del lemisco mediale o essere passate davanti a esse, si incrociano con quelle del lato opposto in corrispondenza del rafe mediano; quindi, poco sotto l'emergenza del nervo faciale, piegano verso l'alto, proseguendo come lemisco laterale. Il lemisco laterale ascende nel tronco encefalico, decorrendo dorsolateralmente in posizione superficiale; dopodiché le sue fibre terminano nel collicolo inferiore e nel corpo genicolato mediale. La via uditiva ascendente è descritta in dettaglio a pagina 659.

Il fascicolo longitudinale mediale è situato in posizione paramediana, davanti al quarto ventricolo e vicino alla linea mediana e agli adiacenti nuclei motori dei nervi cranici III, IV, VI e XII. È il principale fascio "intersegmentale" del tronco encefalico, responsabile principalmente delle interazioni fra il sistema vestibolare e i nuclei dei nervi cranici che innervano i muscoli estrinseci dell'occhio. Nella parte bassa del ponte riceve fibre dai nuclei vestibolari e forse dal nucleo dorsale del corpo trapezoide, ma la maggior parte delle sue fibre deriva dai nuclei vestibolari.

Una sezione trasversale della regione craniale del tegmento pontino interesserà elementi trigeminali (si veda Fig. 13.12), ma per il resto non presenterà sostanziali variazioni rispetto alla regione più caudale del tegmento pontino. A questo livello, la regione posterolaterale è occupata dai peduncoli cerebellari superiori. Il piccolo nucleo del lemisco laterale, un nucleo di relé intercalato lungo la via uditiva, si trova medialmente al lemisco stesso nella parte superiore del ponte e riceve da questo alcune fibre afferenti. Alcune sue fibre efferenti si portano al fascicolo longitudinale mediale, mentre le altre tornano al lemisco.

Il lemisco mediale (si vedano Figg. 13.11 e 13.12) rimane in posizione nella regione ventrale del tegmento pontino; a questo livello si presenta leggermente laterale rispetto al rafe mediano e medialmente è affiancato dalle fibre originate dal nucleo sensitivo principale del nervo trigemino. Il lemisco trigeminale, il sistema anterolaterale e il lemisco laterale con il suo nucleo sono situati dorsolateralmente.

Nuclei cocleari

Le fibre della componente cocleare del nervo vestibolococleare circondano in parte la superficie laterale del corpo restiforme e terminano nei nuclei cocleari ventrale e dorsale. Il nucleo cocleare dorsale forma un rilievo sul versante posteriore del corpo restiforme, il tubercolo acustico, e si continua medialmente con l'area vestibolare della fossa romboidale. Il nucleo cocleare ventrale (anteriore) è situato davanti e lateralmente al nucleo dorsale, tra le fibre cocleari e quelle vestibolari del nervo vestibolococleare.

Le fibre del nervo cocleare (nervo acustico), derivate dai neuroni del ganglio spirale, si biforciano all'ingresso del tronco encefalico e terminano nei nuclei cocleari sia anteriore sia posteriore (si veda Fig. 38.20). Il nucleo cocleare ventrale presenta una citoarchitettura complessa ed è costituito da molti tipi neuronali con campi dendritici differenti. Le terminazioni del nervo cocleare si distribuiscono all'interno del nucleo secondo una precisa mappa topografica. Parti diverse del ganglio spirale – e quindi stimoli a diversa frequenza – sono connesse a neuroni specifici disposti in serie nella parte anteroinferiore del nucleo ventrale. Tutte le fibre del nervo cocleare entrano nel nucleo ventrale. Il nervo cocleare umano è costituito da circa 25.000 assoni, che proiettano a un numero molto maggiore di neuroni all'interno del nucleo cocleare. Le fibre cocleari del lemisco laterale sono molto più numerose di quelle del nervo cocleare. Solo una frazione di neuroni cocleari, pertanto, riceve le terminazioni sinaptiche delle fibre del nervo cocleare, benché ogni fibra sia connessa con più neuroni. Tali terminazioni sono limitate alla parte anteriore e inferiore del nucleo ventrale, le cui cellule in gran parte sono, probabilmente, interneuroni locali.

Il nucleo cocleare dorsale (posteriore) è in genere continuo con il nucleo ventrale, essendone separato soltanto da un sottile strato di fibre e corpi cellulari. Le cellule giganti vi predominano e i loro campi dendritici sono allineati con le fibre uditive in ingresso.

Per quanto non siano disponibili dati quantitativi sui tipi di neuroni cocleari che emettono proiezioni efferenti, gli assoni della maggior parte dei citotipi dei nuclei cocleari abbandonano il nucleo e termina-

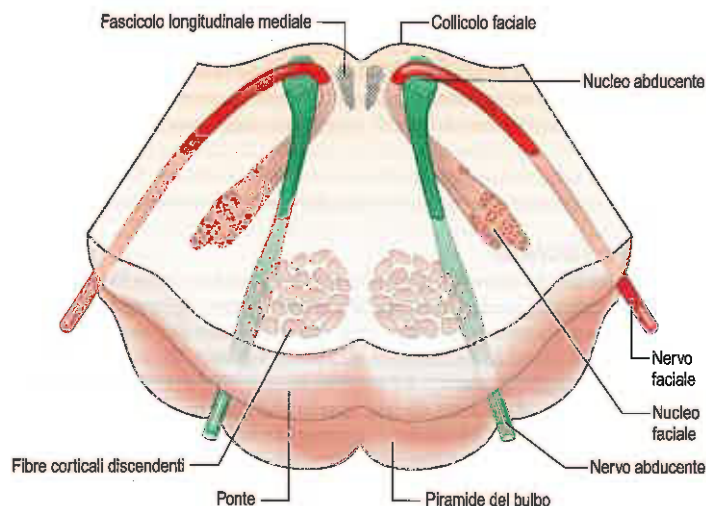


Fig. 13.13 Sezione trasversale del ponte, in veduta rostrale, che mostra il corso centrale delle fibre del nervo faciale.

no a livello pontino, nei nuclei olivari superiori, del corpo trapezoide e del lemisco laterale (si veda Fig. 13.12). Gli assoni si dipartono dai nuclei cocleari seguendo tre vie. Un contingente ventrale, il più cospicuo, forma, decussandosi, il corpo trapezoide a livello della giunzione bulbopontina (si vedano Figg. 13.11 e 13.12). La maggior parte degli assoni del corpo trapezoide ascende per un breve tratto, si decussa e fa sinapsi nei nuclei controlaterali; alcuni assoni, tuttavia, restano omolaterali e fanno sinapsi nei nuclei olivari superiori (omolaterali). In entrambi i casi, gli assoni di ordine successivo ascendono nel lemisco laterale del corrispondente antimerio. Alcune fibre crociate attraversano senza interrompersi l'oliva superiore controlaterale per portarsi nel lemisco laterale, dove fanno relé nei nuclei lemniscali omonimi.

Altri assoni originati dal nucleo cocleare ventrale si portano indietro, superficialmente alle fibre discendenti del tratto spinale del trigemino, alle fibre del corpo restiforme e agli assoni del nucleo cocleare dorsale. Questo contingente di fibre cocleari ventrali, più esile di quello che si decussa come corpo trapezoide, piega quindi in senso anteromediale per incrociare la linea mediana, davanti al fascicolo longitudinale mediale, come strie acustiche intermedie. Il loro ulteriore decorso non è ben noto, ma con maggiore probabilità si continuano in alto nel lemisco laterale del lato opposto.

Il gruppo più posteriore di assoni, originato dal nucleo cocleare dorsale, gira dorsomedialmente intorno al corpo restiforme e prosegue verso la linea mediana come strie acustiche dorsali, situate davanti alle strie midollari. Esse piegano anteromedialmente, incrociano la linea mediana e ascendono nel lemisco laterale controlaterale, per fare probabilmente relé nei suoi nuclei.

I nuclei del lemisco laterale sono costituiti da piccoli gruppi di neuroni (da 18.000 a 24.000 nell'uomo), sparsi tra le fibre del lemisco stesso. I gruppi dorsale, ventrale e intermedio probabilmente ricevono fibre afferenti da entrambi i nuclei cocleari; i loro assoni efferenti raggiungono il mesencefalo decorrendo nel lemisco laterale e terminano nei collicoli inferiori.

Alcuni assoni efferenti decorrono nei nervi cocleari e raggiungono l'organo spirale (del Corti); questi comprendono il tratto olivococleare (fascio di Rasmussen). Per quanto scarse, tali fibre sono implicate nella funzione uditiva, forse modulando la trasduzione sensitiva tramite riflessi mediati dai nuclei cocleari. I neuroni di origine sono localizzati nell'ilo e lungo il margine laterale del nucleo olivare superiore laterale e del nucleo ventrale del corpo trapezoide. Fibre omo- e controlaterali raggiungono entrambe le coclee.

Nuclei vestibolari

Il complesso vestibolare è costituito dai nuclei vestibolari mediale (di Schwalbe), laterale (nucleo di Deiters), superiore (di Bechterew) e inferiore (Haines 2013). Il nucleo vestibolare mediale è il più grande; raggiunge la massima estensione a livello del complesso olivare superiore e quindi si assottiglia nella parte inferiore del ponte, ove si trova in posizione superiore laterale rispetto ai nuclei visceromotori dei nervi cranici IX e X. È incrociato dalle strie midollari che decorrono in prossimità del pavimento e si continua in basso con il nucleo intercalato. Il nucleo vestibolare inferiore (il più piccolo) è compreso tra il nucleo vestibolare mediale e il corpo restiforme e si estende dal polo superiore del nucleo gracile alla giunzione bulbopontina. È percorso da fibre discendenti del nervo vestibolare, provenienti dal cervelletto, e del fascio vestibolospinale. Il nucleo vestibolare laterale, posto subito sopra il nucleo inferiore e anteromedialmente al polo superiore del nucleo mediale, si estende in alto fino quasi a livello del nucleo dell'abducente e il suo polo superiore si continua con il polo inferiore del nucleo superiore. È costituito da grossi neuroni multipolari, principale origine delle fibre del fascio vestibolospinale laterale. Il piccolo nucleo vestibolare superiore si trova sopra i nuclei mediale e laterale; si estende più in alto nel ponte rispetto agli altri, occupando la parte superiore dell'area vestibolare.

Attraverso le sue connessioni, il sistema vestibolare influenza i movimenti degli occhi e della testa nonché quelli dei muscoli del tronco e degli arti, finalizzati al mantenimento dell'equilibrio (Nieuwenhuys et al. 2008). I nuclei vestibolari ricevono fibre dalla componente vestibolare del nervo vestibolococleare, dal cervelletto, dal tronco encefalico, dalla formazione reticolare e dal midollo spinale e, a loro volta, inviano proiezioni efferenti al cervelletto, al fascicolo longitudinale mediale, al midollo spinale e al lemisco laterale. Varie osservazioni indicano che nei nuclei vestibolari è presente una rappresentazione spaziale dell'apparato vestibolare. Le fibre vestibolari del nervo vestibolococlea-

re entrano nel bulbo tra il corpo restiforme e il tratto spinale del nervo trigemino per raggiungere l'area vestibolare, ove si biforciano in un ramo discendente e in uno ascendente. Il ramo discendente si porta in basso, medialmente al corpo restiforme, per terminare nei nuclei vestibolari mediale, laterale e inferiore, mentre il ramo ascendente si porta ai nuclei vestibolari superiore e mediale. Alcune fibre vestibolari raggiungono direttamente il cervelletto attraverso il corpo juxtarestiforme (la parte mediale del peduncolo cerebellare inferiore) per terminare nel nucleo del fastigio, nel lobo flocculonodulare e nell'uvula.

I nuclei vestibolari proiettano ad aree estese del cervelletto e a loro volta ricevono fibre dalla corteccia cerebellare e dai nuclei del fastigio. Le fibre vestibolocerebellari (primarie e secondarie) decorrono nel corpo juxtarestiforme, dirette principalmente al flocculo e al nodulo, e anche le fibre cerebellovestibolari raggiungono i nuclei attraverso il corpo juxtarestiforme. La maggior parte di queste fibre origina dal flocculo e dal nodulo (lobo posteriore), ma alcune derivano dal lobo anteriore e dal nucleo del fastigio. I nuclei vestibolari proiettano ai nuclei reticolari del ponte e ai nuclei motori dei muscoli estrinseci oculogiri tramite il fascicolo longitudinale mediale e al midollo spinale tramite i fasci vestibolospinali mediale e laterale, il primo parte del fascicolo longitudinale mediale (si veda Fig. 20.8).

Le informazioni provenienti dai nuclei vestibolari raggiungono anche la corteccia cerebrale tramite il talamo (probabilmente attraverso le regioni posteriori del complesso ventrale posteriore e del *pulvinar* mediale). L'area vestibolare primaria è localizzata nella corteccia del lobo parietale, al confine tra il solco intraparietale e il solco postcentrale, adiacente alla porzione della circonvoluzione postcentrale nella quale è rappresentata la testa. Un'ulteriore rappresentazione del sistema vestibolare è probabilmente presente nella circonvoluzione temporale superiore, vicino alla corteccia uditiva.

Nucleo abducente

Il nucleo abducente è un gruppo di circa 6.500 neuroni situato in posizione paramediana nella sostanza grigia centrale e allineato ai nuclei dei nervi trocleare, oculomotore e ipoglosso, insieme ai quali costituisce una colonna motrice somatica (si veda Fig. 13.3). È lateralmente adiacente al fascicolo longitudinale mediale, il quale collega i nuclei dei nervi vestibolare e cocleare con altri nervi cranici, in particolare con i nervi oculomotore e abducente. Il nucleo abducente è costituito da grossi motoneuroni frammisti a piccoli interneuroni multipolari, tuttavia gli interneuroni sono più concentrati sulle superfici laterale e anteriore. Gli assoni degli interneuroni del nucleo abducente incrociano la linea mediana a livello del nucleo e, decorrendo nel fascicolo longitudinale mediale, si portano in alto ai tre sottoculi del nucleo del nervo oculomotore responsabili del controllo del muscolo retto mediale dell'occhio.

Gli assoni motori abducenti efferenti si portano in avanti e discendono attraverso la formazione reticolare, il corpo trapezoide e il lemisco mediale, percorrendo la parte anteriore del ponte per emergere inferiormente (si veda Fig. 13.13) e andare a innervare il muscolo retto laterale.

Il nucleo abducente riceve afferenze: dalle fibre corticonucleari (soprattutto controlaterali, alcune delle quali sono fibre corticospinali aberranti che discendono dal mesencefalo fino a questo livello decorrendo nel lemisco mediale); dal fascicolo longitudinale mediale (tramite il quale si connette ai nuclei dei nervi trocleare, oculomotore e vestibolare); dal fascio tectobulbare (originato dagli strati profondi del collicolo superiore); dalla formazione reticolare paramediana del ponte (situata rostralmente e caudalmente al nucleo); dal nucleo prepositivo dell'ipoglosso e dalla formazione reticolare bulbare controlaterale.

Nucleo faciale

Il nucleo faciale (motore) si trova nella parte caudale della formazione reticolare pontina, posteriormente al nucleo dorsale del corpo trapezoide e ventromedialmente al nucleo e al tratto spinale del nervo trigemino (Haines 2013, Nieuwenhuys et al. 2008). I gruppi di neuroni faciali sono organizzati in colonne, che innervano singoli muscoli o che corrispondono a rami del nervo faciale; quelli che innervano i muscoli del cuoio capelluto e della porzione superiore della faccia sono situati nella parte posteriore del nucleo, mentre quelli che innervano i muscoli della porzione inferiore della faccia sono situati nella parte anteriore.

Gli assoni efferenti dei grossi motoneuroni faciali formano la radice motoria del nervo faciale. Il nucleo motore fa parte della colonna efferente faringea ma è situato molto più profondamente nel ponte di

quanto ci si potrebbe aspettare e i suoi assoni hanno un decorso alquanto inusuale (si veda Fig. 13.13). Questi, infatti, piegano dapprima dorsomedialmente verso il quarto ventricolo, caudalmente al nucleo abducente, e ascendono medialmente a esso accanto al fascicolo longitudinale mediale; quindi curvano intorno al polo rostrale del nucleo abducente, discendendo anterolateralmente attraverso la formazione reticolare. Infine, decorrono tra il loro stesso nucleo, medialmente, e il nucleo spinale del nervo trigemino, lateralmente, per emergere tra l'oliva e il corpo restiforme dell'angolo pontocerebellare.

Il nucleo faciale riceve fibre corticonucleari per il controllo volontario dei muscoli mimici. In particolare i neuroni deputati all'innervazione dei muscoli del cuoio capelluto e della porzione superiore della faccia ricevono fibre corticonucleari omo- e controlaterali, mentre quelli che innervano i muscoli faciali inferiori ricevono prevalentemente un'innervazione controlaterale. Clinicamente, le lesioni del motoneurone superiore del nervo faciale si differenziano da quelle del motoneurone inferiore in quanto le prime causano una paralisi limitata ai muscoli mimici controlaterali della porzione inferiore della faccia (paralisi faciale sopranucleare), mentre le seconde causano una paralisi omolaterale completa (paralisi di Bell).

Il nucleo faciale riceve anche afferenze omolaterali dal nucleo del tratto solitario e dal nucleo sensitivo del nervo trigemino, che costituiscono importanti archi riflessi.

Alcune fibre efferenti del nervo faciale originano dai neuroni visceromotori nel nucleo salivatorio superiore, localizzato nella formazione reticolare, dorsolateralmente al nucleo faciale. Questi neuroni parasimpatici pregangliari fanno parte della colonna efferente viscerale generale e inviano fibre attraverso la radice sensitiva del nervo faciale, una parte del nervo intermedio; tali fibre raggiungono il ganglio sottomandibolare tramite la corda del timpano e il ganglio pterigopalatino tramite il nervo grande petroso superficiale e il nervo del canale pterigoideo.

Riflesso corneale e palpebrale

La stimolazione tattile della cornea di un occhio induce la chiusura di entrambi gli occhi per effetto del riflesso corneale. Il braccio afferente della via ottica coinvolge prevalentemente i rami nasociliari del ramo oftalmico a del nervo trigemino e i corpi cellulari nel ganglio di Gasser; i processi centrali contraggono sinapsi con i neuroni di secondo ordine nei nuclei del tratto spinale omolaterale e sensitivo principale del nervo trigemino. Questi neuroni stimolano una catena polisinfaptica di interneuroni nella formazione reticolare laterale nel ponte e nel bulbo, i quali, a loro volta, attivano i neuroni che innervano le componenti palpebrali del muscolo orbicolare dell'occhio in entrambi i nuclei motori faciali omolaterale e controlaterale; in seguito alla stimolazione, i muscoli si contraggono producendo la chiusura bilaterale delle palpebre. Il rapido movimento delle palpebre diffonde le secrezioni lacrimali sulla superficie dell'occhio, contribuendo a rimuovere eventuali particelle irritanti.

L'esposizione di un occhio a una luce intensa induce un riflesso di chiusura simile in entrambi gli occhi per effetto del riflesso palpebrale, il cui braccio afferente implica la stimolazione della retina e della via ottica.

Nucleo sensitivo del nervo trigemino

All'ingresso nel ponte, le fibre della radice sensitiva del nervo trigemino decorrono dorsomedialmente verso il nucleo sensitivo principale (si veda Fig. 13.12). Circa il 50% delle fibre dà origine a un ramo ascendente e a uno discendente; le rimanenti si fanno ascendenti o discendenti senza dividersi. Le fibre discendenti formano il tratto spinale del trigemino, che termina nel nucleo spinale medialmente adiacente del nervo trigemino.

Alcune fibre trigeminali ascendenti, in gran parte molto mielinizzate, fanno sinapsi sui piccoli neuroni del nucleo sensitivo principale (si veda Fig. 13.13) (situato lateralmente al nucleo motore e medialmente al peduncolo cerebellare medio) che si continua in basso con il nucleo spinale del nervo trigemino. Si ritiene che il nucleo principale processi soprattutto stimoli tattili.

Altre fibre ascendenti raggiungono il nucleo mesencefalico (Fig. 13.14). Questa colonna di cellule contiene i soli neuroni sensitivi primari unipolari con soma all'interno del SNC anziché nel ganglio sensitivo. I prolungamenti periferici di questi neuroni convogliano le informazioni propriocettive originate a livello dei muscoli masticatori (e probabilmente anche dai denti, dai muscoli mimici e dai muscoli ocu-

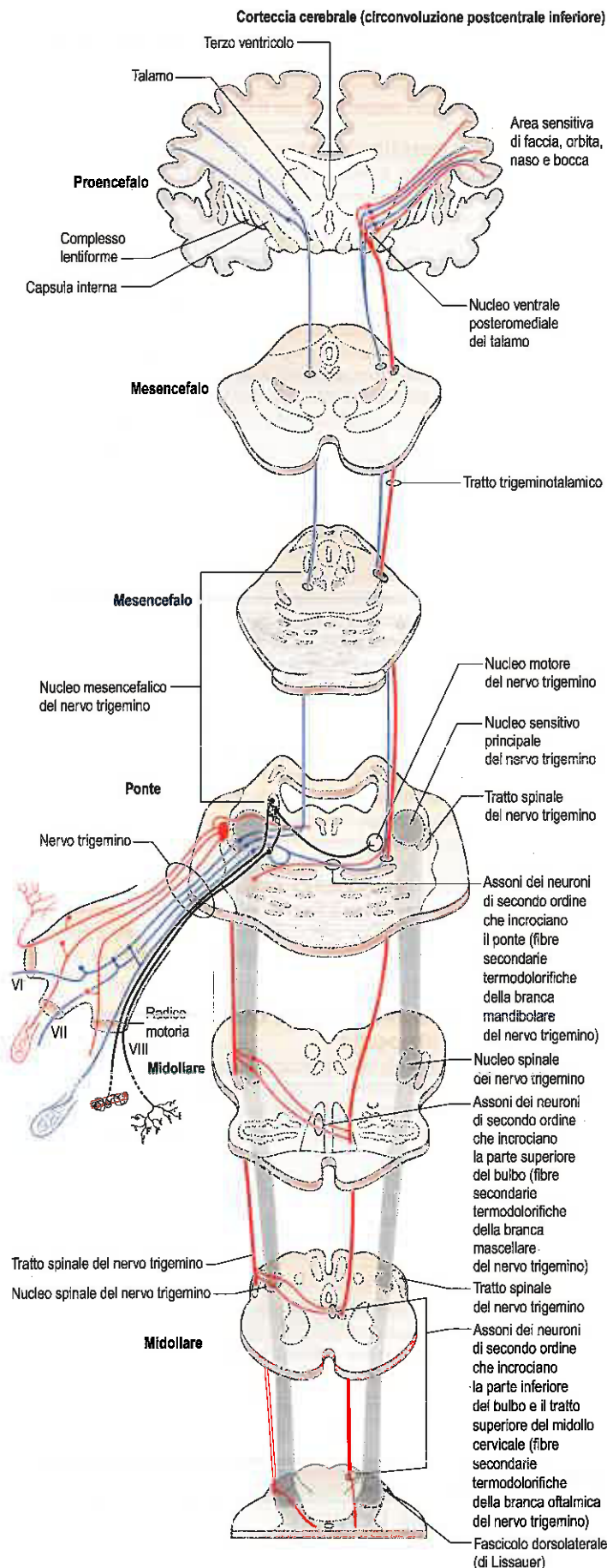


Fig. 13.14 Nervo trigemino e sue connessioni centrali.

logiri). Il nucleo, inoltre, è un nucleo di relé per il riflesso mandibolare, l'unico riflesso monosinaptico sopraspinale significativo, stimolato toccando lievemente verso il basso la bocca aperta e rilassata. Le fibre ascendenti dirette al nucleo mesencefalico possono emettere collaterali per il nucleo motore del trigemino e per il cervelletto.

Riflesso della masticazione

Il rapido stiramento dei muscoli che chiudono la bocca (massetere, temporale, pterigoideo mediale) attiva le fibre afferenti dei fusi neuromuscolari che, attraverso il ramo mandibolare del nervo trigemino, raggiungono il tronco encefalico. I corpi cellulari di questi neuroni sensitivi afferenti primari si trovano nel nucleo mesencefalico del nervo trigemino. Proiezioni collaterali monosinaptiche raggiungono il nucleo motore del nervo trigemino localizzato nel ponte, i cui motoneuroni, tramite il nervo mandibolare, innervano i muscoli che agiscono sull'articolazione temporomandibolare e chiudono la bocca (Cap. 24).

La maggior parte delle fibre originate dai nuclei sensitivi del trigemino incrocia la linea mediana e ascende nel lemnisco trigeminale per raggiungere il nucleo ventrale posteromediale del talamo controlaterale, dal quale i neuroni di terzo ordine proiettano verso della circonvoluzione postcentrale (aree 3, 1, 2).

Nucleo motore del nervo trigemino

Il nucleo motore del nervo trigemino ha un profilo ovoidale ed è localizzato nella regione craniale del tegmento pontino, inferiormente alla parte laterale del pavimento del quarto ventricolo (si veda Fig. 13.3). Situato medialmente al nucleo sensitivo principale, dal quale lo separano le fibre del nervo trigemino, questo nucleo forma la parte rostrale della colonna efferente (viscerale speciale) faringea.

Il nucleo motore contiene i caratteristici grossi neuroni multipolari, frammenti a cellule multipolari più piccole. I neuroni sono organizzati in vari sottonuclei relativamente distinti, dai quali si dipartono gli assoni che innervano i singoli muscoli. Il nucleo motore del nervo trigemino riceve un'innervazione omo- e controlaterale dai fasci corticonucleari, mediante fibre che abbandonano i fasci a livello dei nuclei o più in alto nel ponte (fibre corticospinali aberranti) e possono terminare sui motoneuroni o sugli interneuroni. Il nucleo motore riceve fibre afferenti anche dai nuclei sensitivi del nervo trigemino e forse dal nucleo mesencefalico, le quali danno origine ad archi riflessi monosinaptici per il controllo propriocettivo dei muscoli masticatori. Altre afferenze giungono dalla formazione reticolare, dal nucleo rosso, dal tetto del mesencefalo, dal fascicolo longitudinale mediale e forse dal *locus coeruleus*. Nell'insieme, queste vie coordinano la salivazione con la masticazione.

Riflesso del muscolo tensore del timpano e del muscolo stapedio

I suoni intensi inducono la contrazione riflessa dei muscoli tensore del timpano e stapedio, che attenua i movimenti della membrana timpanica e della catena degli ossicini nell'orecchio medio. Gli impulsi afferenti sono convogliati dal nervo codeare ai nuclei codeari del tronco encefalico. Le fibre efferenti dirette al tensore del timpano originano nel nucleo motore del nervo trigemino e decorrono nel ramo mandibolare del nervo omonimo. Le fibre efferenti dirette al muscolo stapedio originano nel nucleo del nervo faciale e decorrono nel nervo omonimo.

Nuclei salivatori

I nuclei salivatori si trovano in prossimità del polo superiore del nucleo dorsale del nervo vago, subito al di sopra della giunzione bulbopontina e in prossimità del polo inferiore del nucleo del nervo faciale. Vengono tipicamente suddivisi nei sottonuclei salivatorio superiore e salivatorio inferiore, che inviano fibre pregangliari parasimpatiche rispettivamente ai nervi faciale e glossofaringeo per il controllo della secrezione salivare e lacrimale.

MESENCEFALO

CARATTERISTICHE ESTERNE E RAPPORTI ANATOMICI

Il mesencefalo passa attraverso l'incisura del tentorio e collega il ponte e il cervelletto con il diencefalo. Costituisce il segmento più

corto del tronco encefalico (ha una lunghezza non superiore ai 2 cm) ed è contenuto per la maggior parte nella fossa cranica posteriore (Haines 2013, Nieuwenhuys et al. 2008). Da ciascun lato si trova in rapporto con la circonvoluzione paraippocampale che, quando si esamina la superficie inferiore dell'encefalo, ne nasconde le facce laterali. A scopo descrittivo, il mesencefalo viene suddiviso in un tetto che comprende l'area pretettale e i tubercoli quadrigemini, e in un piede del peduncolo cerebrale che comprende la sostanza nera e il peduncolo cerebrale (si veda Fig. 13.2). Il primo contiene cellule pigmentate e il secondo fasci discendenti clinicamente importanti. Il tegmento mesencefalico corrisponde all'area centrale del mesencefalo, tra il tetto e la sostanza nera; l'acquedotto cerebrale si trova a livello dell'interfaccia del tetto e il tegmento all'interno della sostanza grigia periacqueduttale (Haines 2013). Il peduncolo cerebrale può essere considerato il mesencefalo situato al di sotto del tetto (tegmento e piede del peduncolo cerebrale).

I piedi dei peduncoli cerebrali hanno una superficie corrugata ed emergono dagli emisferi cerebrali. Nel loro decorso discendente convergono, formando i margini caudolaterali della fossa interpeduncolare, e infine entrano nella parte basilare del ponte (Figg. 13.15 e 13.16). A livello dell'incisura del tentorio, l'arteria basilare si biforca, a livello della fossa interpeduncolare, nei segmenti P1 destro e sinistro delle arterie cerebrali posteriori e immediatamente prima della biforcazione dà origine alle arterie cerebellari superiori. L'arteria cerebrale posteriore e l'arteria cerebellare superiore circondano lateralmente la superficie ventrale di ciascun piede del peduncolo cerebrale, la prima decorrendo al di sopra del tentorio del cervelletto, la seconda al di sotto. Tra le due arterie decorrono i nervi oculomotore e trocleare. Le radici del nervo oculomotore emergono dalla faccia mediale del peduncolo attraverso il solco dell'oculomotore. In corrispondenza della superficie mediale del piede del peduncolo, nella fossa interpeduncolare, l'arteria comunicante posteriore si unisce all'arteria cerebrale posteriore. Le numerose piccole aperture della fossa interpeduncolare costituiscono la sostanza perforata posteriore, attraversata dai rami centrali delle arterie cerebrali posteriori. Il tratto ottico si trova nel punto in cui il piede emerge dagli emisferi cerebrali.

I collicoli superiori e inferiori sono due paia di rilievi sulla superficie dorsale del mesencefalo (si veda Fig. 13.5), situati al di sopra del velo midollare superiore, inferiormente all'epifisi e caudalmente alla commessura posteriore. Trovandosi sotto lo splenio del corpo calloso, si trovano inferiormente e medialmente rispetto al *pulvinar* del talamo. I collicoli superiori e inferiori sono separati tra loro da un solco a croce. L'estremità craniale del braccio sagittale del solco si allarga in una depressione ospitante l'epifisi, mentre dall'estremità caudale si diparte il frenulo del veio, mediano, sul veio midollare superiore. Ai lati del frenulo e caudalmente al collicolo inferiore, emerge il nervo trocleare, che si porta ventralmente e decorre sulle facce laterali dei peduncoli cerebrali, attraversando la cisterna interpeduncolare per raggiungere l'estremità petrosa del seno cavernoso. I collicoli superiori, più voluminosi di quelli inferiori, sono centri per i riflessi visivi; i collicoli inferiori fanno invece parte della via acustica ascendente.

Dalla superficie laterale di ciascun collicolo si distacca un rilievo diretto in avanti e lateralmente, denominato *brachium* (braccio) (si veda Fig. 13.5). Il braccio del collicolo superiore (braccio quadrigemino superiore) decorre sotto il *pulvinar*, in parte sovrapposto al corpo genicolato mediale, e trasporta le fibre retiniche dirette al collicolo superiore; il braccio del collicolo inferiore (braccio quadrigemino inferiore) si porta in alto e in avanti ed è percorso dalle fibre del lemnisco laterale e da fibre originate dal collicolo inferiore, dirette al corpo genicolato mediale.

ORGANIZZAZIONE INTERNA

Sezione trasversale del mesencefalo

In sezione trasversale i peduncoli cerebrali appaiono costituiti da una regione dorsale e da una ventrale, separate dalla sostanza nera (o *substantia nigra*) (si vedano Figg. 13.15 e 13.16). Da ambo i lati, la regione dorsale è detta tegmento e quella ventrale piede del peduncolo cerebrale. Le parti tegmentali dei due lati sono unite lungo la linea mediana, mentre i piedi sono separati tra loro.

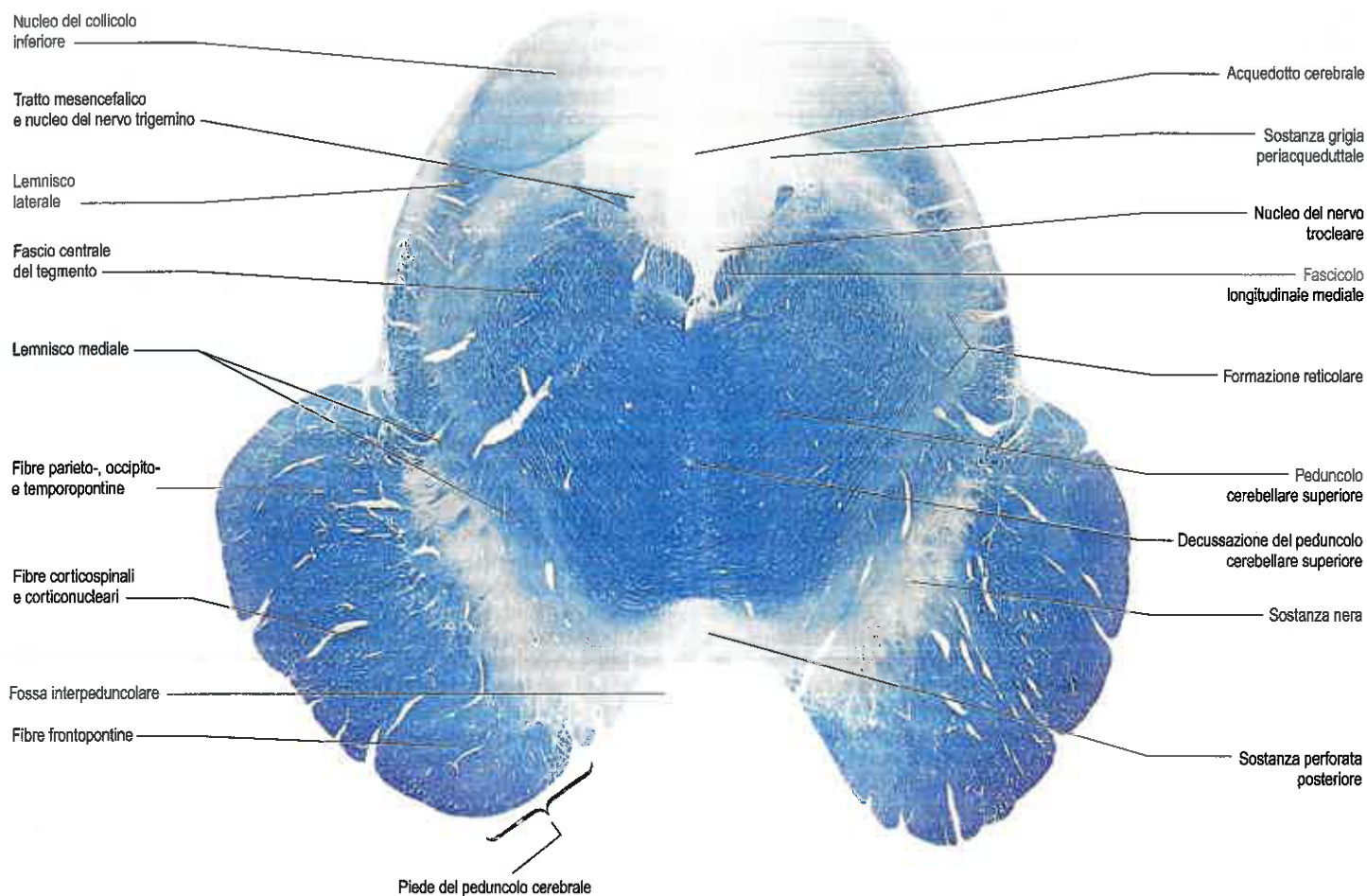


Fig. 13.15 Sezione trasversale del mesencefalo a livello dei collicoli inferiori.

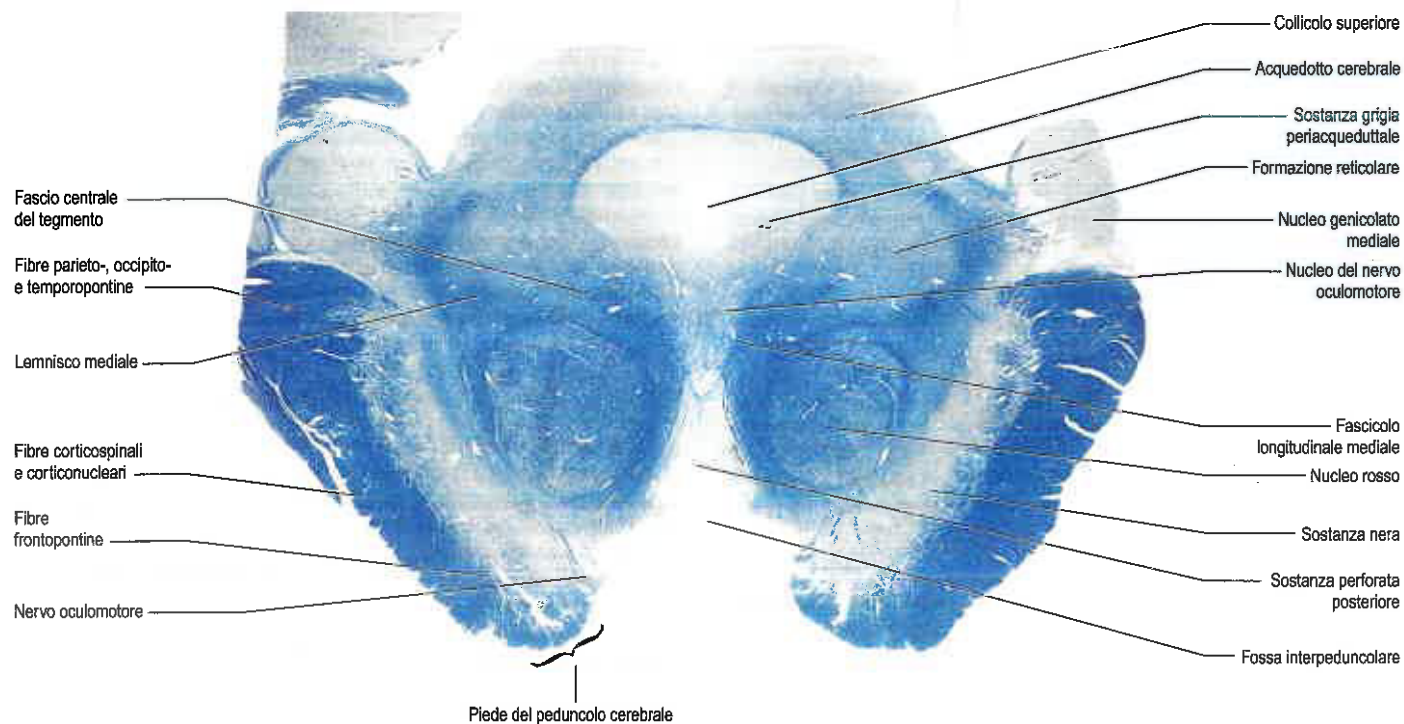


Fig. 13.16 Sezione trasversale del mesencefalo a livello dei collicoli superiori.

Piede del peduncolo cerebrale

Il piede del peduncolo cerebrale ha una sezione approssimativamente semilunare, convessa esternamente e concava internamente, ed è costituito dalle fibre corticonucleari, corticospinali e corticopontine. Le fibre corticonucleari terminano a vari livelli del tronco encefalico e in molti casi nei nuclei dei nervi cranici. Le fibre corticospinali attraversano il tronco encefalico senza interrompersi andando a costituire le piramidi bulbari, per poi proseguire, a valle, come fasci corticospinali nel midollo spinale (si veda Fig. 12.16). Le fibre corticopontine e corticospinali occupano circa i due terzi centrali del piede del peduncolo cerebrale. Le fibre corticopontine originano nella corteccia cerebrale e formano due gruppi, entrambi diretti ai nuclei basilari del ponte. Le fibre frontopontine originano dal lobo frontale, principalmente dalle aree 6 e 4, attraversano la capsula interna e vanno a occupare il quarto mediale del piede del peduncolo omolaterale. Le fibre temporo-pontine originano soprattutto dalla regione posteriore del lobo temporale, attraversano la capsula interna e occupano la parte laterale del piede del peduncolo omolaterale. Nel piede del peduncolo sono state descritte anche fibre parietopontine e occipitopontine, situate medialmente alle fibre temporo-pontine; unitamente, occupano il terzo laterale del piede. Le proiezioni corticopontine comprendono inoltre alcune fibre provenienti dalla corteccia somestesica primaria.

Sostanza nera

La sostanza nera è un grosso nucleo che si estende per tutta la lunghezza del mesencefalo, interposta tra il piede del peduncolo cerebrale ventrolateralmente e le fibre ascendenti dei lemnischi dorsomedialmente (si vedano Figg. 13.5 e 13.6). La sua parte mediale è attraversata dagli assoni del nervo oculomotore diretti verso il punto di emergenza del nervo stesso, nella fossa interpeduncolare. La sostanza nera è suddivisa in una parte più ampia, compatta (*pars compacta*) dorsale, in una parte reticolata (*pars reticulata*) ventrale, e in una parte laterale (*pars lateralis*) più piccola.

La *pars compacta* consta di neuroni pigmentati, scuri, contenenti granuli di neuromelanina e disposti irregolarmente, che penetrano parzialmente nella *pars reticulata* sottostante. La pigmentazione aumenta con l'età, risulta più evidente nei primati (massima nell'uomo) ed è presente anche negli albinati. I neuroni pigmentati della *pars compacta* sintetizzano dopamina, il loro neurotrasmettitore, e corrispondono al gruppo di neuroni dopaminergici A9 (Fig. 13.17). Essi proiettano prevalentemente al nucleo caudato e *putamen* in maniera topograficamente organizzata, ma anche al globo pallido e al nucleo subtalamico. In-

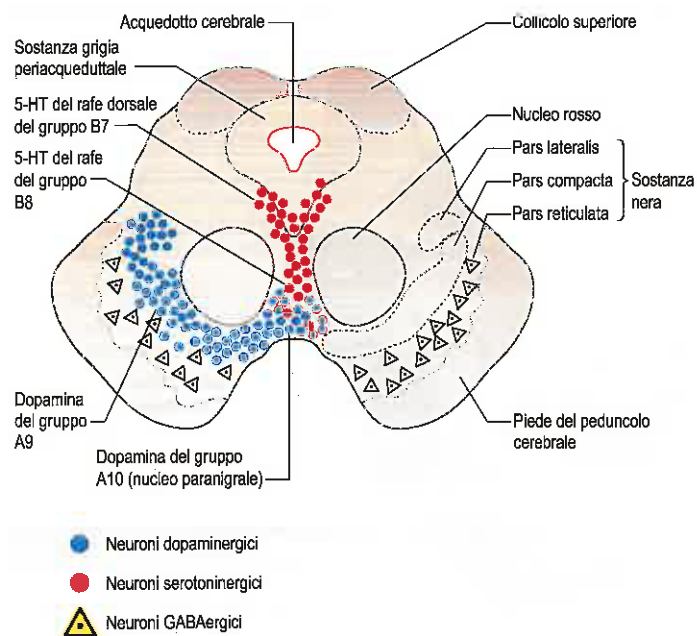


Fig. 13.17 Sezione trasversale del mesencefalo che raffigura la disposizione dei gruppi di neuroni dopaminergici A9 e A10 nella sostanza nera (a sinistra) e dei gruppi di neuroni serotoninergici B7 e B8 nel rafe.

sieme al nucleo rettorubrale (A8), costituiscono la maggior parte dei neuroni dopaminergici del mesencefalo e rappresentano l'origine del sistema della dopamina mesostriatale che proietta al corpo striato. Le parti compatte di ciascun lato sono unite tramite il gruppo tegmentale ventrale dopaminergico A10, detto anche nucleo paranigrale. Questo nucleo è la fonte del sistema dopaminergico mesolimbico che fornisce afferenti al corpo striato ventrale, alle regioni adiacenti del corpo striato dorsale e alle aree corticali prefrontale e cingolata anteriore. I neuroni dopaminergici della *pars compacta* (A9) e dell'area tegmentale ventrale (A10) adiacente contengono colecistochinina (CCK) o somatostatina.

La *pars reticulata* si estende rostralmente fino alla regione subtalamica. È costituita da gruppi di neuroni multipolari, molti dei quali frammentati alle fibre del piede del peduncolo cerebrale. Essa viene considerata un omologo del segmento interno (mediale) del globo pallido, alla quale somiglia in termini di citoarchitettura e connessioni. Contiene neuroni molto simili a quelli del globo pallido, con arborizzazioni dendritiche discoidali che, come in quest'ultimo, sono orientate perpendicolarmente rispetto alle afferenze striatali con le quali probabilmente fanno sinapsi in passant. Gran parte dei neuroni della *pars reticulata* sono a trasmissione GABAergica, ma contengono anche elevati livelli di ferro. Essi proiettano rostralmente ai nuclei talamici ventrale anteriore e dorsomediale e agli strati profondi (polisensitivi) del collicolo superiore e caudalmente al nucleo peduncolopontino e alla formazione reticolare del tronco encefalico, che riverberano gli impulsi ai neuroni del corno anteriore del midollo spinale. Si ritiene che il collegamento tra il corpo striato e il collicolo superiore, tramite la *pars reticulata*, intervenga nel controllo dello sguardo analogamente alla via che, attraverso il globo pallido, il talamo e la corteccia motoria supplementare, dà inizio al movimento. I disturbi dello sguardo (scarso controllo o fissità), caratteristici del Parkinson avanzato, della paralisi sopranucleare progressiva e della corea di Huntington, sembrano confermare questa ipotesi.

La sostanza nera è connessa reciprocamente con i nuclei della base, approfonditi nel Capitolo 24. In breve, le fibre striatonigrali topograficamente organizzate, alcune delle quali opposte alle fibre striatopallidali, originano dal nucleo caudato e dal *putamen* e proiettano alla *pars reticulata*. Esse utilizzano GABA, la sostanza P e le encefaline e sono distribuite in modo differenziato nella *pars reticulata*, nella cui parte mediale terminano le fibre encefalinergiche e nella sua totalità terminano le fibre della sostanza P. In particolare, la testa del nucleo caudato proietta al terzo rostrale della sostanza nera, mentre il *putamen* proietta a tutta la sostanza nera. Le fibre striatonigrali terminano con sinapsi assodendritiche. Un piccolo contingente di fibre pallidonigrali GABAergiche, originate dal segmento esterno (laterale) del globo pallido, termina principalmente nella *pars reticulata*. Il nucleo subtalamico invia un importante contingente di fibre glutamatergiche alla *pars reticulata* e al globo pallido. Esistono inoltre fibre corticonigrali, originate dalle circonvoluzioni precentrali e postcentrali e dirette alla *pars reticulata*: si tratta prevalentemente di una proiezione glutamatergica.

La *pars lateralis* della sostanza nera proietta al collicolo superiore omolaterale e potrebbe essere implicata nel controllo dei movimenti saccadici degli occhi.

Nel tegmento ventrale sono presenti altri due gruppi di cellule dopaminergiche: il gruppo A10 nella regione rostromediale, corrispondente all'area ventrale del tegmento (di Tsai), e il gruppo A8 nell'area dorsolaterale della *pars reticulata*, che forma il nucleo pigmentoso parabrachiale (Nieuwenhuys 1985). L'intero sistema di neuroni dopaminergici del tegmento ventrale funziona come un centro integrato per il comportamento adattativo. Questo sistema proietta a varie vie, principalmente tramite fibre ascendenti omolaterali del fascio mediale del proencefalo. Queste vie costituiscono un circuito mesodiencefalico diretto ai nuclei talamici e ipotalamici; un circuito mesostriatale diretto al nucleo caudato e al *putamen*; una via mesolimbica diretta al nucleo accumbens, al tubercolo olfattivo, alla parte laterale del setto, al nucleo interstiziale della stria terminale, all'amigdala e alla corteccia entorinale; e una via mesocorticale che proietta alla maggior parte delle aree corticali, ma soprattutto alla corteccia prefrontale, orbitofrontale e cingolata.

Tegmento del mesencefalo

Il tegmento del mesencefalo (si veda Fig. 13.2) si continua inferiormente con il tegmento pontino. A livello dei collicoli inferiori, la sostanza grigia è limitata a gruppi sparsi di neuroni della formazione reti-

colare e da una sostanza grigia (periacqueduttale) centrale che circonda l'acquedotto cerebrale. Nella sostanza grigia periacqueduttale si trova il nucleo trocleare, un nucleo paramediano localizzato in posizione corrispondente ai nuclei dei nervi abducente e ipoglosso ai livelli caudali del tronco encefalico. Il nucleo trocleare si estende per tutta la metà inferiore del mesencefalo, immediatamente al di sotto del nucleo del nervo oculomotore e immediatamente dietro al fascicolo longitudinale mediale.

Il nucleo mesencefalico del nervo trigemino occupa una posizione laterale nella sostanza grigia centrale e procede dal nucleo sensitivo principale del trigemino, nel ponte, fino al collicolo superiore, nel mesencefalo. È costituito da grossi neuroni unipolari ovoidali, come quelli dei gangli sensitivi periferici, disposti in tanti piccoli gruppi a formare lamine ricurve lungo i margini laterali della sostanza grigia periacqueduttale; i neuroni sono più addensati nella parte caudale.

Oltre a questi nuclei, il tegmento contiene molti altri neuroni sparsi, la maggior parte dei quali fanno parte della formazione reticolare.

La sostanza bianca del tegmento mesencefalico comprende la maggior parte dei fasci presenti nel tegmento pontino. La decussazione dei peduncoli cerebellari superiori è particolarmente in evidenza. Un gran numero di fibre che raggiunge il tegmento mesencefalico origina dai nuclei cerebellari, decorre ventromedialmente e decussa a livello del collicolo inferiore (si veda Fig. 13.5), quindi queste fibre ascendenti incapsulano lateralmente e penetrano nel nucleo rosso, nel quale alcune di esse o alcune loro collaterali terminano (si veda Fig. 13.16). La maggior parte di queste fibre cerebellari ascendenti, tuttavia, si porta al talamo per terminare nel nucleo ventrale laterale. Si ritiene che un contingente relativamente piccolo di fibre non crociate termini nella sostanza grigia periacqueduttale e nella formazione reticolare, nonché nel nucleo interstiziale e nel nucleo della commessura posteriore. Le fibre discendenti crociate originate dalla decussazione del peduncolo cerebellare superiore terminano anche nei nuclei pontini, nella formazione reticolare bulbare, nei nuclei del complesso olivare inferiore e, forse, in alcuni nuclei motori dei nervi cranici.

Il fascicolo longitudinale mediale si unisce alla colonna efferente somatica, dorsalmente alla decussazione dei peduncoli cerebellari superiori (si veda Fig. 13.15). I lemnischi mediale, trigeminale, laterale e spinale (sistema anterolaterale) formano un unico nastro ricurvo dorsomedialmente alla sostanza nera. I lemnischi mediale, trigeminale e spinale si portano in alto per contrarre sinapsi con i neuroni nelle regioni laterale (VPL) e mediale (VPM) del nucleo ventrale posteriore del talamo. Alcune fibre del lemnisco laterale terminano o inviano collaterali nel nucleo del collicolo inferiore; le rimanenti si uniscono alle fibre che originano dal collicolo inferiore ed entrano nel suo braccio, che le convoglia al corpo genicolato mediale.

A livello del collicolo superiore il tegmento contiene il nucleo rosso, esteso cranialmente fino alla regione subtalamica. La sostanza grigia centrale ventromediale intorno all'acquedotto cerebrale contiene, inoltre, il nucleo allungato del nervo oculomotore che confina con il fascicolo longitudinale mediale e si estende caudalmente fino al nucleo trocleare. Il nucleo del nervo oculomotore può essere suddiviso in sottocore, correlati con la distribuzione motoria del nervo oculomotore. Posteriormente al nucleo del nervo oculomotore si trova un gruppo di neuroni parasimpatici che controlla l'attività dei muscoli lisci intrinseci dell'occhio, il nucleo pregangliare di Edinger-Westphal. Sulla base delle sue connessioni, questo complesso è formato da un nucleo pregangliare di Edinger-Westphal che proietta solo verso il ganglio ciliare, e da un nucleo di Edinger-Westphal che proietta centralmente a un'ampia gamma di bersagli nel sistema nervoso centrale, ma non al ganglio ciliare (Kozicz et al. 2011).

Nucleo rosso

Il nucleo rosso è una massa rosa ovoidale, del diametro di circa 5 mm, situata dietro e medialmente alla sostanza nera (si veda Fig. 13.16). La colorazione è visibile solo nel tessuto fresco ed è causata da un pigmento contenente lo ione ferrico presente nei suoi neuroni multipolari. Il nucleo è costituito da neuroni di diverse dimensioni e la citoarchitettura varia in specie diverse. Nei primati la parte magnocellulare più caudale è ridotta mentre si osserva un aumento parallelo della parte parvocellulare più rostrale. Piccoli neuroni multipolari sono presenti in tutto il nucleo rosso. Nell'uomo, si ritiene che i neuroni più voluminosi della parte magnocellulare siano circa 200. L'elemento magnocellulare è considerato filogeneticamente antico, coerentemente con la

predominanza parvocellulare osservata nei primati. In direzione rostrale, il nucleo rosso è male definito e si fonde con la formazione reticolare e con il polo caudale del nucleo interstiziale. È attraversato e circondato da fascetti di fibre nervose, molte delle quali originate dal nucleo del nervo oculomotore.

Le principali afferenze al nucleo rosso sono costituite dalle fibre corticorubre e cerebellorubre. Le fibre corticorubre non crociate, originano dalle aree somatomotoria e somestica primaria. Negli animali, il nucleo rosso riceve fibre dal nucleo interposito controlaterale (corrispondente ai nuclei globoso ed emboliforme nell'uomo) e dal nucleo dentato, attraverso il peduncolo cerebellare superiore. Il nucleo rosso ha connessioni omo- e controlaterali, probabilmente reciproche, con i collicoli superiori. Nell'uomo, il fascio rubrospinale è esiguo, origina dalla parte magnocellulare del nucleo rosso. Queste fibre decussano formando la decussazione ventrale del tegmento, che si trova ventralmente alla decussazione tectospinale e ventromedialmente al nucleo rosso. Raggiunta la sostanza grigia ventralmente al peduncolo cerebellare inferiore, il fascio piega caudalmente per discendere nel lemnisco laterale adiacente; prosegue quindi ventralmente verso il tratto spinale e il nucleo del nervo trigemino attraverso il bulbo e raggiunge la parte superiore del midollo cervicale, frammento a fibre del fascio corticospinale laterale (Nathan e Smith 1982). Alcune fibre efferenti danno origine a un fascio rubrobulbare diretto ai nuclei motori dei nervi trigemino, faciale, oculomotore, trocleare e abducente. Solo poche fibre raggiungono il midollo cervicale.

Nell'uomo, il principale contingente efferente dal nucleo rosso è una componente discendente, omolaterale, del fascio centrale del tegmento. Inizialmente, questo fascio decorre ventrolateralmente al fascicolo longitudinale mediale e dorsolateralmente al nucleo rosso e alla decussazione dei peduncoli cerebellari superiori (si vedano Figg. 13.10-13.12 e 13.15). La maggior parte delle fibre origina dalla componente parvocellulare del nucleo rosso e si porta al complesso olivare inferiore omolaterale nel bulbo; alcune terminano nei nuclei reticolari del tronco encefalico. Nel fascio centrale del tegmento decorrono anche le fibre ascendenti e discendenti della formazione reticolare del tronco encefalico, che comprendono i fasci noradrenergici ascendenti dorsale e ventrale, il fascio serotoninergico ascendente ventrale, e alcune fibre dei fasci colinergici ascendenti dorsale e ventrale.

Come specificato in altre parti, le lesioni del sistema corticospinale nell'uomo causano paresi o paralisi permanente. Nelle scimmie, invece, la paralisi è completa in un primo momento, ma successivamente regredisce e si assiste a un buon recupero. La spiegazione di questa variabilità tra primati nelle possibilità di recupero delle lesioni corticospinali sembra legata a una diversa capacità del sistema rubrospinale di compensare la perdita dell'"impulso guida" corticospinale. Le scimmie non recuperano mai completamente le lesioni combinate dei fasci corticospinale e rubrospinale, a indicare che i due sistemi sono funzionalmente interconnessi nel controllo del movimento. Entrambi codificano i parametri della forza, della città e della direzione, ma il sistema rubrospinale dirige le attività soprattutto durante la fase finale e prima dell'inizio del movimento. Vi è pertanto una sovrapposizione nell'attività dei due sistemi per quanto riguarda il controllo di tutti i parametri coinvolti nei movimenti degli arti e persino delle singole dita. Tuttavia, il sistema corticospinale risulta più attivo durante l'apprendimento di movimenti nuovi, mentre il sistema rubrospinale rimane più attivo durante l'esecuzione di movimenti automatici appresi.

La proiezione rubro-olivare, che decorre nel fascio centrale del tegmento, connette il nucleo rosso, indirettamente, al cervelletto controlaterale tramite le fibre olivocerebellari. Si ritiene che il cervelletto sia implicato nell'apprendimento motorio, pertanto il sistema rubro-olivare potrebbe spostare il controllo dei movimenti appresi dal sistema corticospinale al sistema rubrospinale deputato all'automazione programmata. Lo scarso sviluppo di un sistema rubrospinale nell'uomo potrebbe spiegare lo scarso recupero della funzione motoria conseguente a ictus.

Nucleo del nervo oculomotore

Il complesso di nuclei dai quali origina il nervo oculomotore consta di vari gruppi di grossi motoneuroni (definiti nell'insieme nucleo del nervo oculomotore; si veda Fig. 13.16) e di neuroni parasimpatici pregangliari più piccoli (il nucleo pregangliare di Edinger-Westphal). I gruppi di motoneuroni del nucleo del nervo oculomotore vanno a innervare, in successione dorsoventrale, i muscoli omolaterali retto inferiore,

obliquo inferiore e retto mediale dell'occhio. Medialmente è presente una colonna di cellule che innerva il retto superiore controlaterale: gli assoni di questo sottonucleo si decussano nella sua parte caudale.

Dietro il nucleo principale del nervo oculomotore si trova il nucleo pregangliare di Edinger-Westphal, costituito da neuroni parasimpatici piccoli e multipolari. Gli assoni di questo nucleo si portano nel nervo oculomotore e fanno sinapsi con i neuroni postgangliari del ganglio ciliare (Kozicz et al. 2011).

I fascicoli di assoni derivati da questi sottonuclei si portano in avanti nel mesencefalo ed emergono come nervo oculomotore nella fossa interpeduncolare. Probabilmente, i fascicoli sono disposti in successione mediolaterale e vanno a innervare rispettivamente la pupilla, i muscoli retto inferiore, retto mediale, elevatore della palpebra superiore e retto superiore, nonché il muscolo obliquo inferiore. Nell'uomo, il nervo oculomotore contiene circa 15.000 assoni.

Le afferenze al nucleo del nervo oculomotore comprendono fibre provenienti dal nucleo interstiziale craniale del fascicolo longitudinale mediale e dal nucleo interstiziale di Cajal, nuclei entrambi implicate nel controllo dei movimenti verticali e torsionali dello sguardo. Altre fibre derivano, direttamente o indirettamente, dai nuclei della commessura posteriore, dal nucleo interstiziale di Cajal, dai campi oculari frontali, dal collicolo superiore, dal nucleo dentato e da altre aree corticali. Il fascicolo longitudinale mediale connette il nucleo del nervo oculomotore ai nuclei dei nervi trocleare, abducente e vestibolare; in particolare, i nuclei vestibolari mediale e laterale proiettano al sottonucleo del muscolo retto mediale.

Il nucleo pregangliare di Edinger-Westphal riceve afferenze soprattutto dai nuclei pretettali omo- e controlaterali (responsabili di mediare il riflesso pupillare alla luce) e dalla corteccia visiva (deputata alla mediazione dell'accomodazione).

Nucleo del nervo trocleare

Il nucleo del nervo trocleare è situato nella sostanza grigia periacqueduttale, adiacente al fascicolo longitudinale mediale, a livello del collicolo inferiore (si vedano Figg. 13.3 e 13.15). Questo nucleo è allineato alla parte anteromediale del complesso dell'oculomotore, nella posizione tipica dei nuclei efferenti somatici. Questo nucleo si trova caudalmente al nucleo oculomotore ed è distinguibile per le dimensioni più ridotte dei suoi neuroni. I due nuclei hanno afferenze simili. Le fibre efferenti decorrono dietro e lateralmente alla sostanza grigia centrale, discendono caudalmente e medialmente al nucleo mesencefalico per poi raggiungere l'estremità superiore del midollo superiore, ove si decussano ed emergono ai lati del frenulo e caudalmente al collicolo inferiore. Un piccolo contingente di fibre rimane omolaterale.

Fascicolo longitudinale mediale

Il fascicolo longitudinale mediale (si vedano Figg. 13.12 e 13.15) è un fascio composto di fibre a spessa guaina mielinica adiacente alla linea mediana, in posizione ventrale rispetto alla sostanza grigia periacqueduttale e periventricolare. Si estende rostralmente fino al nucleo interstiziale di Cajal, nella parete laterale del terzo ventricolo, subito sopra l'acquedotto cerebrale. Il fascicolo mantiene la sua posizione rispetto alla sostanza grigia centrale per tutto il suo tragitto nel mesencefalo, nel ponte e nella parte superiore del bulbo, ma viene spostato ventralmente dalla decussazione motoria (piramidale) contenente fibre corticospinali.

Il fascicolo longitudinale mediale stabilisce connessioni reciproche tra i nuclei dei nervi oculomotore, trocleare, abducente, pregangliare di Edinger-Westphal, vestibolari, reticolari e il nucleo accessorio spinale, coordinando i movimenti coniugati degli occhi e quelli associati della testa e del collo. Le lesioni del fascicolo causano oftalmoplegia internucleare. Tutti e quattro i nuclei vestibolari forniscono fibre ascendenti: quelle provenienti dal nucleo superiore rimangono omolaterali, mentre le altre in parte si incrociano. Alcune fibre ascendenti raggiungono il nucleo interstiziale e il nucleo della commessura posteriore, e alcune si decussano per raggiungere i nuclei del lato opposto. Le fibre discendenti originate dai nuclei vestibolari mediali (e forse anche quelle dei nuclei laterale e inferiore) si decussano in parte e discendono nel fascicolo per formare il fascio vestibolospinale mediale, che decorre nel fascicolo longitudinale mediale del midollo spinale. Entrano a fare parte del fascicolo anche fibre provenienti dal nucleo dorsale del corpo trapezoide, dal nucleo del lemisco laterale e dal nucleo della commessura posteriore. Quindi, tramite il fascicolo longitudi-

inale mediale, entrambe le componenti – cocleare e vestibolare – del nervo statoacustico possono influenzare i movimenti della testa e degli occhi. È possibile che alcune fibre ascendenti del fascicolo longitudinale mediale che trasportano impulsi vestibolari si spingano fino al talamo.

Tetto

Collicolo inferiore

Il collicolo inferiore (si veda Fig. 13.15) fa parte della via uditiva ascendente e riceve la maggior parte delle terminazioni del lemisco laterale. Esso è costituito da un nucleo principale centrale, di forma ovoidale, lateralmente alla sostanza grigia periacqueduttale ed è circondato da una lamina di fibre nervose, molte delle quali provengono dal lemisco laterale e terminano nel nucleo. Il nucleo centrale è suddiviso in una zona dorsomediale e in una ventrolaterale, rivestite da una corteccia dorsale. Nell'uomo, la citoarchitettura della corteccia presenta quattro strati: lo strato I contiene piccoli neuroni con campi dendritici radiali appiattiti; lo strato II contiene neuroni di medie dimensioni con campi dendritici ovoidali, allineati parallelamente alla superficie del collicolo; lo strato III contiene neuroni di medie dimensioni con campi dendritici sferici; e lo strato IV contiene neuroni grandi con campi dendritici di forma variabile.

La maggior parte delle fibre efferenti del collicolo inferiore si porta al nucleo genicolato mediale omolaterale, per mezzo del braccio inferiore. Le fibre del lemisco laterale fanno sinapsi solo nel nucleo centrale e alcune raggiungono il nucleo genicolato mediale senza interrompersi. Nell'uomo, la porzione ventrale del nucleo genicolato mediale riceve una proiezione topografica dal nucleo centrale mentre la divisione dorsale riceve una proiezione analoga dalla corteccia dorsale. Alcune fibre collicologenicolate non fanno sinapsi nel nucleo genicolato mediale ma proseguono, insieme a quelle che fanno sinapsi, nella radiazione acustica fino a raggiungere la corteccia uditiva. Esistono poi fibre a proiezione centrifuga che dalla stessa corteccia uditiva discendono fino a raggiungere il collicolo inferiore tramite il corpo genicolato mediale, in cui alcune passano senza interrompersi. Questa via discendente può esercitare i suoi effetti a vari livelli (a partire dal nucleo genicolato mediale in giù) ed è probabile che essa si colleghi, tramite il nucleo olivare superiore e i nuclei cocleari, con il sistema delle fibre cocleari efferenti.

Collicolo superiore

Il collicolo superiore ha una caratteristica struttura a strati. Procedendo dalla superficie in profondità, può essere suddiviso in sette strati: strato zonale, strato grigio superficiale, strato ottico, strato grigio intermedio, strato grigio profondo, strato bianco profondo e strato periventricolare, costituiti alternativamente dai corpi neuronali e dai loro processi. Lo strato zonale è costituito in prevalenza da fibre mieliniche e amieliniche che provengono dalla corteccia occipitale (aree 17, 18 e 19) come fascio corticotettale esterno, ma contiene anche alcuni piccoli neuroni disposti orizzontalmente. Lo strato grigio superficiale (strato cinereo) forma una lamina a sezione semilunare che riveste gli strati profondi ed è costituito da tanti piccoli interneuroni multipolari sui quali fanno sinapsi le fibre corticali. Lo strato ottico è costituito in parte da fibre del tratto ottico provenienti dalla retina, che in prossimità della loro terminazione emettono numerosi rami collaterali che raggiungono l'intera superficie anteroposteriore degli strati superficiali contigui. Tale distribuzione crea una mappa retinotopica del campo visivo controlaterale, nel quale la fovea è rappresentata anterolateralmente. Gli assoni retinici terminano in gruppi originati da specifici neuroni retinotettali e come collaterali delle fibre retinogenicolate. Lo strato ottico contiene anche alcuni grandi neuroni multipolari e si ritiene che le fibre efferenti dirette alla retina originino da questo strato.

Gli strati intermedi grigi e bianchi costituiscono nell'insieme la principale area di ricezione del collicolo superiore. Le principali afferenze sono rappresentate dalla via corticotettale mediale originante dai neuroni dello strato V della corteccia occipitale omolaterale (area 18) e da altre aree neocorticali implicate nei movimenti dei bulbi oculari correlati all'atto del seguire lo spostamento di un oggetto. Questi strati ricevono anche afferenze dal midollo spinale controlaterale (tramite le fibre spinotettali nel sistema anterolaterale), dal collicolo inferiore, dal *locus coeruleus* e dai nuclei del rafe (originate da neuroni noradrenergici).

e serotoninergici). Gli strati profondi grigio e bianco, infine, adiacenti al grigio periacqueduttale, sono denominati nell'insieme nucleo parabisimino e sono costituiti da neuroni i cui dendriti si spingono verso la superficie, nello strato ottico, e i cui assoni danno origine alla maggior parte dei sistemi efferenti del collicolo superiore.

Il collicolo superiore riceve afferenze da molte regioni, tra cui la retina, il midollo spinale, il collicolo inferiore e la corteccia occipitale e temporale. Le prime tre vie trasportano informazioni visive, tattili e forse termodoriche e uditive. Le proiezioni efferenti dai collicoli superiori sono dirette alla retina, al nucleo genicolato laterale, al pretetto, al nucleo parabisimino, al *pulvinar* (parti inferiore, mediale e laterale), e a numerosi centri del tronco encefalico e del midollo spinale. Le fibre che fanno sinapsi nel *pulvinar* vengono ritrasmesse alla corteccia visiva primaria e secondaria e costituiscono una via retino-corticale extragenicolata implicata nei processi di orientamento e di attenzione.

Anche i fasci tectospinale e tectobulbare originano dai collicoli superiori. Essi piegano ventralmente intorno alla sostanza grigia centrale per decussarsi anteriormente al nucleo del nervo oculomotore e ai fascicoli longitudinali mediali, andando a costituire la decussazione dorsale del tegmento. Il fascio tectospinale discende nel bulbo ventralmente al fascicolo longitudinale mediale per tutto il tronco encefalico, diverge ventrolateralmente a livello della decussazione motoria e si sposta medialmente nel cordone anteriore, in associazione al fascicolo longitudinale mediale. Le fibre tectospinali si portano in basso al midollo cervicale. Il fascio tectobulbare, prevalentemente crociato, discende affiancato al fascio tectospinale e termina nei nuclei pontini e nei nuclei motori dei nervi cranici, specialmente in quelli che innervano i muscoli oculomotori. Questo fascio è implicato nei movimenti oculari riflessi. Altre fibre tectotegmentali raggiungono vari nuclei nella formazione reticolare del tegmento mesencefalico o laterale e la formazione reticolare bulbo-pontina controlaterale (nuclei reticolari: gigantocellulare, caudale pontino e orale pontino), nonché la sostanza nera e il nucleo rosso. Le fibre tectopontine, che probabilmente entrano a fare parte del fascio tectospinale discendente, terminano nei nuclei pontini dorsolaterali, che a loro volta le riverberano al cervelletto.

Nucleo pretettale

Il nucleo pretettale, di cui fa parte il nucleo pretettale olivare, è una massa male definita di neuroni localizzata al confine tra mesencefalo e diencefalo e si estende da una regione situata posteriormente e lateralmente alla commessura posteriore fino verso il collicolo superiore, con il quale si continua in parte. Riceve afferenze dalla corteccia visiva tramite il braccio quadrigemino superiore, dalla retina tramite la radice laterale del tratto ottico, e dal collicolo superiore. Le sue fibre efferenti raggiungono i nuclei pregangliari di Edinger-Westphal bilateralmente: quelle che si decussano decorrono ventralmente all'acquedotto cerebrale (del Silvio) o attraversano la commessura posteriore. In tal modo, il muscolo sfintere della pupilla di ambedue gli occhi si contrae consensualmente in risposta a stimoli luminosi unilaterali. Pare che questo riflesso pupillare consensuale di risposta alla luce non sia l'unica attività in cui interviene il nucleo pretettale. Alcune sue fibre efferenti raggiungono il *pulvinar* e gli strati profondi del collicolo superiore, costituendo un'ulteriore via extragenicolata diretta alla corteccia cerebrale.

FORMAZIONE RETICOLARE DEL TRONCO ENCEFALICO

Il tronco encefalico contiene vaste aree costituite da corpi cellulari neuronali frammisti a fibre nervose, denominate nel loro insieme formazione reticolare (Haines 2013, Nieuwenhuys et al. 2008, Olszewski e Baxter 1954). Le regioni reticolari sono spesso considerate filogeneticamente antiche e rappresentano una primitiva rete neurale sul cui substrato si sarebbero sviluppati nel corso dell'evoluzione circuiti nervosi dotati di un più alto livello di organizzazione e funzionalmente specializzati.

Le regioni reticolari sono tendenzialmente insieme male delimitati di neuroni con connessioni di tipo diffuso. Anche le loro vie di conduzione, spesso complesse e polisintaptiche, sono di difficile definizione

anatomica; in esse possono essere identificate componenti sia ascendenti sia discendenti e le une e le altre constano di fibre crociate, non crociate e a volte bilaterali. Le regioni reticolari, inoltre, presentano elementi sia somatici sia viscerali. Nella formazione reticolare si possono distinguere anche alcuni importanti e distinti gruppi neuronali, classificati in base alle loro connessioni e al neurotrasmettitore utilizzato: i gruppi di neuroni dopaminergici e noradrenergici (gruppo A), i gruppi serotoninergici (gruppo B) i gruppi adrenergici (gruppo C) e i gruppi colinergici (gruppo Ch) (Dahlström e Fuxe 1964, Dahlström e Fuxe 1965, Nieuwenhuys 1985, Siegel et al. 1999).

I neuroni reticolari presentano lunghi dendriti che si espandono lungo l'asse maggiore del tronco encefalico e che si allargano fino a interessare il 50% della sezione trasversale della metà del tronco encefalico ove possono intersecarsi o fare sinapsi con complessi di fibre ascendenti e discendenti. Molti assoni dei neuroni reticolari ascendono, o discendono, o si biforcano per dirigersi in entrambe le direzioni, percorrendo talora notevoli distanze (forse tutta la lunghezza del tronco encefalico e oltre).

È dunque evidente che il gran numero di fibre afferenti che convergono sui singoli neuroni reticolari, nonché la miriade di sinapsi stabilite e di neuroni contattati dalle fibre efferenti, costituiscono la base strutturale delle risposte "polimodali", "diffuse" o "non specifiche" attribuite alla formazione reticolare.

Un tipo assai differente di arborizzazione dendritica è caratterizzato da dendriti brevi molto ramificati, sinuosi o arcuati, che costituiscono circuiti rientranti alla periferia di un gruppo di nuclei in modo da definire un confine tra il raggruppamento stesso e il circostante tessuto nervoso. La quantità di neuroni con corpi cellulari di diversa grandezza differisce da una zona all'altra; alcune regioni sono costituite esclusivamente da neuroni multipolari di dimensioni medio-piccole (regioni "parvocellulari"), mentre in altre sedi questi sono frammisti a grandi neuroni multipolari: nuclei "gigantocellulari" o "magnocellulari".

In generale, la formazione reticolare è un nucleo continuo che attraversa tutto il tronco encefalico, e si continua in basso con le lamine grigie intermedie reticolari del midollo spinale. Tale colonna si può suddividere, in base a caratteristiche citologiche, neurochimiche e funzionali, in tre colonne longitudinali disposte da arbo a lati: una colonna mediana, una colonna mediale, costituita prevalentemente da grandi neuroni reticolari, e una colonna laterale costituita prevalentemente da neuroni intermedi (Fig. 13.18).

COLONNA MEDIANA DEI NUCLEI RETICOLARI

La colonna mediana dei nuclei reticolari si estende lungo tutto il bulbo, il ponte e il mesencefalo e contiene neuroni prevalentemente raggruppati in sottili lamine verticali bilaterali, poste immediatamente adiacenti alla linea mediana, e si spingono a occupare la regione paramediana. Nel loro insieme i suddetti nuclei reticolari vengono definiti nuclei del rafe. Nei nuclei del rafe, molti neuroni sono serotoninergici e riuniti in nove gruppi (B1-9) (si veda Fig. 13.17) (Dahlström e Fuxe 1964, Dahlström e Fuxe 1965, Nieuwenhuys 1985, Hornung 2003). Il nucleo pallido del rafe (B1) e il vicino nucleo oscuro del rafe (B2) occupano i due terzi superiori del bulbo e attraversano la giunzione pontobulbare. Il nucleo grande (*magnus*) del rafe, costituito in gran parte da neuroni B3, si sovrappone lievemente ai neuroni dei gruppi B1 e B2 e si estende verso l'alto fino al ponte caudale. Più in alto è localizzato il nucleo pontino del rafe, costituito da neuroni del gruppo B5. Sempre nel ponte, si trova il nucleo centrale superiore del rafe, costituito da gruppi neuronali B6 e B8. Il nucleo dorsale (rostrale) del rafe, corrispondente all'incirca al gruppo di neuroni B7, occupa infine gran parte del mesencefalo. B4 e B9 sono piccoli gruppi di cellule situati, rispettivamente, nel bulbo e nel mesencefalo.

Gli assoni dei neuroni serotoninergici del rafe si arborizzano ripetutamente in tutto il SNC.

Tutti i nuclei del rafe emettono proiezioni serotoninergiche discendenti dirette al tronco encefalico e al midollo spinale. Le connessioni del tronco encefalico sono molteplici e complesse. Il nucleo dorsale del rafe, ad esempio, oltre a inviare un gran numero di fibre al *locus coeruleus*, proietta anche al nucleo dorsale del tegmento e a gran parte della formazione reticolare rombencefalica, nonché ai nuclei centrale superiore, pontino e grande (*magnus*) del rafe.

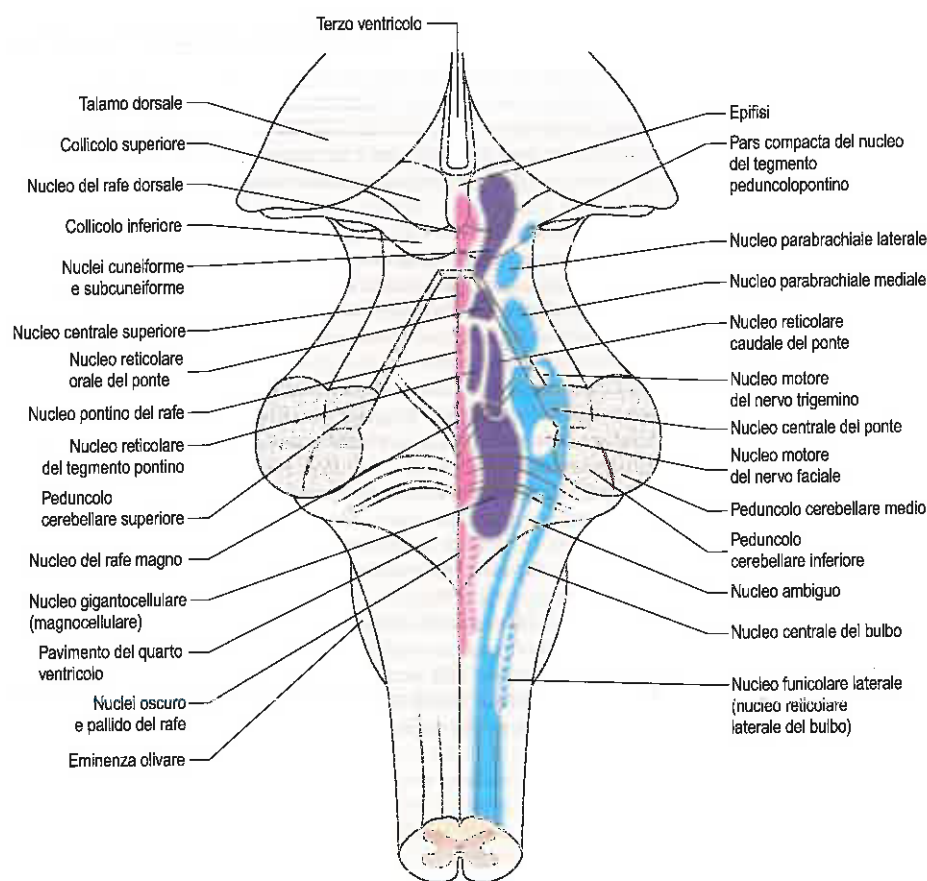


Fig. 13.18 Veduta dorsale del tronco encefalico che mostra la posizione approssimativa dei nuclei della formazione reticolare. Nuclei della colonna nucleare mediana e paramediana (rosa); nuclei della colonna mediale (viola); nuclei della colonna laterale (azzurro).

Gli assoni serotoninergici del rafe diretti al midollo spinale (fasci rafe spinali) originano principalmente da neuroni dei nuclei grande (*magnus*) pallido e oscuro del rafe, e proiettano come fascicoli spinali anteriore, posteriore e intermedio dei cordoni del midollo spinale per terminare rispettivamente nel corno anteriore del midollo spinale (tutti i neuomeri); nel corno posteriore del midollo spinale (lamine I, II e V di tutti i neuomeri); nella colonna intermedio-laterale toracolombare (pregangliare simpatica) e sacrale (pregangliare parasimpatica). Il fascio rafe spinale dorsale fa parte della via che controlla il dolore e origina da un centro mesencefalico di controllo del dolore localizzato nel grigio periacqueduttale, nel nucleo del rafe dorsale e nel nucleo cuneiforme. Il fascio rafe spinale intermedio (laterale) è inibitorio e contribuisce alla modulazione del controllo centrale simpatico della funzione cardiovascolare. Il sistema rafe spinale ventrale eccita i neuroni del corno anteriore e potrebbe potenziare le risposte motorie a stimoli nocicettivi.

Le connessioni del sistema serotoninergico del rafe mesencefalico sono principalmente connessioni reciproche con i centri superiori del sistema limbico, del setto, della corteccia prefrontale e dell'ipotalamo. I sistemi di fibre efferenti formano un voluminoso fascio ascendente ventrale e un fascio ascendente dorsale più esiguo.

Le afferenze principali ai nuclei mesencefalici del rafe derivano dal nucleo interpeduncolare, che connette il sistema serotoninergico al sistema limbico; dal nucleo laterale dell'abenula, che collega il setto, l'ipotalamo preottico e la corteccia prefrontale tramite il fascicolo retroflesso e il fascio mediale del proencefalo; dalla sostanza grigia centrale del ponte.

Il sistema ascendente originato dai nuclei del rafe modula probabilmente l'attività del proencefalo, in modo particolare quella del sistema limbico, dei nuclei settali e dell'ipotalamo. L'esistenza di connessioni specifiche con determinate regioni suggerisce che il sistema del rafe eserciti una funzione di controllo selettiva, oltre che tonica.

COLONNA MEDIALE DEI NUCLEI RETICOLARI

La colonna mediale dei nuclei reticolari è costituita prevalentemente da neuroni di dimensioni intermedie, sebbene in alcune regioni siano presenti neuroni molto grandi, e la maggior parte di essi è caratterizza-

ta da arborizzazioni dendritiche disposte trasversalmente. Nella parte inferiore del bulbo, la colonna mediale (intermedia) dei nuclei reticolari è mal delimitata, probabilmente rappresentata da una sottile lamina di cellule ai lati dei nuclei del rafe. Nella parte alta del bulbo, invece, la colonna mediale si espande a formare il nucleo gigantocellulare (magnocellulare) bulbare, posto ventrolateralmente al nucleo del nervo ipoglosso, ventralmente ai nuclei del nervo vago e posteriormente al complesso olivare inferiore. Più in alto, la colonna mediale si continua nel nucleo gigantocellulare (magnocellulare) pontino, nella regione mediale del tegmento pontino. Le dimensioni dei suoi neuroni si riducono quindi improvvisamente per formare, in successione verso l'alto, i nuclei reticolari caudale e orale del tegmento pontino (all'incirca di pari estensione). La colonna mediale si espande quindi a formare superiormente i nuclei cuneiforme e subcuneiforme, per scomparire poi gradualmente nel tegmento mesencefalico (Haines 2013, Nieuwenhuys et al. 2008).

Gli assoni dei nuclei reticolari della colonna mediale formano all'interno di quest'ultima un sistema ascendente e discendente multisinaptico che si porta al midollo spinale e al diencefalo. Le vie discendenti formano i fasci reticolospinali pontino (mediale) e bulbospinali (laterale). Le fibre reticolospinali pontine originano dai nuclei caudale e orale della colonna reticolare mediale del ponte, discendono in gran parte omolateralmente nel cordone anteriore del midollo spinale e terminano nelle lamine midollari VII, VIII e IX. Le fibre reticolospinali bulbari discendono nel midollo spinale e si distribuiscono bilateralmente con una preponderanza omolaterale alle lamine VII, VIII, IX, e X e omolateralmente alle lamine IV, V e VI. Il sistema della colonna mediale dei nuclei reticolari regola l'attività del sistema motorio a livello midollare e la trasmissione degli stimoli nocicettivi a livello segmentale.

Le afferenze alla colonna mediale derivano dai fasci spinoreticolari e da collaterali delle vie cocleari, vestibolari e spinali trigeminali ascendenti. Le fibre spinoreticolari, parte del sistema anterolaterale, originano dai neuroni della sostanza grigia intermedia del midollo spinale, si decussano nella commessura bianca anteriore, ascendono nel cordone anterolaterale del midollo spinale e si distribuiscono non soltanto a tutti i nuclei reticolari della colonna mediale ma anche ai nuclei intralaminari del talamo.

COLONNA LATERALE DEI NUCLEI RETICOLARI

La colonna laterale dei nuclei reticolari è costituita da sei gruppi di nuclei: l'area parvocellulare, l'area ventrolaterale superficiale della formazione reticolare, i gruppi cellulari noradrenergici della regione laterale del tegmento pontino A1, A2, A4-A7 (A3 risulta assente nei primati), i gruppi cellulari adrenergici C1-C3 e i gruppi cellulari colinergici Ch5-Ch6 (Nieuwenhuys 1985, Siegel et al. 1999). I gruppi di nuclei Ch1-Ch4 si trovano nel proencefalo basale. La colonna laterale si estende in basso nei due terzi inferiori della regione laterale del tegmento pontino e nella parte alta del bulbo, dove è compresa tra il nucleo gigantocellulare medialmente e i nuclei sensitivi del nervo trigemino lateralmente. In basso si continua e si espande, costituendo gran parte della formazione reticolare lateralmente ai nuclei del rafe. Confina con la formazione reticolare ventrolaterale superficiale, con il nucleo del tratto solitario, il nucleo ambiguo e il nucleo dorsale del nervo vago e contiene un gruppo cellulare adrenergico C2 e un gruppo noradrenergico A2.

Il nucleo laterale paragigantocellulare è situato in corrispondenza del polo rostrale dell'area reticolare diffusa ventrolaterale superficiale (a livello del nucleo del faciale). Questa zona si estende caudalmente come nucleo retroambiguo e discende fino al midollo spinale. È costituita dai gruppi neuronali noradrenergici A1, A2, A4 e A5 e dal gruppo adrenergico C1. L'area reticolare ventrolaterale è implicata in riflessi cardiovascolari, respiratori, barocettivi e chemocettivi, nonché nella modulazione di stimoli nocicettivi. Il gruppo A2 (gruppo bulbare dorsale noradrenergico) include i neuroni del nucleo del tratto solitario, del nucleo del nervo vago e dell'area reticolare parvocellulare circostante. Il gruppo adrenergico C1 è situato rostralmente al gruppo A2. Il gruppo noradrenergico A4 si estende nella regione laterale del tegmento pontino, lungo la superficie subependimale del peduncolo cerebellare superiore. Il gruppo noradrenergico A5 forma parte del nucleo paragigantocellulare nella regione laterocaudale del tegmento pontino e, insieme al gruppo adrenergico C1, costituisce probabilmente un centro vasomotore. L'intera regione è stata suddivisa in aree funzionali in seguito a esperimenti effettuati in modelli animali, nei quali la stimolazione dei vari centri induceva risposte riflesse di vasocostrizione, tachicardia, depressione cardiaca e inspirazione, espirazione e sudorazione.

La sostanza grigia della formazione reticolare della regione laterale del tegmento pontino ha rapporti con il peduncolo cerebellare superiore e forma i nuclei parabrachiali mediale e laterale e il nucleo ventrale di Kölliker-Fuse, un centro pneumotassico. Il *locus coeruleus* (gruppo cellulare noradrenergico A6), l'area subcerulea, il gruppo cellulare noradrenergico A7 e il gruppo cellulare colinergico Ch5 del nucleo del tegmento peduncolo pontino fanno tutti parte della formazione reticolare della regione laterale del tegmento pontino e mesencefalico. Il gruppo A4 è talvolta considerato parte del complesso del *locus coeruleus*. Il gruppo mesencefalico Ch5 si continua caudalmente con il gruppo cellulare Ch6 nella sostanza grigia centrale del ponte.

Il gruppo cellulare A6 (parte del gruppo A4) comprende i neuroni noradrenergici della regione centrale del *locus coeruleus* e si estende ventralmente (nucleo subceruleo, A6Sc), rostralmente e in direzione laterocaudale (A6cg), fondendosi con il gruppo A4. Probabilmente il *locus coeruleus* è un centro dell'attenzione, che focalizza le funzioni cerebrali sulle esigenze predominanti. Il gruppo noradrenergico A7 occupa la parte anterosuperiore del tegmento pontino e si continua con i gruppi A5 e A1 attraverso la regione laterale del tegmento rombencefalico. Tramite gruppi cellulari noradrenergici, il complesso A7, A5, A1 è connesso anche con il gruppo A2 in basso e con il gruppo A6 in alto. I gruppi A5 e A7 si trovano prevalentemente nei nuclei parabrachiali mediale e di Kölliker-Fuse. La formazione reticolare della regione laterale del tegmento pontino, come quella della regione ventrolaterale, regola le funzioni respiratoria, cardiovascolare e gastrointestinale. Due centri di controllo della minzione si trovano in posizione dorsomediale e ventrolaterale nell'area laterale del tegmento pontino.

Le connessioni dei nuclei reticolari della colonna laterale sono complesse. I corti assoni ascendenti e discendenti dell'area reticolare parvocellulare vanno a costituire, tramite un sistema di fibre intrinseche bulbari (propriobulbari), le vie riflesse bulbari che collegano tutti i nuclei motori branchiali e il nucleo dell'ipoglosso con le afferenze centrali costituite dall'insieme dei nervi cranici. Quest'area riceve anche afferenze discendenti dalla corteccia motoria controlaterale tramite il fascio corti-

cotegmentale e dal nucleo rosso controlaterale tramite il fascio rubrospinale. Il fascicolo longitudinale catecolaminergico attraversa la formazione reticolare parvocellulare.

La formazione reticolare ventrolaterale superficiale riceve principalmente le afferenze dal nucleo del tratto solitario ed è implicata in riflessi cardiovascolari, barocettivi, chemocettivi e respiratori, ma riceve anche fibre dal midollo spinale, dalla corteccia insulare e dall'amigdala. Le fibre reticolospinali originate da questa regione terminano bilateralmente sui neuroni pregangliari del simpatico nel midollo spinale toracico. Le fibre del centro pneumotassico innervano un "centro inspiratorio" nella parte ventrolaterale del nucleo del tratto solitario e un centro misto espiratorio-inspiratorio della formazione reticolare ventrolaterale superficiale. I neuroni inspiratori di entrambi i centri inviano proiezioni monosinaptiche ai motoneuroni del nervo frenico e dei nervi intercostali. Gli assoni dei neuroni espiratori terminano sui motoneuroni inferiori, che innervano i muscoli intercostali e addominali.

I fasci reticolospinali originano dalla regione laterale del tegmento pontino. Un fascio subceruleospinale, prevalentemente omolaterale, si distribuisce nel midollo spinale a tutti i livelli tramite il cordone laterale. Le fibre reticolospinali pontine crociate, originate dalla regione anterolaterale del tegmento pontino, si decussano nella parte craniale del ponte e decorrono nel cordone posterolaterale del midollo spinale controlaterale, per distribuirsi alle lamine I, II, V e VI a tutti i livelli. Attraverso questo sistema di proiezioni, il centro pneumotassico innerva il nucleo del nervo frenico e i neuroni pregangliari simpatici T1-T3 omo- e controlaterali.

Le proiezioni bilaterali originate dai centri della minzione decorrono nel cordone laterale del midollo spinale per distribuirsi ai neuroni pregangliari parasimpatici del midollo sacrale (che innervano il muscolo detrusore della vescica urinaria) e ai neuroni del nucleo di Onuf (che innervano i muscoli del pavimento pelvico e degli sfinteri anale e uretrale).

Le fibre discendenti derivate dai neuroni noradrenergici del gruppo A6 del *locus coeruleus* proiettano nel fascicolo longitudinale dorsale (come braccio caudale del fascio periventricolare dorsale) e nel braccio caudale del fascio noradrenergico dorsale (come parte del fascio catecolaminergico longitudinale) per innervare, soprattutto omolateralmente, tutte le aree reticolari del rombencefalo; i nuclei principale e spinale del nervo trigemino, i nuclei pontini, cocleari e del lemisco laterale e, bilateralmente, tutti i neuroni autonomi pregangliari e la regione ventrale del corno dorsale in tutti i segmenti del midollo spinale.

Gran parte delle fibre ascendenti derivate dal *locus coeruleus* entra a fare parte del fascio noradrenergico dorsale (o tegmentale); altre fibre decorrono nel braccio craniale del fascio periventricolare dorsale o nel peduncolo cerebellare superiore e si distribuiscono ai nuclei cerebellari. Il fascio noradrenergico dorsale è voluminoso e attraversa il grigio periacqueduttale ventrolaterale per continuarsi, a livello dell'ipotalamo, nel fascio mediale del proencefalo che prosegue per innervare le aree telencefaliche. La via noradrenergica contiene assoni afferenti ed efferenti che connettono reciprocamente il *locus coeruleus* con le strutture che il fascio incontra lungo il suo tragitto, quali ad esempio la sostanza grigia centrale del mesencefalo, il nucleo dorsale del rafe, i collicoli superiori e inferiori, il nucleo interpeduncolare, l'epitalamo, il talamo dorsale, i nuclei dell'abenula, l'amigdala, il setto, il bulbo olfattivo e il nucleo olfattivo anteriore, l'intera formazione ippocampale e la neocortex.

Nucleo peduncolo pontino

Il nucleo peduncolo pontino (PPN) è situato nella parte dorsolaterale del tegmento pontomesencefalico. Nonostante vi sia confusione dal punto di vista terminologico, la maggior parte degli autori concorda che il nucleo peduncolo pontino sia delimitato lateralmente dal lemisco mediale, medialmente dal peduncolo cerebellare superiore e dalla sua decussazione, dorsalmente dai nuclei pontini cuneiformi e subcuneiformi e ventralmente dalla formazione reticolare pontina. Rostralmente, il margine ventrale è in contatto con la faccia mediale della sostanza nera ed è separato dal nucleo subtalamico dal campo retrorubrale. Il suo polo caudale è adiacente al *locus coeruleus* (Pahapill e Lozano 2000).

Il nucleo peduncolo pontino è stato suddiviso in due aree, sulla base della citoarchitettura e delle caratteristiche neurochimiche: una *pars compacta* caudale, formata principalmente da neuroni colinergici e una

TRONCO ENCEFALICO

pars dissipata rostrale, costituita da un numero simile di neuroni colinergici e glutamatergici, sparsi dal livello intermedio del mesencefalo a quello intermedio del ponte (Hamani et al. 2007). Il nucleo peduncolopontino è circondato dalla regione locomotoria mesencefalica, che include, inoltre, i nuclei cuneiformi e subcuneiformi. In studi sperimentali su animali si è osservato che la stimolazione della regione locomotoria mesencefalica sollecita la locomozione e che il nucleo peduncolopontino è implicato nell'avvio e nella modulazione dell'andatura e di altri movimenti stereotipati. In termini funzionali, il nucleo peduncolopontino è associato al sistema reticolare attivatore attraverso le sue connessioni colinergiche e glutamatergiche con i nuclei intralaminari del talamo. Tuttavia, le sue connessioni più importanti e complesse sono quelle reciproche con i nuclei della base, soprattutto il globo pallido interno e la sostanza nera; tali vie sono descritte in dettaglio nel Capitolo 16.

LESIONI DEL TRONCO ENCEFALICO

CONCETTI GENERALI

Le lesioni del tronco encefalico (Figg. 13.19 e 13.20) possono verificarsi in seguito a compressione estrinseca del tronco encefalico da parte di masse neoplastiche occupanti spazio (ad es. meningioma, schwannoma vestibolare, o carcinoma metastatico) o in seguito a patologie intrinseche (ad es. gliomi, patologie demielinizzanti, ictus). La sindrome clinica è in genere caratterizzata da: deficit del nervo cranico omolaterale ed emiplegia controlaterale (coinvolgimento corticospinale) e/o emianestesia controlaterale (sistema anterolaterale, colonna posteriore al lemnisco mediale). Le lesioni del tronco encefalico possono, inoltre, determinare segni cerebellari (danno alle afferenze ed efferenze cerebellari) o sintomi che riflettono piccoli difetti (nistagmo, oftalmoplegia internucleare) (Haines 2013, Posner et al. 2007).

In caso di lesioni del tronco encefalico, il deficit del nervo cranico rappresenta il segno che consente di localizzare nel migliore dei modi la lesione, in quanto permette di comprendere quale lato è interessato (i nervi cranici ricevono input e proiettano verso il lato omolaterale) e a quale livello all'interno del tronco encefalico. Le lesioni mesencefaliche (nervi cranici III, IV) causano oftalmoplegia, midriasi e ptosi della palpebra (paralisi del nervo oculomotore) e incapacità a guardare in alto (ad es. in caso di pinealoma). Le lesioni intermedie del ponte (nervo cranico V) possono causare perdita della sensibilità facciale e della cavità orale e debolezza dei muscoli masticatori. Tumori o lesioni a livello della giunzione pontobulbare (nervi cranici VI, VII, VIII) possono produrre debolezza del muscolo retto laterale, perdita di sensibilità facciale, sordità, vertigini o tinnito. Le le-

sioni bulbari (nervi cranici IX, X, XII e fibre che percorrono il XI) possono causare la "paralisi bulbare", ovvero disartria, disfagia e disfonìa, con atrofia di metà della lingua e deviazione, debolezza e atrofia dei muscoli sternocleidomastoideo e trapezio, accompagnate da segni e sintomi di coinvolgimento del fascio lungo (motorio, sensitivo o entrambi).

Sindrome da erniazione

Le sindromi da erniazione sono principalmente caratterizzate da danni a carico del tronco encefalico che determinano deficit. Un aumento della pressione intracranica, indicato da cefalea, nausea ed edema della papilla in un compartimento (tumore, emorragia, ascesso, disturbi metabolici), solitamente comporta l'estrusione delle strutture del SNC da un'area soggetta a maggiore pressione a un'area adiacente in cui la pressione è inferiore, determinando un'erniazione. Tutte le sindromi da erniazione, direttamente o indirettamente, compromettono la vitalità del tronco encefalico (Posner et al. 2007, Haines 2015).

Una lesione in espansione nelle aree parietofrontali, in posizione sopratentoriale, può causare l'erniazione di strutture come la circonvoluzione del cingolo, al di sotto del margine della falce cerebrale (si veda Fig. 13.20A). Inizialmente, potrebbe trattarsi di un evento "silente" (privo di segni e sintomi) o potrebbe presentarsi come debolezza degli arti inferiori correlata a compressione dell'arteria cerebrale anteriore (omolaterale, controlaterale o bilaterale) e a perdita di coscienza.

Le lesioni a carico degli emisferi possono ingrandirsi, avere ripercussioni sul lato opposto del cervello, e produrre una serie caratteristica di deficit (si veda Fig. 13.20B). Tra questi figurano perdita di coscienza, indicativa di danno del relé talamico del sistema reticolare attivatore, ipertono muscolare generale, variazione degli schemi respiratori e alterazione del movimento di occhi e pupille. In questi pazienti può verificarsi decortizzazione: gli arti inferiori si estendono e quelli superiori si flettono.

Quando la massa cerebrale compromette lo spazio sopratentoriale disponibile, complicando il quadro clinico, l'erniazione passa attraverso l'incisura del tentorio come erniazione transtentoriale (o centrale) (si veda Fig. 13.20C). In questi pazienti potrebbero verificarsi una significativa perdita di coscienza progressiva (potenzialmente seguita da stupor e coma), respirazione irregolare (tachipnea, respiro di Cheyne-Stokes), movimenti oculari compromessi (pupille dilatate o fisse). Quando tutti gli arti sono estesi, lo stato di decortizzazione può trasformarsi in rigidità da decerebrazione (tutte le estremità estese).

Le lesioni localizzate nel lobo temporale possono espandersi medialmente, forzando l'*uncus* e, probabilmente, la circonvoluzione paraippocampale sopra al margine del tentorio del cervelletto, comprimendo il mesencefalo (si veda Fig. 13.20D). Questa erniazione dell'*uncus* può

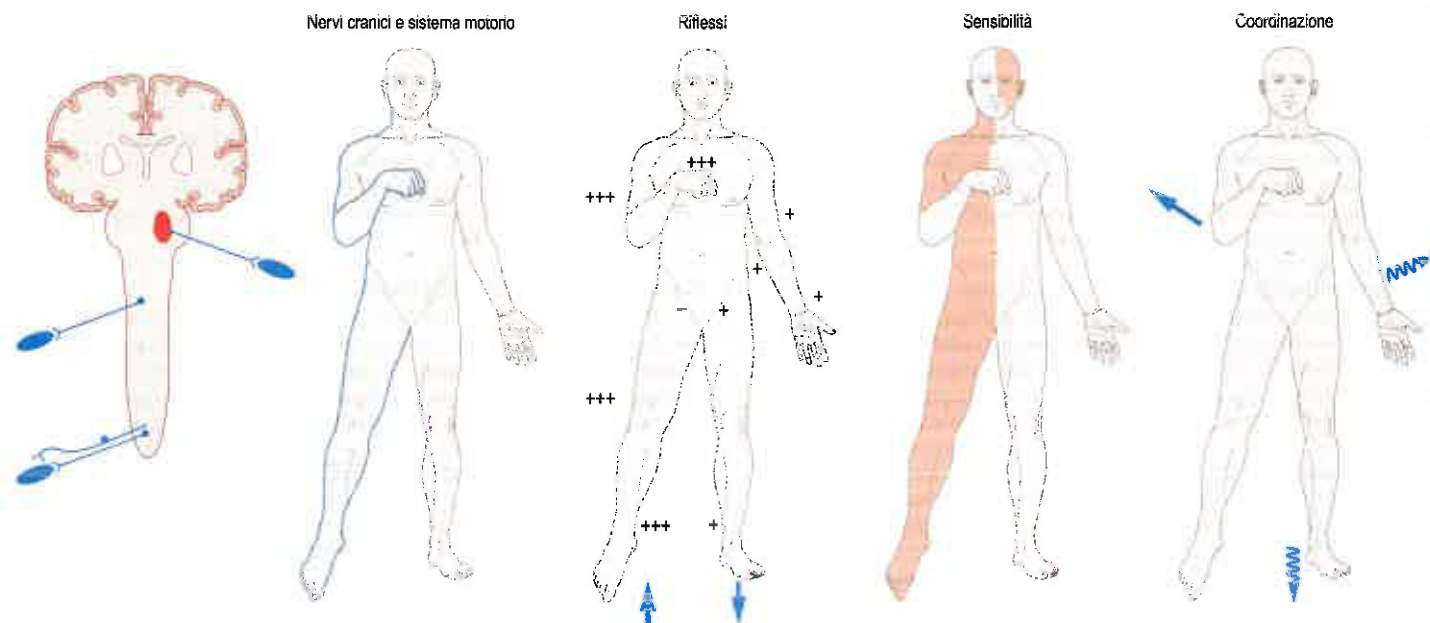
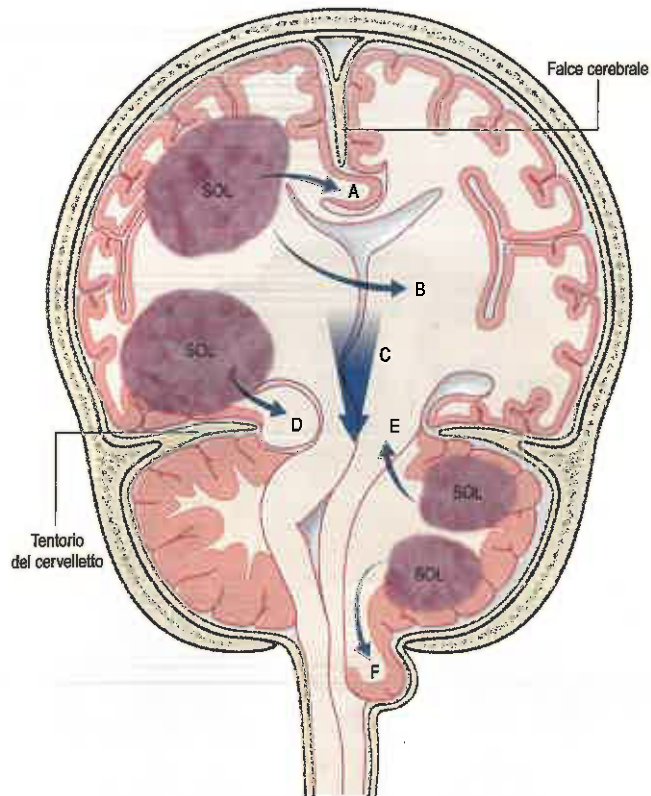


Fig. 13.19 Lesioni del tronco encefalico. (Per gentile concessione di Crossman AR, Neary D 2010 Neuroanatomy, 4th edn. Edinburgh: Churchill Livingstone.)



- A Erniazione della circonvoluzione del cingolo sotto la falce, potenziale danno dell'arteria cerebrale anteriore
 B Erniazione nell'emisfero opposto, potenziale rigidità da decorticazione
 C Erniazione transtentoriale o centrale, potenziale rigidità da decorticazione, sonnolenza
 D Erniazione dell'uncus/circonvoluzione paraippocampale, segni pupillari, emiparesi, sonnolenza, stupor
 E Erniazione cerebellare verso l'alto, aumento della pressione intracranica, idrocefalo, incapacità di guardare in alto
 F Erniazione delle tonsille cerebellari, potenziale arresto cardiorespiratorio

Fig. 13.20 Lesioni occupanti spazio (SOL).

presentarsi in due forme: nel primo caso, la lesione mesencefalica implica il coinvolgimento delle strutture dal lato dell'erniazione con deficit prevedibili: dilatazione pupillare omolaterale e oftalmoplegia, debolezza contro laterale degli arti superiori e inferiori, alterazione dei livelli di coscienza e iperreflessia. Nel secondo caso, l'erniazione può spostare il mesencefalo verso il lato opposto (ad es. in caso di erniazione sul lato destro, il mesencefalo si sposta verso sinistra). La dilatazione delle pupille e l'oftalmoplegia del terzo nervo sono sulla destra, e il peduncolo cerebrale danneggiato sul lato sinistro determina emiplegia di destra; i deficit motori riguardano in entrambi i casi il lato destro. Il deficit corticospinale, in questo caso, rappresenta un segno di "falsa localizzazione".

L'aumento di pressione nella fossa posteriore, un'area infratentoriale, può determinare un'erniazione verso l'alto attraverso l'incisura del tentorio o verso il basso nel forame magno. L'erniazione cerebellare verso l'alto (si veda Fig. 13.20E) sposta il tronco encefalico contro il tentorio e nell'incisura, determinando i sintomi dell'aumento della pressione intracranica, dell'incapacità a guardare in alto, dei deficit motori e delle alterazioni della coscienza. L'estrusione delle tonsille cerebellari (si veda Fig. 13.20F) verso il basso nel forame magno può provocare danni ai centri cardiaci e respiratori del bulbo, con una relativa variazione della frequenza cardiaca e respiratoria. Entrambe le sindro-

mi possono rappresentare un'emergenza medica: la prima in quanto può causare il rapido sviluppo dell'idrocefalo e la seconda poiché può compromettere i centri cardiaci e respiratori.

Bibliografia

- Dahlström A, Fuxe K 1964 Evidence for the existence of monamine-containing neurones in the central nervous system. *Acta Physiol Scand Suppl* 232:1-55.
A historically significant paper elucidating the organization of monamine-containing cells within the brain; a particularly useful source of information.
- Haines DE 2013 *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*, 4th ed. Philadelphia: Elsevier, Saunders.
A comprehensive treatment of the brainstem that includes dependent, external and internal anatomy, with a particular emphasis on cranial nerves and detailed treatment of vasculature territories. This source also contains comprehensive coverage of clinical syndromes affecting the brainstem.
- Haines DE 2015 *Neuroanatomy In Clinical Context: An Atlas of Structures, Sections, Systems, and Syndromes*, 9th ed. Baltimore: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
A very useful source of information on brainstem anatomy, vasculature and selected clinical syndromes that are seen following injury to the brainstem, whether these are vascular lesions or otherwise. There is particular emphasis on nuclei and pathways of the brainstem.
- Kozicz T, Bittencourt JC, May PJ et al 2011 The Edinger-Westphal nucleus: a historical, structural, and functional perspective on a dichotomous terminology. *J Comp Neurol* 519:1413-34.
A pivotal reference clearly explaining that the Edinger-Westphal complex (nucleus) is actually comprised of two parts: a centrally projecting nucleus that projects to a variety of central targets that do not communicate with the ciliary pathways, and a preganglionic nucleus that projects only to the ciliary ganglion.
- Lachman N, Acland RD, Rosse C 2002 Anatomical evidence for the absence of a morphologically distinct cranial root of the accessory nerve in man. *Clin Anat* 15:4-10.
A citation that offers details of the view that the accessory nerve may receive little or no contribution from the brainstem. Rather, this cranial nerve is composed of axons that arise predominately from upper cervical levels.
- Nathan PW, Smith MC 1982 The rubrospinal and central tegmental tracts in man. *Brain* 105:223-69.
A historically important source of information on the arrangement of select brainstem pathways in the human brainstem.
- Nieuwenhuys R 1985 *Chemoarchitecture of the Brain*. Berlin: Springer.
A particularly useful and nicely organized source of information on the locations of cell bodies containing particular neurotransmitter substances, their trajectory and termination sites.
- Olszewski J, Baxter D 1954 *Cytoarchitecture of the Human Brain Stem*, 2nd ed. Basel: Karger.
A classic, detailed source of information on the organization of the nuclei of the human brainstem.
- Posner JB, Saper CB, Schiff ND et al 2007 *Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma*, 4th ed. Oxford: Oxford University Press.
Information on brainstem syndromes, especially those related to increases in intracranial pressure with the probable outcome of herniation of the brain from one intracranial compartment to another.
- Ryan S, Blyth P, Duggan N et al 2007 Is the cranial accessory nerve really a portion of the accessory nerve? *Anatomy of the cranial nerves in the jugular foramen. Anat Sci International* 82:1-7.
A consideration of the issue of whether or not the accessory nerve receives contributions from the medulla, concluding that such connections are rare.

Il cervelletto occupa la fossa cranica posteriore ed è separato dai lobi occipitali degli emisferi cerebrali per mezzo del tentorio del cervelletto. Esso costituisce la parte più voluminosa dell'encefalo posteriore. Il rapporto tra il peso del cervelletto e quello dell'encefalo è di circa 1:10 nell'adulto e 1:20 nel bambino. Il cervelletto si trova dietro al ponte e al bulbo, dai quali è separato per mezzo del quarto ventricolo. È connesso bilateralmente al tronco encefalico mediante tre paia di peduncoli cerebellari.

La configurazione interna del cervelletto è caratterizzata da una corteccia superficiale che riveste una parte centrale costituita da sostanza bianca. La corteccia è altamente convoluta e forma lobi e lobuli che sono ulteriormente suddivisi in lamelle (*folia*), e sono separati da fessure trasverse.

Gli aggregati neuronali incastonati nella sostanza bianca formano i cosiddetti nuclei cerebellari (profondi): il nucleo del fastigio (mediale), il nucleo globoso (interposito posteriore), il nucleo emboliforme (interposito anteriore) e il nucleo dentato (laterale).

Il cervelletto può essere suddiviso in diversi moduli, ciascuno costituito da una zona corticale longitudinale, un nucleo bersaglio cerebellare o vestibolare, e un sistema di supporto di fibre rampicanti olivocerebellari. Oltre che per le connessioni, le zone corticali longitudinali si caratterizzano per le proprietà immunoistochimiche. Il cervelletto riceve afferenze dai recettori periferici e dai centri motori del midollo spinale e del tronco encefalico e da gran parte della corteccia cerebrale attraverso due diversi sistemi afferenti: le fibre muscolari e le fibre rampicanti.

È collocato in posizione laterale rispetto ai principali sistemi sensitivo ascendente e motorio discendente ed è implicato nella coordinazione dei movimenti. Durante l'esecuzione dei movimenti, il cervelletto detta al sistema motorio le necessarie correzioni che sono alla base della precisione e dell'accuratezza dei movimenti stessi e riveste un ruolo chiave nell'apprendimento motorio e nel controllo dei riflessi. Le proiezioni cerebellari efferenti sono dirette al talamo, che le ritrasmette alla corteccia cerebrale ma anche ai centri del tronco encefalico come il nucleo rosso e i nuclei vestibolari e reticolari, che a loro volta le rinviavano al midollo spinale tramite le vie discendenti.

L'idea del coinvolgimento del cervelletto nelle funzioni motorie è nata principalmente dall'osservazione dei disturbi motori negli studi sperimentali, sintetizzati da Luciani (1891) nella sua Triade su atonia, astasia e astenia, e nei pazienti con lesioni cerebellari che mostravano i ben noti sintomi di disturbi dell'andatura, atassia degli arti, dismetria, atonia e disturbi dei movimenti oculari (Glickstein et al. 2009). Di recente, l'osservazione che le lesioni dell'emisfero cerebellare non causavano soltanto sintomi motori minori e transitori, ma inducevano anche una sindrome cerebellare cognitiva affettiva (Schmahmann 2004), ha suggerito che il cervelletto umano è coinvolto anche in funzioni non motorie. Questi sviluppi concettuali sono andati di pari passo con l'utilizzo di metodi sperimentali più sensibili per tracciare la connettività cerebellare, soprattutto nei primati subumani, e con l'applicazione di tecniche di imaging moderne al cervello umano.

Sebbene oggi si riconosca che la corteccia è più eterogenea di quanto non si ritenesse in precedenza, e nonostante la nostra vasta conoscenza della sfera di influenza del cervelletto e dei microcircuiti della sua corteccia e dei suoi nuclei, non comprendiamo ancora del tutto in che modo contribuisca ai sistemi motori e non motori. L'osservazione di Thomas Willis (1681) che "gli spiriti che vivono nel cervelletto eseguono impercettibilmente e silenziosamente il proprio lavoro naturale senza che noi ne siamo a conoscenza o ce ne curiamo" è valida ancora oggi.

CARATTERISTICHE ESTERNE E RAPPORTI ANATOMICI

Il cervelletto è costituito da due ampi emisferi laterali congiunti da una formazione sagittale mediana denominata verme (Figg. 14.1-14.3). Numerosi solchi e fessure di varia profondità lo suddividono

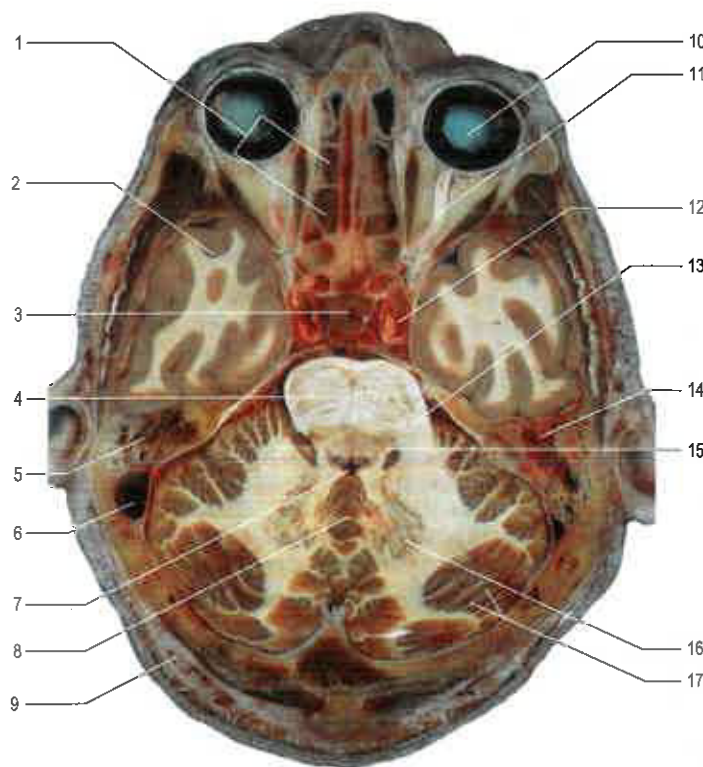


Fig. 14.1 Sezione orizzontale del cervelletto e del tronco encefalico. Legenda: 1, cellule aeree etmoidali; 2, lobo temporale cerebrale; 3, ipofisi; 4, ponte; 5, chiacchiera; 6, seno sigmoideo; 7, quarto ventricolo; 8, verme; 9, diploe dell'osso occipitale; 10, occhio; 11, nervo ottico; 12, arteria carotide interna; 13, peduncolo cerebellare medio; 14, rocca petrosa dell'osso temporale; 15, peduncolo cerebellare superiore; 16, nucleo dentato; 17, lamelle della corteccia cerebellare. (Per gentile concessione del Dr. GJA Maart.)

in lobi, lobuli e lamelle (*folia*) (Figg. 14.4 e 14.5). La fessura primaria, la fessura più profonda su una sezione sagittale, lo divide in due lobi, anteriore e posteriore. Le fessure paramediane, poco profonde nel cervelletto anteriore ma più pronunciate posteriormente, separano il verme dagli emisferi cerebellari. Verme e emisfero anteriore e posteriore sono suddivisi in lobuli che nel XVIII e XIX secolo sono stati nominati in base alla loro forma, posizione o somiglianza con le strutture anatomiche di altre parti del corpo (Glickstein et al. 2009). Questa nomenclatura classica (si veda Fig. 14.4 a destra) è stata ampiamente sostituita nei primi del Novecento da una nomenclatura basata sulle indagini anatomiche comparative di Bolk (1906) (si veda Fig. 14.4 a sinistra).

Bolk distingueva le relativamente indipendenti "catene foliali" del verme e degli emisferi.

Studi successivi hanno scoperto che questa relativa indipendenza riflette la continuità o discontinuità della corteccia tra i lobuli all'interno di una catena foliale, o tra le catene foliali del verme e degli emisferi. Per la sua prima descrizione Bolk utilizzò il cervelletto di un piccolo lemure (si veda Fig. 14.5F,G) e riepilogò la configurazione delle catene foliali in un diagramma ad albero (si veda Fig. 14.5H). La sua descrizione si è rivelata applicabile al cervelletto di tutti i mammiferi da lui studiati, tra cui il cervelletto umano.

Larsell (Larsell e Jansen 1972) basava la sua suddivisione del cervelletto su studi embriologici relativi alla comparsa delle fessure trasverse nel tempo. Al contrario di Bolk, che sottolineava la continuità all'inter-

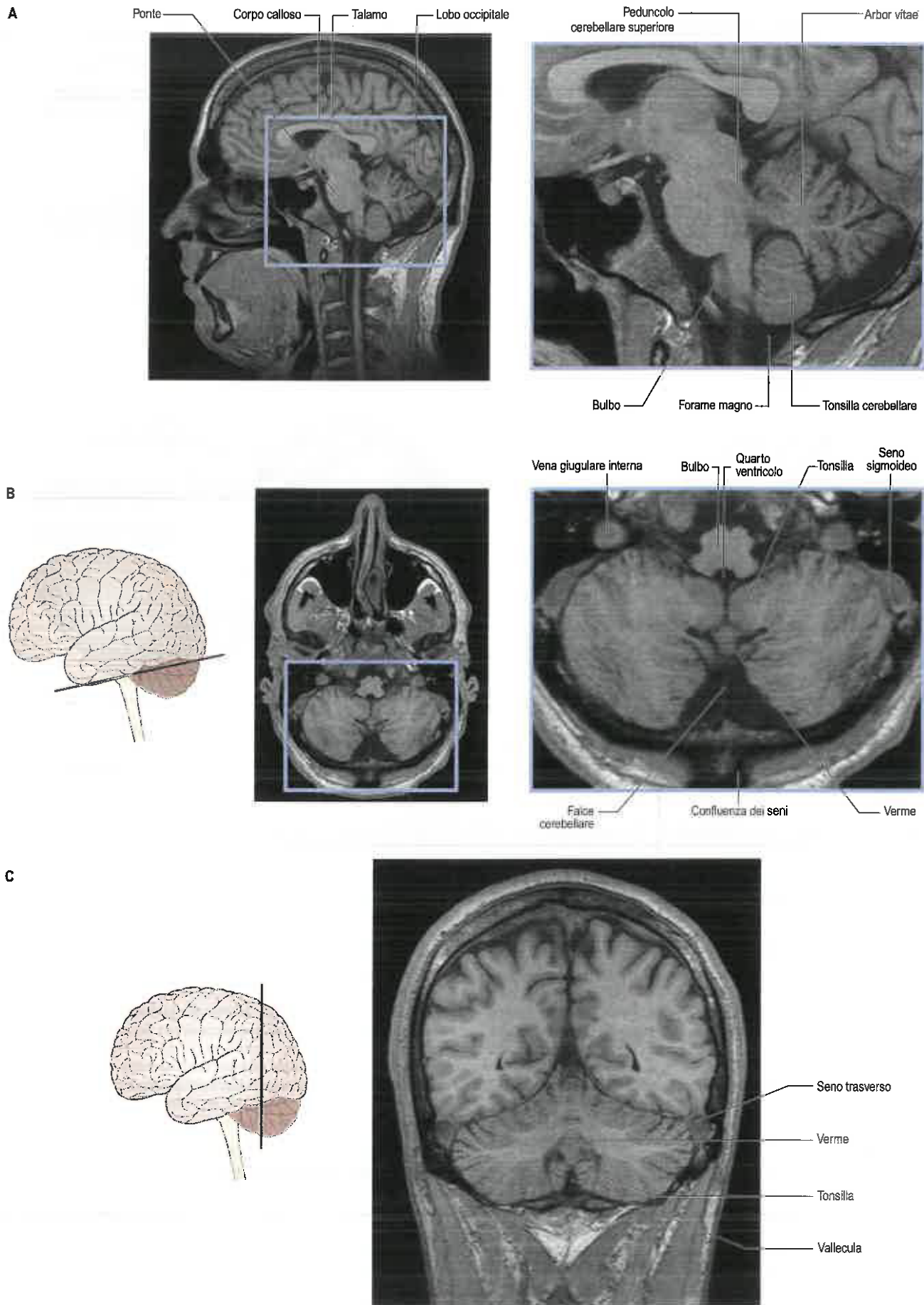


Fig. 14.2 Immagini di risonanza magnetica (RM) del cervelletto di una giovane donna di 16 anni. **A.** Sul piano sagittale. **B.** Sul piano assiale. **C.** Sul piano coronale. (Per gentile concessione del Dr. JP Finn e del Dr. T Parrish, Northwestern University School of Medicine, Chicago.)

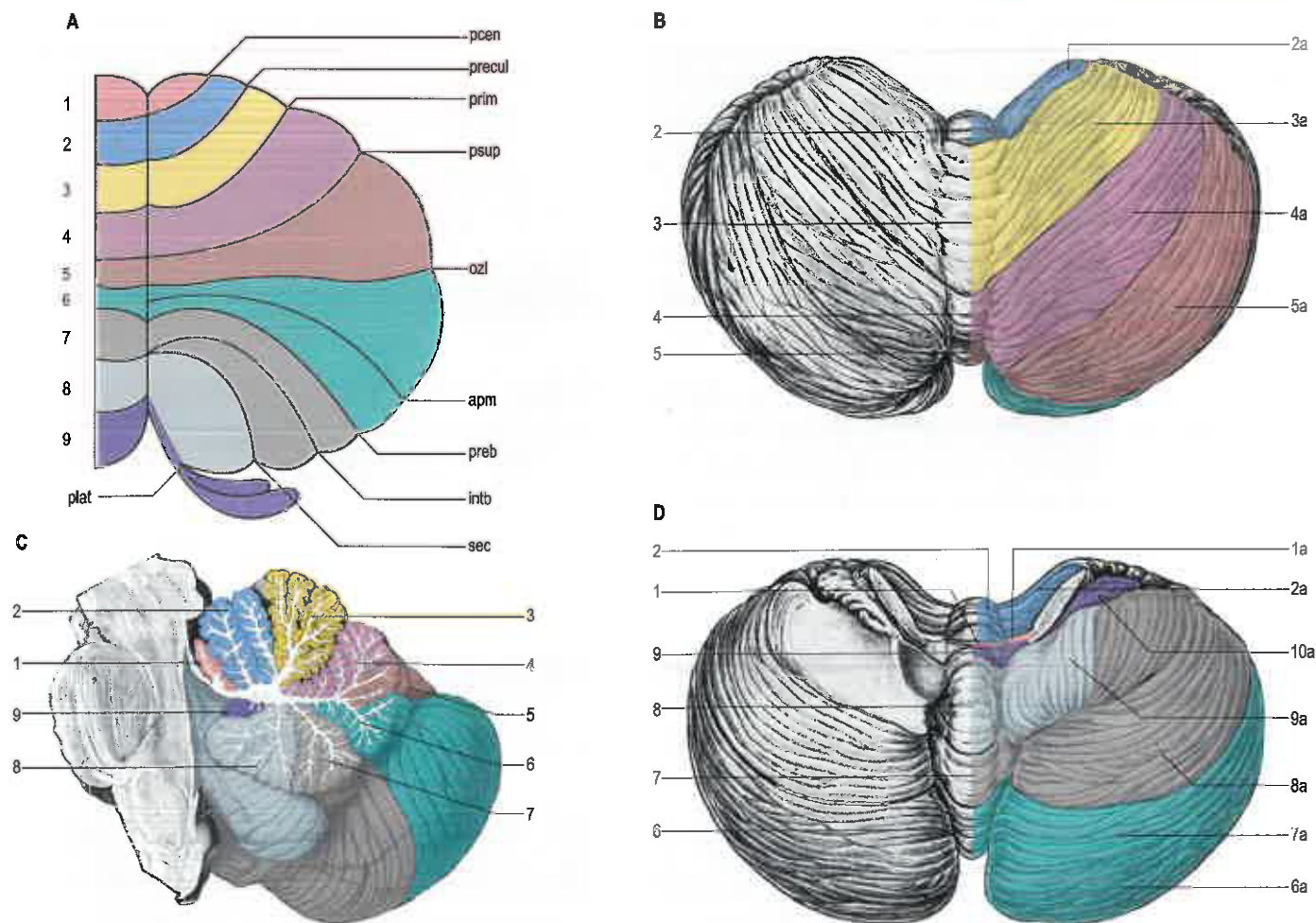


Fig. 14.3 Nomenclatura dei lobi e delle fessure del cervelletto; in questo schema di riferimento la corteccia è "distesa" in tutta la sua estensione. **A.** Corteccia cerebellare "distesa". I lobuli sono indicati da numeri e le fessure tra i lobuli sono citate in elenco. **B.** Cervelletto osservato dall'alto. **C.** Sezione sagittale mediana del cervelletto. I lobuli sono elencati e numerati. **D.** Cervelletto osservato dal basso. Legenda e abbreviazioni: Lobo anteriore: 1, lingua; 2, lobulo centrale; 3, culmen, verme. Lobo posteriore: 4, declive; 5, *folium*; 6, *tuber*; 7, piramide; 8, uvula; 9, nodulo. Fessure: apm, ansoparamediana; ozl, orizzontale; intb, intrabiventrare; pccn, precentrale; plat, posterolaterale; preb, prebiventrare; precul, preculminare; prim, primaria; psup, posteriore superiore; sec, secondaria. Emisfero: 1a, ala della lingua; 2a, ala del lobulo centrale; 3a, lobulo quadrangolare anteriore; 4a, lobulo quadrangolare posteriore; 5a, lobulo semilunare superiore; 6a, lobulo semilunare inferiore; 7a, lobulo gracile; 8a, lobulo biventre; 9a, tonsilla cerebellare; 10a, flocculo.

no delle catene foliali, Larsell attribuiva grande importanza alla continuità mediolaterale dei lobuli del verme e degli emisferi, e distingueva 10 lobuli nel cervelletto, indicati con i numeri romani I-X per il verme e il prefisso H per l'emisfero. La corrispondenza dei lobuli di Larsell con la nomenclatura classica è illustrata nella Figura 14.4.

I lobuli (H)I-V formano il lobo anteriore. Il lobulo I, la lingua, è unito al velo midollare superiore.

I lobuli VI (declive) e HVI (lobulo quadrangolare posteriore) sono noti anche come lobulo semplice di Bolk. Dietro la fessura primaria, il *folium* (lobulo VIIA) e il *tuber vermis* (VIIB) sono separati dalla fessura paramediana profonda dal lobulo semilunare superiore (HVIIA), il lobulo semilunare inferiore e il lobulo gracile (che insieme corrispondono a HVIIA). I lobuli semilunari superiore e inferiore corrispondono ai crus I e II del lobulo ansiforme di Bolk. Le loro lamelle si aprono a ventaglio dalla fessura orizzontale profonda che rappresenta la fessura intercrurale. Il lobulo gracile corrisponde alla parte rostrale del lobulo paramediano di Bolk. La sua parte caudale è formata dal lobulo biventre (HVIII), la parte dell'emisfero vicina alla piramide (VIII). Il lobulo VIII (la piramide) si continua lateralmente con il lobulo biventre (HVIII). Il lobulo gracile corrisponde alla parte rostrale del lobulo paramediano di Bolk; il lobulo biventre corrisponde alla sua porzione caudale. La tonsilla (HIX) corrisponde al parafllocculo dorsale nella scimmia. Nell'uomo, l'ansa foliale della tonsilla è diretta medialmente, al contrario di quanto avviene nella maggior parte dei mammiferi, dove il parafllocculo si inarca lateralmente. Il flocculo appare come una rosetta a due lamelle; la sua lamella dorsale è nota come parafllo-

culo accessorio di Henle, mentre la lamella ventrale rappresenta il vero flocculo. Il parafllocculo accessorio corrisponde al parafllocculo ventrale nella scimmia. Entrambi questi lobuli appartengono al vestiboloce-rebello. La corteccia tra la tonsilla e il parafllocculo accessorio è interrotta. Tra il lobulo X (il nodulo) e il flocculo (HX) con il parafllocculo accessorio, la corteccia è assente e il tessuto si allunga a formare il velo midollare inferiore.

Sono stati pubblicati due atlanti di risonanza magnetica (RM) del cervelletto per facilitare la localizzazione nella risonanza magnetica funzionale (RMf) (Schmahmann et al. 1999, Diedrichsen 2006). Gli autori utilizzano i numeri di Larsell e mantengono i termini di Bolk "crus" I e II, ma abbandonano l'uso del prefisso H per i lobuli dell'emisfero. Di conseguenza, è difficile stabilire se le descrizioni dei lobuli che si avvalgono di questi criteri si riferiscono al verme o all'emisfero.

PEDUNCOLI CEREBELLARI

Tre paia di peduncoli collegano il cervelletto al tronco encefalico (Fig. 14.6; si veda anche Fig. 13.18).

Il peduncolo cerebellare medio è il più laterale e di gran lunga il più voluminoso. Decorre obliquamente dalla regione basilare del ponte al cervelletto e contiene il fascio di fibre muscolari pontocerebellari, costituito quasi interamente da fibre derivate dai nuclei basilari del ponte controlaterale, con un piccolo contingente di fibre del tegmento pontino.

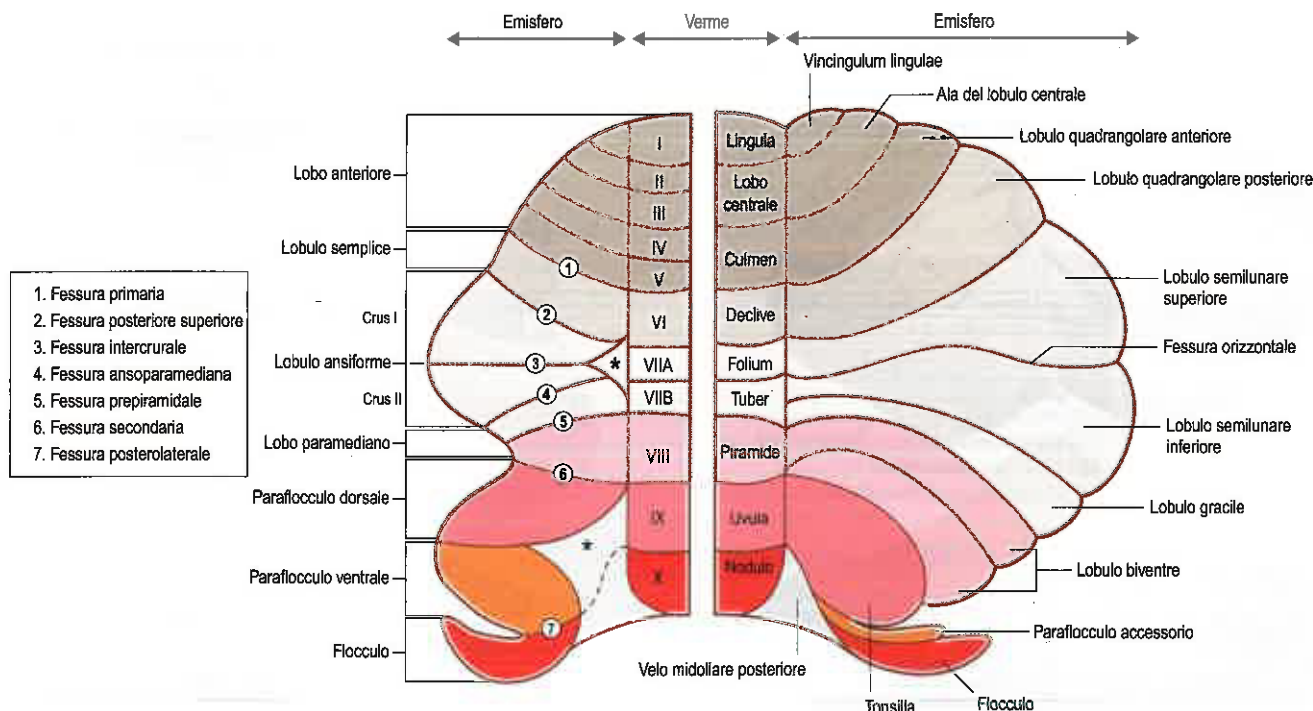


Fig. 14.4 Nomenclatura del cervelletto. Il riquadro a sinistra illustra la nomenclatura anatomica comparativa per l'emisfero e il sistema di numerazione di Larsell per i lobuli del verme (Larsell e Jansen 1972). Il riquadro a destra mostra la nomenclatura classica. L'omologia di questi lobuli è indicata utilizzando lo stesso colore. Gli asterischi indicano aree prive di corteccia presenti nel centro delle rosette lamellari del lobulo ansiforme e del paraflocculo.

Il peduncolo cerebellare inferiore è situato medialmente al peduncolo cerebellare medio.

È costituito da un fascio compatto esterno (laterale), denominato corpo restiforme, e da un fascio mediale, il corpo juxtarestiforme. Il corpo restiforme è un sistema di fibre puramente afferenti nel quale confluiscono le fibre spinocerebellari e i fasci trigeminocerebellare, cuneocerebellare, reticolocerebellare e olivocerebellare, provenienti dal bulbo (si veda Fig. 13.18). Il corpo juxtarestiforme, invece, è principalmente un sistema efferente, costituito pressoché interamente da assoni delle cellule di Purkinje diretti ai nuclei vestibolari, nonché dalle fibre non crociate del nucleo del fastigio. Nel corpo juxtarestiforme sono presenti inoltre fibre muscolari afferenti primarie provenienti dal nervo vestibolare e fibre afferenti secondarie derivanti dai nuclei vestibolari.

Le fibre crociate originate dal nucleo del fastigio decorrono dietro il peduncolo cerebellare superiore come fascicolo uncinato e si inseriscono nel tronco encefalico al margine dei corpi juxtarestiforme e restiforme.

Il peduncolo cerebellare superiore contiene tutte le fibre in uscita dal cervelletto originate dai nuclei dentato, emboliforme e globoso e un piccolo fascicolo derivato dal nucleo del fastigio.

Le sue fibre decussano nella parte caudale del mesencefalo e sono destinate a fare sinapsi nel nucleo rosso e nel talamo controlaterali. Il fascio spinocerebellare ventrale raggiunge la parte superiore del tegmento pontino, formando un'ansa intorno all'ingresso del nervo trigemino per poi connettersi a questo peduncolo e unirsi alle fibre spinocerebellari entrando nel corpo restiforme.

ORGANIZZAZIONE INTERNA

La stragrande maggioranza dei neuroni cerebellari è contenuta nello strato corticale esterno, altamente convoluto. La sostanza bianca cerebellare sottocorticale forma una voluminosa massa centrale dalla quale le fibre si ramificano verso la superficie corticale con una distribuzione caratteristica (*l'arbor vitae*) (si veda Fig. 14.2). La sostanza bianca è costituita da fibre afferenti ed efferenti che vanno e vengono dalla corteccia cerebellare. Le fibre che incrociano la linea mediana all'interno della parte centrale del cervelletto e nel velo midollare superiore costituiscono, di fatto, una "commessura" cerebellare.

CORTECCIA CERECELLARE

Benché il peso del cervelletto umano sia pari a un decimo di quello dell'intero encefalo, la superficie della corteccia cerebellare, se venisse dispiegata in tutta la sua estensione, equivarrebbe all'incirca alla metà di quella della corteccia cerebrale. La maggior parte dei neuroni cerebellari è costituita da cellule di piccole dimensioni (neuroni dello strato dei granuli) e la loro densità è tale che la corteccia cerebellare contiene molti più neuroni della corteccia cerebrale. Diversamente dalla corteccia cerebrale, che presenta un gran numero di tipi cellulari e una citoarchitettura variabile nelle diverse regioni, la corteccia cerebellare presenta un numero relativamente ristretto di tipi neuronali, interconnessi in modo altamente stereotipato.

La corteccia cerebellare presenta un ordinamento geometrico di grado elevato, per cui i suoi costituenti cellulari risultano orientati in modo preciso rispetto alla superficie e agli assi longitudinale e trasversale delle singole lamelle. Nella corteccia cerebellare si distinguono tre strati (Fig. 14.7 e 14.8). Un monostato di grandi neuroni con dendriti apicali, identificato per la prima volta da Purkinje (Glickstein et al. 2009), separa uno strato di cellule con granuli piccoli dallo strato molecolare superficiale povero di cellule. Lo strato delle cellule di Purkinje contiene i voluminosi corpi cellulari piriformi delle cellule di Purkinje e i corpi cellulari più piccoli della glia di Bergmann. Gruppi di cellule dei granuli e rare cellule di Golgi si interpongono tra i pirenofori delle cellule di Purkinje. Lo strato dei granuli è costituito dai corpi cellulari dei granuli, dal segmento iniziale dei loro assoni e dai loro dendriti; dalle ramificazioni terminali delle fibre afferenti muscolari; dalle fibre rampicanti che transitano attraverso lo strato dei granuli dirette a quello molecolare; dai corpi cellulari, dai dendriti basali e dalle complesse arborizzazioni assonali dei neuroni di Golgi.

Lo strato molecolare è costituito da neuroni sparsi, da arborizzazioni dendritiche, da assoni amielinici e da fibre radiali della nevroglia.

Cellule di Purkinje

Le cellule di Purkinje sono gli unici neuroni di efferenza della corteccia.

Sono disposte in un singolo strato, compreso tra lo strato molecolare e lo strato dei granuli e hanno una precisa geometria, conservata in tutti i vertebrati (Fig. 14.9).

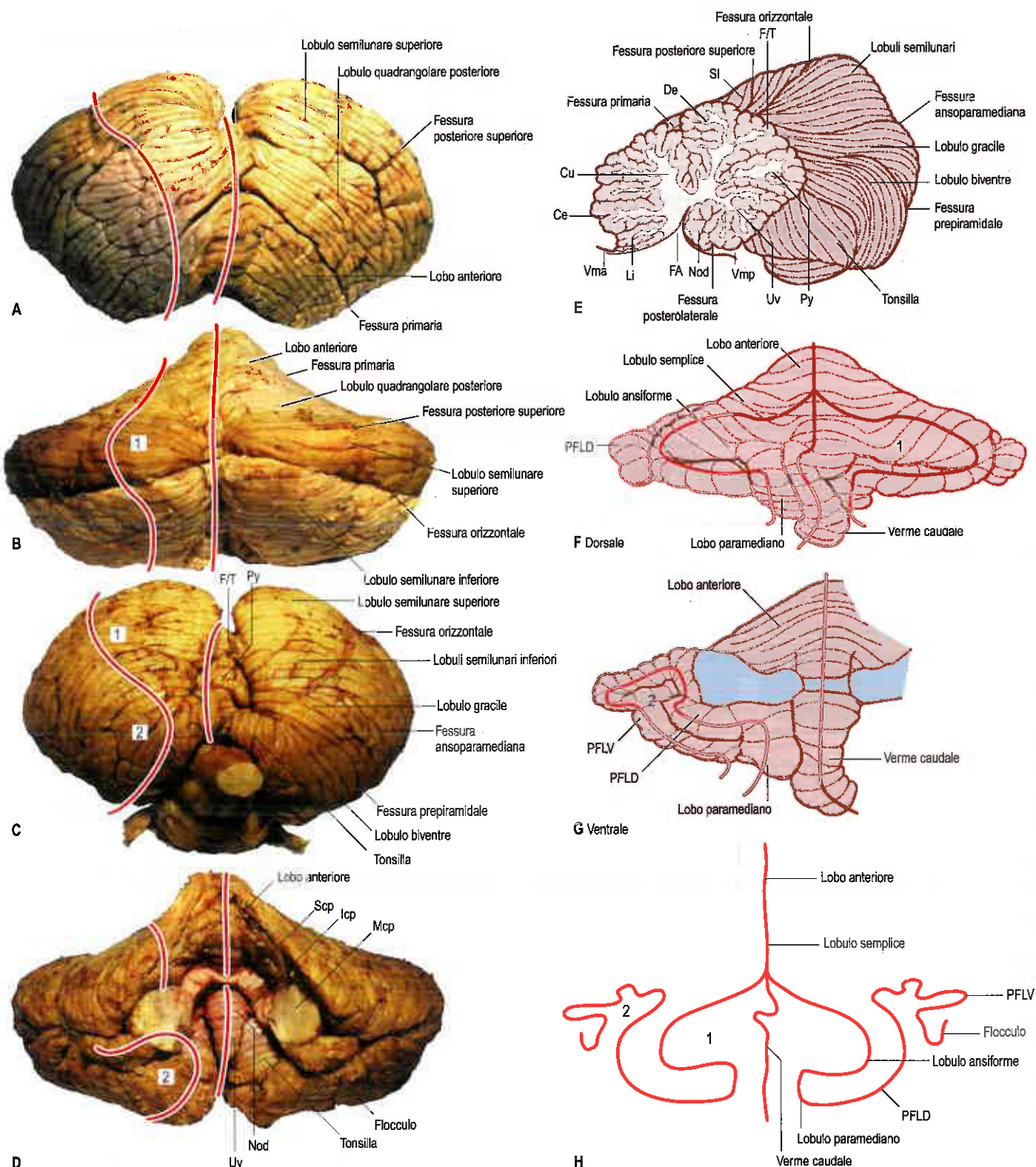


Fig. 14.5 A-D. Vedute anteriore, dorsale, posteriore e ventrale del cervelletto umano. **E.** Sezione sagittale del cervelletto umano. **F, G.** Vedute dorsale e ventrale del cervelletto del *Lemur albifrons*, il prototipo di Bolk (1906) per il suo modello base del cervelletto dei mammiferi. Nella catena foliale dell'emisfero sono presenti due anse: (1) il lobulo ansiforme, (2) il paraflocculo. Il decorso delle catene foliali del verme e dell'emisfero in (A-D) e (F-G) è indicato da linee rosse. **H.** Diagramma ad albero di Bolk con le catene foliali del verme e dell'emisfero. **Legenda e abbreviazioni:** 1, 2, ansa ansiforme e paraflocculare della catena foliale dell'emisfero; Ce, lobulo centrale; Cu, culmen; De, declive; FA, fastigio; F/T, *folium e tuber*; lcp, peduncolo cerebellare inferiore; Li, lingula; Mcp, peduncolo cerebellare medio; Nod, nodulo; PFLD, paraflocculo dorsale; PFLV, paraflocculo ventrale; Py, piramide; Scp, peduncolo cerebellare superiore; SI, lobulo semplice (quadrangolare posteriore); U, uvula; Vma, velo midollare anteriore (superiore); Vmp, velo midollare posteriore.

Le arborizzazioni dendritiche hanno una forma appiattita e sono orientate perpendicolarmente rispetto alle fibre parallele in un piano trasversale rispetto agli assi maggiori delle lamelle (si vedano Figg. 3.2 e

3.5; si vedano anche Figg. 14.7 e 14.8). Dal polo della cellula di Purkinje rivolto verso la superficie (polo esterno) hanno origine i grossi dendriti primari. Le ramificazioni dendritiche prossimali sono lisce e vi

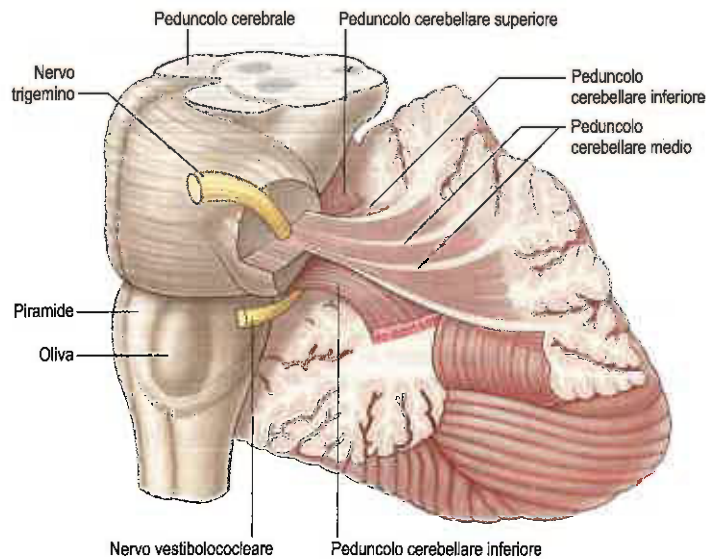


Fig. 14.6 Sezione dell'emisfero cerebellare sinistro e dei suoi peduncoli.

fanno sinapsi le fibre rampicanti. Le ramificazioni distali sono fittamente ricoperte di spine dendritiche (rametti spinosi) sulle quali fanno sinapsi le fibre parallele.

Inoltre, sinapsi inibitorie derivano dalle cellule a canestro e stellate e dalle collaterali ricorrenti degli assoni delle cellule di Purkinje, che entrano in contatto con il tronco del segmento prossimale dei dendriti. Il numero totale di spine dendritiche di un neurone di Purkinje è nell'ordine di 180.000.

L'assone origina dal polo della cellula di Purkinje diretto verso gli strati profondi (polo interno) e attraversa lo strato dei granuli per entrare nella sostanza bianca sottostante. Il segmento iniziale dell'assone contrae sinapsi assoassoniche con i rami distali degli assoni delle cellule a canestro.

Dopo un tratto iniziale, l'assone aumenta di calibro, acquisisce una guaina mielinica ed emette collaterali. L'assone principale infine termina in uno dei nuclei cerebellari o vestibolari; le collaterali assoniche ricorrenti formano un plesso a orientamento sagittale con terminazioni sulle cellule di Purkinje e di Golgi adiacenti. Le cellule di Purkinje sono inibitorie e utilizzano acido γ -aminobutirrico (GABA) come neurotrasmettitore.

Interneuroni corticali

Gli interneuroni corticali cerebellari sono stati descritti da Ramón y Cajal (1906) (si veda Fig. 14.8).

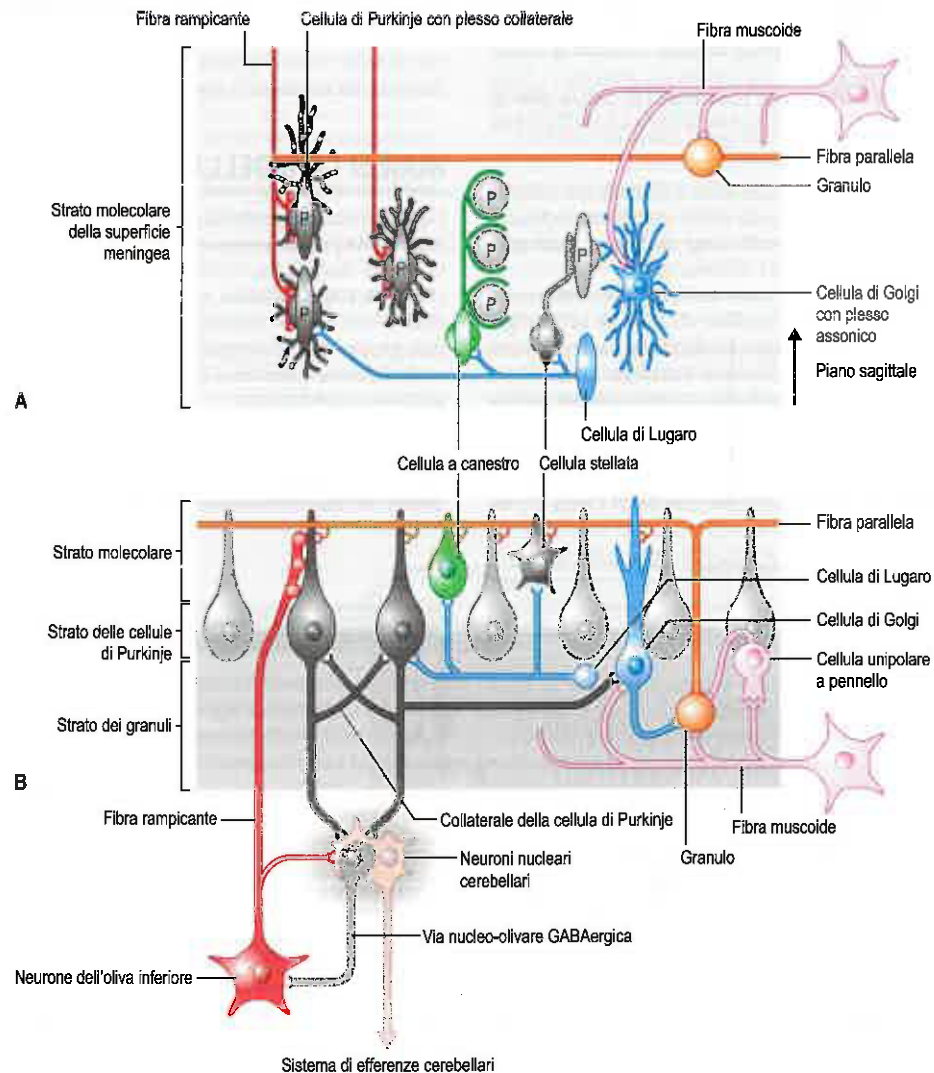


Fig. 14.7 Circuiti della corteccia cerebellare. I neuroni glutamatergici sono mostrati in grigio scuro, i neuroni GABAergici in rosso e gli elementi glicinerfici in blu. **A.** Veduta dorsale trasparente della corteccia che mostra l'orientamento dei suoi elementi principali. I dendriti delle cellule di Purkinje, delle cellule stellate e delle cellule a canestro, il plesso collaterale delle cellule di Purkinje, i corpi cellulari delle cellule di Lugaro, le fibre rampicanti e il plesso assonale delle cellule di Golgi sono orientati sul piano sagittale. **B.** Sezione trasversale. Le fibre parallele e gli assoni delle cellule di Lugaro sono gli unici elementi con un orientamento trasversale.

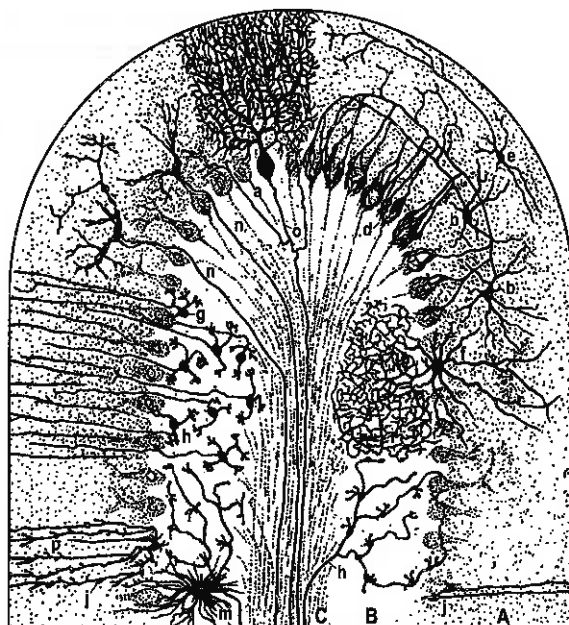


Fig. 14.8 Sezione sagittale di una lamella cerebellare che mostra i diversi tipi di cellule della corteccia cerebellare. Abbreviazioni: A, strato molecolare; a, cellula di Purkinje; B, strato dei granuli; b, cellule a canestro; C, sostanza bianca; d, canestri di cellula a canestro; e, cellula stellata; f, cellula di Golgi; g, granulo con assone ascendente; h, fibra muscoide; m, atrofia; n, fibra rampicante; o, assone di cellula di Purkinje con collaterali; j,p, cellule gliali di Bergmann. (Da Cajal SR y. 1906 *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*. Maloine, Paris.)

Possono essere suddivisi in interneuroni dello strato molecolare, cellule stellate e cellule a canestro, e cellule di Golgi dello strato dei granuli. Tutti gli interneuroni svolgono attività inibitoria.

Quelli appartenenti allo strato molecolare utilizzano GABA come neurotrasmettitore. La maggior parte delle cellule di Golgi è glicinerica. Le cellule stellate si trovano nello strato molecolare superiore e i loro assoni terminano sui dendriti delle cellule di Purkinje. Le cellule a canestro occupano lo strato molecolare profondo e i loro assoni terminano su una serie di cellule di Purkinje con canestri che circondano i loro corpi cellulari, terminando in un pennacchio intorno al segmento iniziale del loro assone. I dendriti di questi interneuroni e i loro assoni sono orientati sul piano sagittale. I dendriti delle cellule di Golgi si tro-

vano negli strati dei granuli e molecolare. Il loro plesso assonico occupa lo strato dei granuli, dove termina sui dendriti dei granuli, con il diametro maggiore sul piano sagittale (si veda Fig. 14.7). Le cellule di Golgi sono innervate dalle collaterali delle fibre muscoidi e dagli assoni delle cellule di Purkinje. I dendriti degli interneuroni nello strato molecolare fanno sinapsi con le fibre parallele. Non sono stati osservati contatti sinaptici tra le fibre rampicanti e i dendriti o corpi cellulari degli interneuroni cerebellari negli strati molecolare o dei granuli. Tuttavia, gli interneuroni dello strato molecolare possono essere attivati dalla "fuoriuscita" di glutammato dalle fibre rampicanti (Galliano et al. 2013, Szapiro e Barbour 2007). Le cellule di Golgi pertanto forniscono ai granuli un'inibizione a feedback. Gli interneuroni dello strato molecolare forniscono alle cellule di Purkinje un'inibizione a feedforward. Le cellule stellate (MannMetzer e Yarom 2000) e le cellule di Golgi (Dugué et al. 2009) sono accoppiate elettrotonicamente. La portata di questo accoppiamento non è nota; può essere limitata ai compartimenti sagittali che sono una delle principali caratteristiche della connettività del cervelletto, descritta di seguito.

Esistono altri due tipi di interneurone. Le cellule di Lugaro sono neuroni a forma di sigaro situati allo stesso livello delle cellule di Purkinje (Lainé e Axelrad 1996) (si veda Fig. 14.7). Questi neuroni glicinerici innervano le cellule stellate e le cellule a canestro e formano un lungo assone, orientato trasversalmente, che termina sulle cellule di Purkinje. Ricevono le afferenze principali da un sistema serotoninergico extracerebellare. Le cellule unipolari a pennello sono neuroni eccitatori, presenti principalmente nelle regioni vestibolari del cervelletto (Mugnaini et al. 1997), dove agiscono come una sorta di sistema "booster" per le afferenze dalle fibre muscoidi. Le fibre muscoidi terminano con sinapsi molto grandi sulla base (il "pennello") di queste cellule. I loro assoni terminano come fibre muscoidi sui granuli.

NUCLEI CERECELLARI

I quattro nuclei cerebellari sono stati descritti per la prima volta da Stilling (1864) come comprendenti (da mediale a laterale) il nucleo del fastigio, il nucleo emboliforme, il nucleo globoso e il nucleo dentato (Fig. 14.10). Il nucleo emboliforme e il nucleo globoso sono anche noti come nuclei interpositi anteriore e posteriore. I nuclei formano due gruppi interconnessi: un gruppo rostrolaterale formato dai nuclei emboliforme e dentato, e un gruppo caudomediale che include i nuclei globoso e del fastigio.

Un gruppo di piccoli neuroni colinergici si estende dal flocculo al nodulo nel tetto del quarto ventricolo, riempiendo gli spazi tra i nuclei. Tali cellule sono conosciute come nucleo basale interstiziale (Langer 1985); le loro connessioni non sono note.

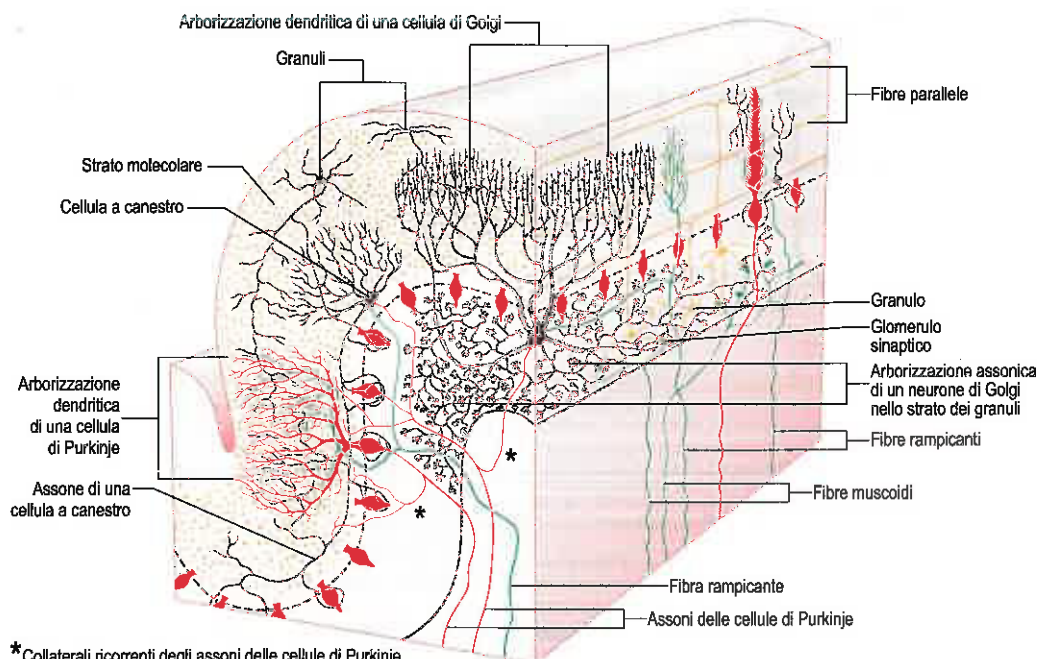


Fig. 14.9 Organizzazione generale della corteccia cerebellare. Una singola lamella è stata sezionata verticalmente lungo i piani longitudinale (parte destra dell'immagine) e trasversale.

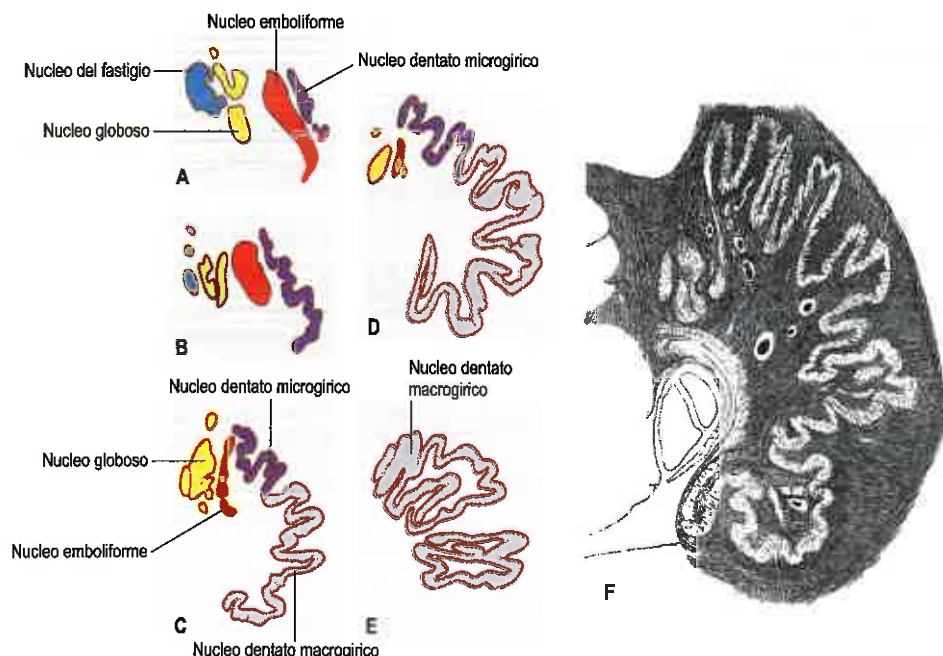


Fig. 14.10 Nuclei cerebellari umani. **A-E.** Sezioni trasversali dei nuclei cerebellari; **(A)** rappresenta il livello più rostrale. Il nucleo dentato può essere suddiviso in parti microgiriche dorsomediali e macrogiriche ventrocaudali. **F.** Sezione, colorata con metodo di Weigert, del nucleo dentato, che mostra le suddivisioni in parti micro- e macrogiriche. (A-E. Da Larsell O, Jansen J 1972 *The comparative anatomy and histology of the cerebellum*. III. The human cerebellum, cerebellar connections, and cerebellar cortex. Minneapolis, University of Minnesota Press. F. Per gentile concessione di Winkler C 1926 *De bouw van het zenuwstelsel*. Haarlem, de erven Bohn.)

Il nucleo dentato è situato più lateralmente ed è di gran lunga il più grande del gruppo. Ha la forma di una borsa sguallita e dal suo ilo emerge la via efferente principale del cervelletto, il peduncolo cerebellare superiore (o *brachium conjunctivum*). Le pieghe del nucleo dentato sono strette rostromedialmente e molto più ampie ventrocaudalmente. È interessante notare che queste caratteristiche micro- e macrostrutturali del nucleo dentato dell'uomo sono state osservate da Vicq-d'Azir, che ne ha coniato il nome nel XVIII secolo (Glickstein et al. 2009). Di recente, nel nucleo dentato dell'uomo sono state individuate parti motoria rostromediale e non motoria ventrocaudale utilizzando la RMf (Küper et al. 2012). Il loro significato e la possibile corrispondenza con le suddivisioni anatomiche del nucleo dentato sono esaminati di seguito.

I nuclei cerebellari contengono cellule di tutte le dimensioni. I neuroni glutamatergici di relé costituiscono le principali efferenze dei nuclei. I piccoli neuroni GABAergici innervano l'oliva inferiore contralaterale. Sia i neuroni GABAergici sia gli interneuroni glicinerici sono stati identificati (Uusisaari e Knöpfel 2011); per quanto ne sappiamo, tutti i tipi di cellule ricevono input di carattere inibitorio dalle cellule di Purkinje e afferenze eccitatorie dalle collaterali delle fibre muscoidi e rampicanti.

CIRCUITI CERECELLARI

Il circuito cerebellare principale è stato descritto da Ramón y Cajal nel tardo XIX secolo e pubblicato nella sua *Histologie du système nerveux* (1906). Comprende due sistemi afferenti extracerebellari (fibre rampicanti e fibre muscoidi), i neuroni corticali intrinseci, tra cui le cellule di Purkinje, i granuli, le cellule stellate e le cellule a canestro, e i neuroni dei nuclei cerebellari (si vedano Figg. 14.7-14.9). Il sistema ampiamente divergente di fibre muscoidi-fibre parallele termina sulle cellule di Purkinje (gli unici neuroni efferenti della corteccia che si proiettano sui nuclei cerebellari e vestibolari); le fibre rampicanti terminano sui segmenti prossimali lisci dei dendriti delle cellule di Purkinje; le cellule di Golgi forniscono ai granuli un'inibizione retrograda; le cellule stellate e le cellule a canestro forniscono un'inibizione anterograda alle cellule di Purkinje.

Le fibre rampicanti e le fibre muscoidi sono eccitatorie e utilizzano glutammato come neurotrasmettitore. Tutte le fibre rampicanti traggono origine dal nucleo olivare inferiore contralaterale nel bulbo. Nel cervelletto si arborizzano e ciascun ramo porta una fibra rampicante a una singola cellula di Purkinje. I rami di una singola fibra olivocerebellare innervano una o più strisce di cellule di Purkinje orientate su un piano sagittale (Fig. 14.11). Queste strisce corrispondono probabilmente a "microzone" formate da una striscia sottile di cellule di Pur-

kinje innervata da fibre rampicanti che condividono lo stesso campo recettivo. Le microzone, con le proprie cellule di Purkinje, sono considerate l'unità strutturale e funzionale di base della corteccia cerebellare (Andersson e Oscarsson 1978).

Le fibre muscoidi traggono origine da più fonti nel midollo spinale e nel tronco encefalico. I loro assoni mielinici terminano sui dendriti ad artiglio dei granuli e sulle cellule di Golgi. I granuli danno origine a un assone ascendente che nello strato molecolare si divide in due fibre parallele, che per una certa distanza si estendono parallelamente all'asse longitudinale delle lamelle.

Le fibre parallele terminano sulle spine delle ramificazioni spinose dell'albero dendritico delle cellule di Purkinje, e dei dendriti degli interneuroni che incontrano lungo il loro decorso (si vedano Figg. 14.7 e 14.9). La lunghezza delle fibre parallele nella corteccia cerebellare dell'uomo non è nota, ma i due rami probabilmente non sono più lunghi di 10 mm. Come le fibre rampicanti, le fibre muscoidi si ramificano abbondantemente nella sostanza bianca cerebellare (si veda Fig. 14.11).

Le fibre principali raggiungono il cervelletto lateralmente e seguono un percorso trasverso per decussare nella commessura cerebellare. Durante il loro decorso, emettono sottili collaterali che penetrano nella sostanza bianca dei lobuli e terminano in molteplici aggregati di terminazioni di fibre muscoidi orientati longitudinalmente e distribuiti simmetricamente nello strato dei granuli (Wu et al. 1999).

È stato riscontrato che le microzone di fibre rampicanti e i sottostanti aggregati di fibre muscoidi condividono gli stessi campi recettoriali periferici nelle regioni del cervelletto che ricevono informazioni somatosensitive dalla periferia (Ekerot e Larson 1980, Ekerot e Jörntell 2003).

Un simile rapporto topografico tra microzone e aggregati di terminazioni di fibre muscoidi è presente in altre porzioni della corteccia cerebellare, ma il loro comune denominatore rimane sconosciuto (Pijpers et al. 2006). Il valore di un tale rapporto topografico è difficile da comprendere poiché le fibre parallele diffonderebbero un input localizzato delle fibre muscoidi su un'ampia regione mediolaterale dello strato molecolare. Sono state proposte varie ipotesi a spiegazione di questo rapporto topografico, e alcune tra le più recenti chiamano in causa gli interneuroni della corteccia cerebellare, ma la questione rimane irrisolta (Ekerot e Jörntell 2003, Barmack e Yakhnitsa 2011).

ORGANIZZAZIONE MODULARE DEL CERVELLETTO E PROIEZIONI CORTICONUCLEARI E OLIVOCERECELLARI

Le efferenze cerebellari sono organizzate in una serie di moduli paralleli sagittali (Voogd e Bigaré 1980, Voogd e Ruigrok 2012). Ciascun modulo è costituito da una o più zone longitudinali di cellule di Pur-

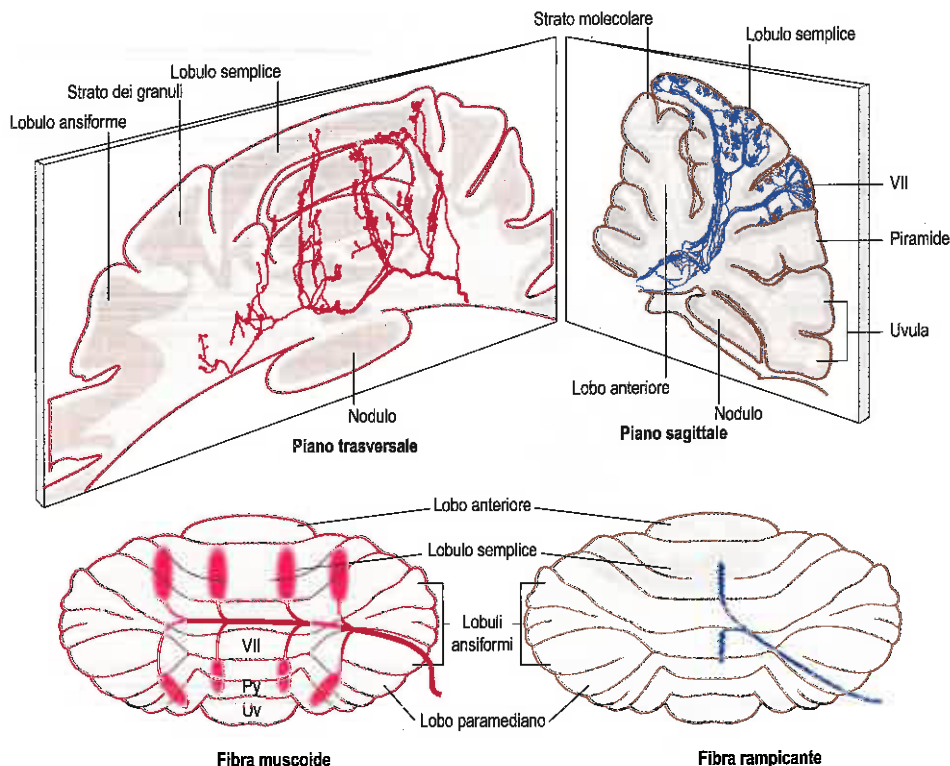


Fig. 14.11 Orientamento e modello di ramificazione delle fibre muscoidi e rampicanti. Immagini a sinistra: le fibre muscoidi sono orientate trasversalmente. Si distribuiscono bilateralmente ed emettono collaterali in luoghi simmetrici specifici. Queste collaterali terminano come aggregati orientati sagittalmente di terminazioni di fibre muscoidi. Immagini a destra: ramificazione di fibre olivocerebellari sul piano sagittale. Ogni ramo fornisce a una delle cellule di Purkinje una singola fibra rampicante. Queste fibre rampicanti formano strisce sottili, orientate longitudinalmente, che potrebbero corrispondere alle microzone; strisce di cellule di Purkinje che condividono lo stesso campo recettivo di fibre rampicanti. Abbreviazioni: Py, piramide; Uv, uvula. (Per gentile concessione di Nieuwenhuys, R, Voogd J, van Huijzen 2008 *The Human Nervous System*. 4a ed. Springer Verlag.)

kinje che proiettano a uno dei nuclei cerebellari o vestibolari (Fig. 14.12A). Alcune di queste zone di cellule di Purkinje sono limitate a determinati lobuli; altre si estendono sull'intera lunghezza rostrocaudale del cervelletto. Le fibre rampicanti originate da una suddivisione dell'oliva inferiore controlaterale terminano sulle cellule di Purkinje di una particolare zona e inviano un'innervazione collaterale al corrispondente nucleo cerebellare profondo. Questa innervazione collaterale è reciproca con la via nucleo-olivare, prevalentemente crociata, che ha origine dai piccoli neuroni GABAergici dei nuclei cerebellari. I moduli possono essere visualizzati perché gli assoni delle loro cellule di Purkinje e le loro fibre afferenti rampicanti si raccolgono in compartimenti nella sostanza bianca cerebellare. I margini di questi compartimenti, ossia dei moduli, sono messi in evidenza dalla colorazione per l'acetilcolinesterasi (AChE) (Fig. 14.12B). L'organizzazione modulare del cervelletto è stata studiata dettagliatamente nei roditori e nei carnivori ed è stata confermata nei primati non umani. Per quanto riguarda il cervelletto umano, le evidenze di tale organizzazione sono principalmente di carattere embriologico.

L'organizzazione modulare del cervelletto appare molto precoce nel corso del suo sviluppo, molto prima dell'emergenza delle fessure trasverse. Le cellule di Purkinje, nate nella matrice ventricolare del primordio cerebellare, migrano verso la superficie meningeale, dove formano una serie di gruppi disposti in senso mediolaterale (Korneliusson 1968, Kappel 1981). Durante il successivo aumento della superficie cerebellare in direzione rostrocaudale, che riflette la proliferazione di milioni di granuli nella matrice esterna transitoria (strato dei granuli esterno) (Fig. 14.15), i gruppi delle cellule di Purkinje crescono in lunghezza e si trasformano in zone di cellule di Purkinje. Le cellule di Purkinje si situano in un monostato e i margini originari tra i gruppi non sono più visibili. Questa modalità di sviluppo è stata studiata in diverse specie ed è riconoscibile anche nel cervelletto del feto umano. Il raggruppamento delle cellule di Purkinje nell'uomo non differisce da quello di altre specie, con l'eccezione dell'enorme dimensione del gruppo più laterale, che è chiaramente correlata ai primordi del nucleo dentato (Fig. 14.13). Questo gruppo si sviluppa nella zona D2, la più laterale tra le zone delle cellule di Purkinje, responsabile delle grandi dimensioni dell'emisfero cerebellare umano.

Otto o nove moduli sono riconoscibili nel cervelletto dei primati subumani e dei mammiferi inferiori (si veda Fig. 14.14A). Le zone delle cellule di Purkinje differiscono per le loro fibre afferenti rampicanti e il loro nucleo cerebellare o vestibolare di efferenza. Inoltre, le

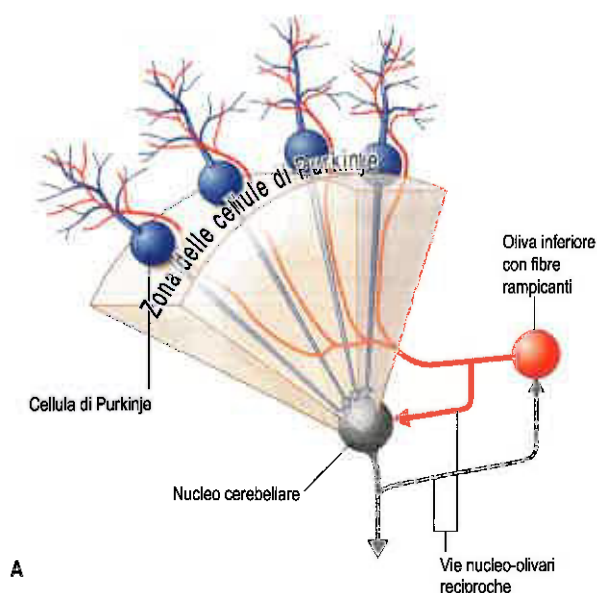
cellule di Purkinje di zone diverse hanno differenti proprietà immunostochimiche (Voogd e Ruigrok 2012). Un anticorpo specifico delle cellule di Purkinje, noto come "zebrin 2", ha una distribuzione a strisce alternate zebrin-positive e negative (Fig. 14.14D-E). Questa distribuzione si è dimostrata congruente con le zone di proiezione olivocerebellari e corticonucleari (Voogd et al. 2003, Sugihara e Shinoda 2004). Molte sostanze, quali gli enzimi aldolasi C, 5' nucleotidasi, protein-chinasi C e il recettore metabotropico del glutammato 1a, colocalizzano con zebrin 2.

Pertanto, la neurotrasmissione nelle diverse zone delle cellule di Purkinje può differire: le cellule di Purkinje zebrin-positive hanno una velocità di scarica inferiore rispetto alle cellule zebrin-negative (Zhou et al. 2014).

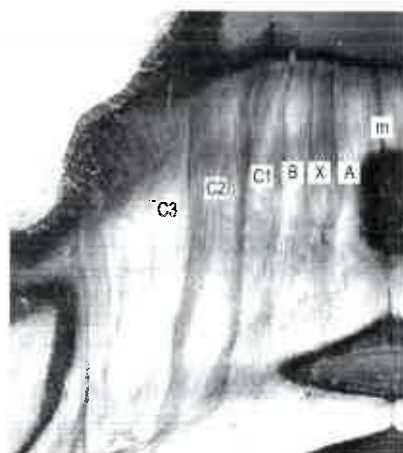
Di seguito saranno descritte le fibre rampicanti olivocerebellari e le proiezioni efferenti corticonucleari delle zone delle cellule di Purkinje. I dati provengono da studi sperimentali sul gatto, sul ratto e su primati subumani (si veda Voogd e Ruigrok 2012). La suddivisione dell'oliva inferiore, l'unica fonte delle fibre rampicanti, è riassunta nella Figura 14.15.

La zona A si trova accanto alla linea mediana e si estende lungo l'intero verme (si veda Fig. 14.14A). È formata da diverse sottozone zebrin-positive e negative che possono essere presenti su segmenti limitati della sua estensione. Proietta ai nuclei del fastigio e vestibolare, e riceve le fibre rampicanti dalla regione caudale del nucleo olivare accessorio mediale. Mentre la zona A si estende sull'intero verme, le zone X e B sono limitate al verme del lobo anteriore, al lobulo semplice (VI) e al lobulo VIII (la piramide). La stretta zona X separa la zona A dalla zona B, che occupa il verme laterale di questi lobuli. La zona X proietta ai gruppi di cellule interstiziali, che si trovano tra il nucleo del fastigio e il nucleo interposito posteriore, e riceve le fibre rampicanti dalla regione intermedia del nucleo olivare accessorio mediale. La zona B proietta al nucleo vestibolare laterale di Deiters ed è innervata da fibre rampicanti provenienti dalla parte caudale del nucleo olivare accessorio dorsale. Il nucleo olivare accessorio dorsale, la zona B e il nucleo vestibolare laterale seguono un'organizzazione somatotopica. Nella zona B, l'arto posteriore è rappresentato lateralmente e l'arto anteriore è rappresentato medialmente (Andersson e Oscarsson 1978). Nei roditori, le cellule di Purkinje delle zone X e B sono zebrin-negative.

L'emisfero è formato dalle zone C1-C3, D1, Y e D2. Come le zone X e B, le zone C1, C3 e Y sono limitate al lobo anteriore, al lobulo semplice (HVI) e al lobulo paramediano (HVIIIB - lobulo gracile, e HVIII -



A



B

Fig. 14.12 A. Modulo cerebellare. Gli assoni e le fibre rampicanti di una cellula di Purkinje sono situati in un compartimento di sostanza bianca, mostrato in questa immagine come una struttura trasparente. **B.** Sezione, colorata per l'acetilcolinesterasi, del lobo anteriore: macaco. I margini dei compartimenti di sostanza bianca dei moduli A-C sono colorati intensamente. Abbreviazione: m, linea mediana.

lobulo biventre). Inoltre, le cellule di Purkinje di queste zone sono zebrin-negative e, di conseguenza, appaiono come spazi vuoti in sezioni istologiche del cervelletto anteriore e posteriore opportunamente marcate con anticorpi (si veda Fig. 14.14E). Le zone C1, C3 e Y proiettano al nucleo interposito anteriore e ricevono le fibre afferenti rampicanti dalla regione craniale del nucleo olivare accessorio dorsale (DAOr) (Fig. 14.16). Questo sottonucleo riceve afferenze da recettori periferici attraverso le vie della colonna dorsale e del trigemino. Le proiezioni delle fibre rampicanti della regione craniale del nucleo olivare accessorio dorsale alle zone C1, C3 e Y e il nucleo anteriore interposito seguono un'organizzazione somatotopica.

In ciascuna zona, l'arto posteriore è rappresentato rostralmente nel cervelletto anteriore e caudalmente nel lobo posteriore; l'arto anteriore e il viso occupano aree più centrali (Ekerot e Larson 1979) (si veda Fig. 14.16). Questa distribuzione rostrocaudale differisce chiaramente dall'organizzazione somatotopica mediolaterale nella zona B del verme. La localizzazione somatotopica è estremamente dettagliata, e si ripete in ciascuna zona. Le zone C1, C3 e Y si collegano ai centri motori nel tronco encefalico e nella corteccia cerebrale. La superficie emisferica del lobo anteriore e del lobulo semplice, e il lobulo paramediano (HVIB - lobulo gracile, e HVIII - lobulo biventre) sono considerate le regioni motorie del cervelletto.

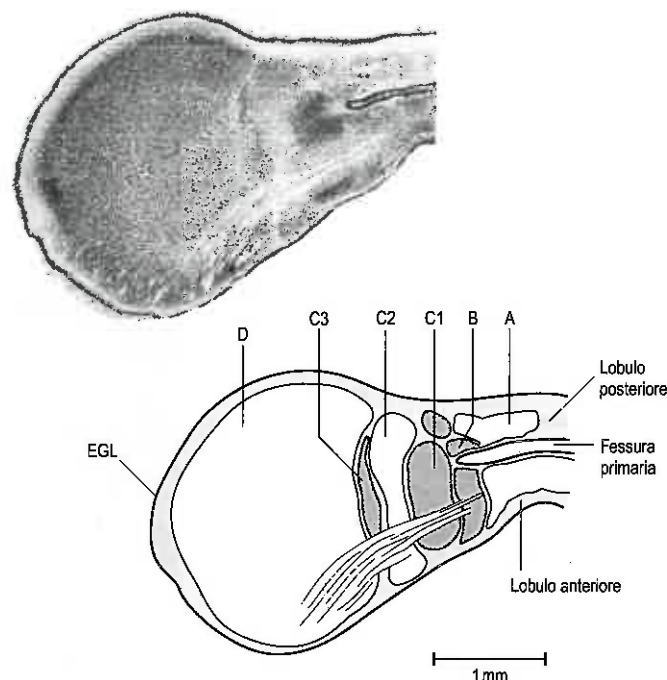


Fig. 14.13 Sezione trasversale del cervelletto di un feto umano di 65 mm, che mostra i gruppi di cellule di Purkinje che si svilupperanno nelle zone delle cellule di Purkinje A, B, C1-C3 e D. Si notino le grandi dimensioni del gruppo D. Abbreviazione: EGL, strato dei granuli esterno. (Da Schenk collection of the Dept. of Pathology of the Erasmus Medical Center Rotterdam.)

Le zone C2, D1 e D2 si estendono oltre le regioni motorie anteriori e posteriori, dove si interdigitano con le zone C1, C3 e Y, fin su gran parte della lunghezza rostrocaudale del cervelletto. Nei roditori queste zone sono zebrin-positive. La zona C2 proietta al nucleo interposito posteriore e riceve le fibre afferenti rampicanti dalla regione craniale del nucleo olivare accessorio mediale (si veda Fig. 14.18). L'organizzazione somatotopica è assente nella zona C2. Le zone D1 e D2 proiettano al nucleo dentato caudale e rostrale e ricevono le fibre rampicanti dalle lamine ventrali e dorsali del nucleo olivare principale, rispettivamente. Le principali connessioni delle zone C2 e D sono con la corteccia cerebrale. Le sezioni delle zone C2 e D2 situate nelle regioni motorie anteriori e posteriori dell'emisfero cerebellare sono connesse ad aree corticali motorie, premotorie e parietali; queste sezioni della zona D2 seguono un'organizzazione somatotopica. Le sezioni delle zone C2 e D che si trovano nel lobulo ansiforme (HVII) e nel paraflocculo (tonsilla, HIX) provvedono a funzioni visomotorie e non motorie.

L'organizzazione modulare del vestibolocervello è piuttosto complessa; molteplici zone delle cellule di Purkinje, innervate dalle fibre rampicanti provenienti dai sottonuclei dell'oliva inferiore, trasmettono informazioni optocinetiche e vestibolari.

Ciascun lobulo del cervelletto contiene un insieme particolare di zone delle cellule di Purkinje. A eccezione delle fibre parallele, che nel loro percorso lungo lo strato molecolare possono attraversare diverse zone o microzone delle cellule di Purkinje, non vi è alcun dialogo tra i moduli. Le fibre parallele sono, pertanto, un elemento chiave per la funzione integrativa del cervelletto. La relativa indipendenza dei moduli cerebellari costituisce un'importante differenza tra il cervelletto e la corteccia cerebrale, dove diverse aree funzionali sono strettamente interconnesse.

CONNESSIONI DEI NUCLEI CEREBELLARI: ORGANIZZAZIONE RECIPROCA DEL SISTEMA CORTICO-OLIVARE

Le connessioni dei nuclei cerebellari con il tronco encefalico, il talamo e il midollo spinale determinano la sfera di influenza dei moduli cerebellari. Le zone A, X e B del verme proiettano rispettivamente al nucleo del fastigio, ai gruppi di cellule interstiziali e al nucleo vestibolare laterale (si veda Fig. 14.14). In tutti i mammiferi, dal nucleo del fastigio parte il fascicolo uncinato, che decussa nella commessura cerebellare, si aggan-

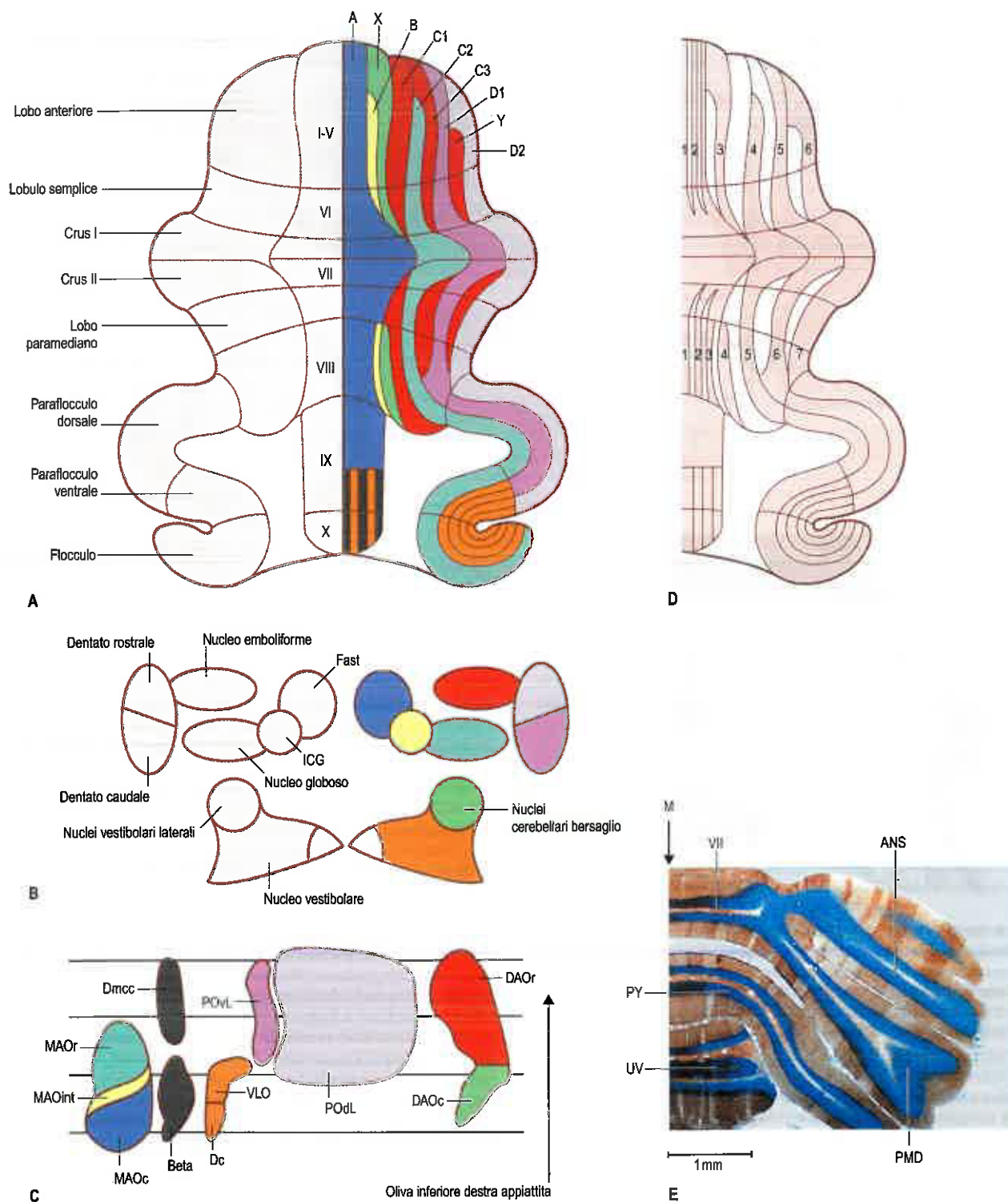


Fig. 14.14 **A.** Connessioni delle zone delle cellule di Purkinje del cervelletto dei mammiferi. **A.** Corteccia cerebellare appiattita. **B.** Nuclei bersaglio delle cellule di Purkinje. **C.** Fonti di fibre rampicanti associate a cellule di Purkinje, mostrate nell'oliva inferiore controlaterale appiattita (si veda Fig. 14.15) e indicate con lo stesso colore. **D.** Fasci di cellule di Purkinje zebrin-positivi e negativi. I fasci zebrin-positivi sono numerati da 1 a 7. Un confronto con l'immagine (**A**) mostra che la zona A è un composito di sottozone zebrin-positive e negative; le zone X, B, C1, C3 e Y sono formate da cellule di Purkinje zebrin-negative. **E.** Fasci zebrin-positivi e negativi nel cervelletto di un ratto. Abbreviazioni: A-D2, zone delle cellule di Purkinje A-D2; ANS, lobulo ansiforme; Beta, gruppo beta; DAOc/r, nucleo olivare accessorio caudale/rostrale; Dc, rivestimento dorsale; Dmcc, colonna cellulare dorsomediale; Fast, nucleo del fastigio; ICG, gruppi di cellule interstiziali; M, linea mediana; MAOc/int/r, nucleo olivare accessorio mediale caudale/intermedio/rostrale; PMD, lobulo paramediano; POdL, lamina dorsale del nucleo olivare principale; POVL, lamina ventrale dell'oliva inferiore; PY, piramide (lobulo VIII); UV, uvula (lobulo IX); VII lobulo VII; VLO, estroflessione ventrolaterale.

cia intorno al peduncolo cerebellare superiore, e si distribuisce ai nuclei vestibolari e alla formazione reticolare pontina. Un ramo del fascicolo uncinato risale al mesencefalo e al talamo omolaterali. Le proiezioni alla corteccia cerebrale sono bilaterali perché le fibre ascendenti crociate del fascicolo uncinato successivamente riattraversano il talamo. La loro

proiezione alla corteccia cerebrale non è del tutto nota. Il fascicolo fastigiobulbare diretto non crociato passa lungo il margine laterale del quarto ventricolo. Si distribuisce ai nuclei vestibolari e alla formazione reticolare in una modalità simmetrica che rispecchia quella del fascicolo uncinato (Batton et al. 1977). Il fascicolo fastigiobulbare diretto è un si-

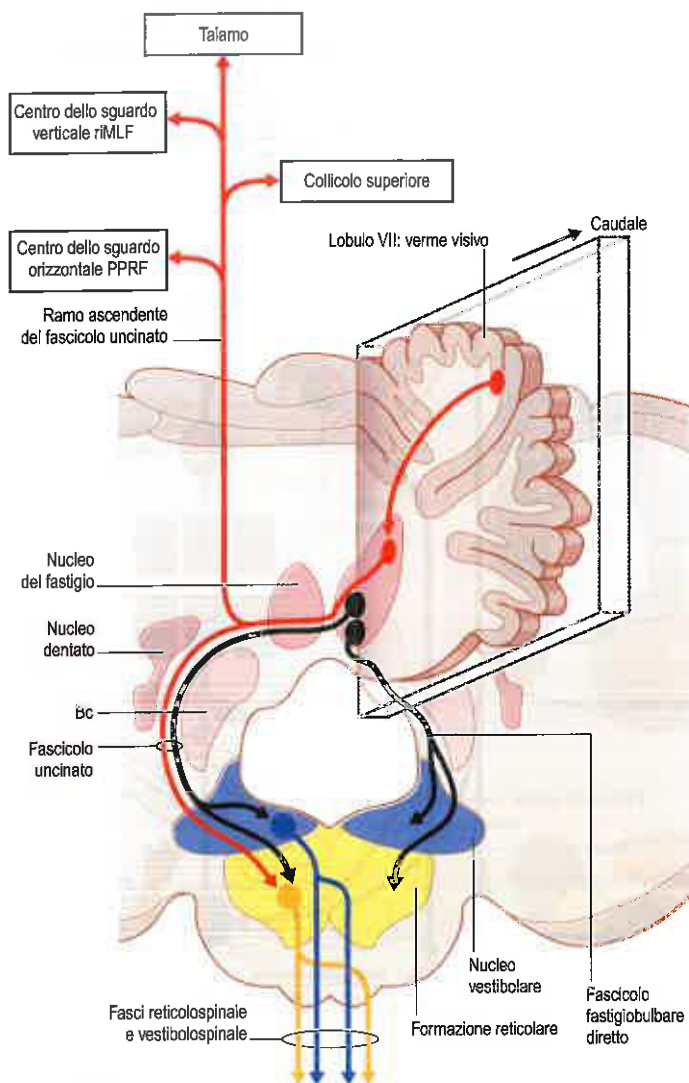


Fig. 14.17 Sezione trasversale del cervelletto e del bulbo, che mostra la distribuzione simmetrica delle connessioni crociate e non crociate del nucleo del fastigio. Il riquadro raffigura una sezione sagittale, che mostra le connessioni del verme visivo (lobulo VII) con il polo caudale del nucleo del fastigio e le sue vie efferenti in rosso. Abbreviazioni: Bc, *brachium conjunctivum*; PPRF, formazione reticolare pontina paramediana; riMLF, nucleo interstiziale rostrale del fascicolo longitudinale mediale.

ramo discendente del peduncolo cerebellare superiore termina nel nucleo reticolare tegmentale del ponte. L'intero sistema, compresi il nucleo rosso magnocellulare e la corteccia motoria primaria con i loro fasci efferenti, ha un'organizzazione somatotopica. Una via nucleo-olivare proveniente dal nucleo interposito anteriore termina nella regione craniale del nucleo olivare accessorio dorsale.

La corteccia motoria e il nucleo rosso magnocellulare danno origine ai due principali sistemi motori discendenti: il fascio corticospinale (piramidale) e il fascio rubrospinal. Entrambi questi fasci attraversano la linea mediana, il primo alla giunzione bulbospinale e il secondo al suo livello di origine nel mesencefalo. Il fascio corticospinale fornisce al nucleo rosso magnocellulare un'innervazione collaterale. Entrambi i fasci influenzano i movimenti distali degli arti. Nel corso dell'evoluzione dei primati, il sistema corticospinale assume sempre maggiore rilevanza a scapito del sistema rubrospinal, che viene a trovarsi in una posizione secondaria nel cervello umano.

Le fibre rampicanti che innervano le zone C1, C3 e Y e il nucleo interposito anteriore originano dalla regione craniale del nucleo olivare accessorio dorsale, che riceve afferenze cutanee organizzate somatotopicamente, in gran parte attraverso i nuclei della colonna dorsale e del trigemino, e contiene una raffinata mappa cutanea dell'intera superficie corporea controlaterale (Gellman et al. 1983). I fasci corticospinale e rubrospinal forniscono ai nuclei della colonna dorsale un'innervazione collaterale.

È necessario sottolineare che il concetto di cervelletto come sistema motorio è strettamente legato ai circuiti delle zone C1, C3 e Y, e al nucleo interposito anteriore con i suoi sistemi efferenti. La doppia decussazione del peduncolo cerebellare superiore e dei fasci rubrospinali e corticospinali determina l'osservazione clinica che le lesioni del cervelletto influiscono sulla metà omolaterale del corpo. Per la maggior parte degli altri moduli con prevalenti connessioni alla corteccia cerebrale, le relazioni funzionali sono molto meno chiare.

I collegamenti del nucleo interposito posteriore (globoso) e del nucleo dentato sono organizzati secondo lo stesso schema. Risalgono e decussano nel peduncolo cerebellare superiore e terminano in un gruppo di nuclei alla giunzione mesodiencefalica che comprende il nucleo rosso parvocellulare e il nucleo di Darkschewitsch nella sostanza grigia centrale, e nei nuclei talamici che proiettano alle aree corticali parietali motorie, premotorie, prefrontali e posteriori e ai campi oculari frontale e parietale (Fig. 14.18A). I nuclei alla giunzione mesodiencefalica danno origine ai fasci tegmentali discendenti omolaterali che terminano nell'oliva inferiore, formando anse organizzate reciprocamente; la funzione di tali anse ricorrenti prominenti non è mai stata studiata.

Il nucleo interposito posteriore (globoso) proietta al nucleo di Darkschewitsch e, passando dal talamo, alla maggior parte delle aree corticali, se non tutte (Fig. 14.18B). Per la maggior parte delle aree corticali sono state riportate connessioni reciproche della corteccia cerebrale con il nucleo di Darkschewitsch. Il nucleo di Darkschewitsch dà origine a un'ansa di fibre rampicanti ricorrenti nella zona C2 che consiste nel fascio tegmentale mediale e nella regione craniale del nucleo olivare accessorio mediale. In questo sistema si possono distinguere divisioni motorie e visive.

I segmenti della zona C2 situati nelle regioni motorie anteriori e posteriori del cervelletto e il nucleo interposito posteriore rostromediale ricevono afferenze dalla corteccia motoria. Le afferenze visive e prefrontali dominano nei segmenti situati nel lobulo ansiforme (HVII), nel parafllocculo (HIX) e nel flocculo (HX). La via nucleo-olivare proveniente dal nucleo interposito posteriore innerva la regione craniale controlaterale del nucleo olivare accessorio mediale.

Il nucleo dentato caudale rostrale dà origine a diverse vie. È noto che i neuroni del polo caudale del nucleo dentato sono attivati da movimenti oculari (van Kan et al. 1993). Il nucleo dentato caudale proietta a un sottonucleo doromediale del nucleo rosso parvocellulare, situato medialmente rispetto al fascicolo retroflesso (Fig. 14.18C). Le sue proiezioni talamocorticali comprendono i campi oculari frontale e parietale, che sono connessi reciprocamente con il sottonucleo dorsomediale.

Quest'ultimo proietta alla lamina ventrale del nucleo olivare principale, che innerva la zona D1.

Anche se piuttosto prominente nei mammiferi inferiori, la lamina ventrale del nucleo olivare principale è rappresentata dalla lamina mediale stretta del nucleo olivare nell'uomo (si veda Fig. 14.15). Questo modulo può essere notevolmente ridotto nel cervelletto umano. Le vie nucleo-olivari crociate provenienti dal nucleo dentato rostrale e caudale terminano rispettivamente nelle lamine dorsali e ventrali del nucleo olivare principale.

Il nucleo dentato rostrale include la maggior parte del nucleo dentato. Nelle scimmie, è stato suddiviso in porzioni motorie rostromediali e porzioni non motorie ventrocaudali (Strick et al. 2009) (Fig. 14.18E). La divisione motoria è organizzata somatotopicamente, con l'arto posteriore rappresentato rostralmente e il viso più caudalmente; riceve proiezioni dalle regioni motorie del cervelletto. La porzione non motoria caudale riceve le proiezioni corticonucleari dal lobulo ansiforme (HVII) e dal parafllocculo (tonsilla, HIX). Una simile suddivisione del nucleo dentato è stata proposta per l'uomo (Küper et al. 2012); è probabile che tali suddivisioni corrispondano alla regione microgirica rostromediale e macrogirica ventrocaudale del dentato nell'uomo (si veda Fig. 14.10).

Il dentato rostrale proietta alla porzione principale, ventrolaterale del nucleo rosso parvocellulare.

Le sue proiezioni talamocorticali agiscono sulle cortecce motoria, premotoria e parietale posteriore (Fig. 14.18D,E). Le proiezioni originate dal dentato caudale comprendono la corteccia prefrontale dorsale. Le connessioni reciproche tra queste aree corticali e il nucleo rosso parvocellulare sono state documentate, in particolare per le aree motorie e premotorie. Tali proiezioni sono organizzate somatotopicamente e occupano la porzione laterale del nucleo rosso parvocellulare. Le proiezioni prefrontali sono localizzate più medialmente. Il nucleo rosso parvocellulare si collega alla lamina dorsale del nucleo olivare principale

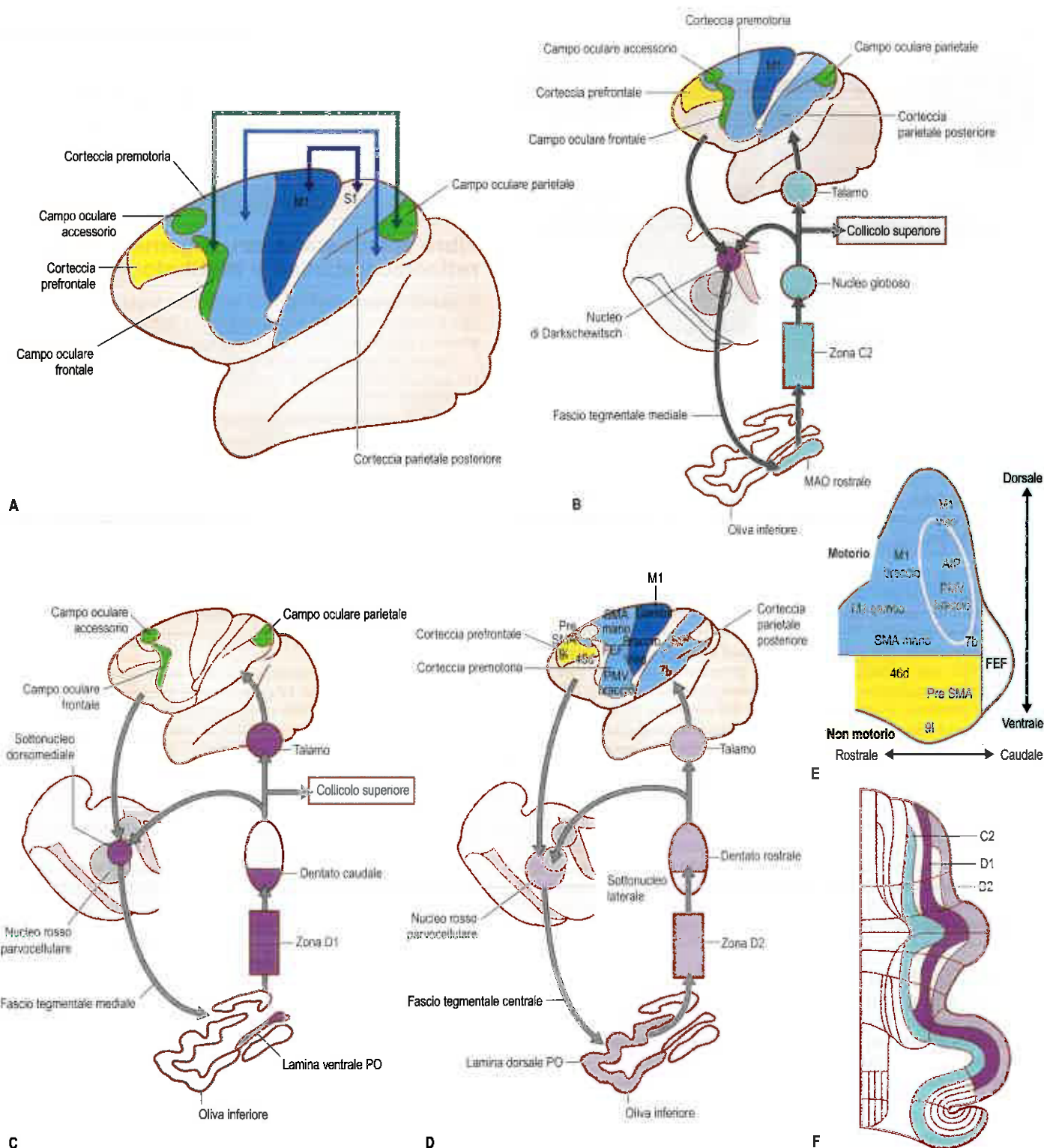


Fig. 14.18 A. Aree corticali interessate dalle vie cerebellotalamiche dei nuclei interposito posteriore e dentato. L'area motoria primaria (M1) con l'area sensitiva primaria (S1), la corteccia premotoria con le aree parietali posteriori e i campi oculari frontale e parietale formano reti interconnesse. **B.** Connessioni del nucleo globoso (interposito posteriore). **C.** Connessioni del polo caudale del nucleo dentato. **D.** Connessioni del nucleo dentato rostrale. **E.** Suddivisione del dentato rostrale in aree motorie rostrali e non motorie caudali, che mostra la posizione dei neuroni con marcatura retrograda dai siti di iniezione indicati nell'immagine della corteccia cerebrale in **(D)**. **F.** Corteccia cerebellare appiattita che mostra la posizione delle zone C2, D1 e D2. Abbreviazioni: AIP, area intraparietale anteriore; FEF, campo oculare frontale; PMV, corteccia premotoria ventrale; PO, nucleo olivare principale; MAO rostrale, nucleo olivare accessorio mediale rostrale; SMA, area supplementare motoria; 7b, 46d, 9l, aree corticali. (D. Da Strick PL, Dum RP, Fiez JA 2009 Cerebellum and nonmotor function. Annu Rev Neurosci 32:413-434, con autorizzazione.)

attraverso il fascio centrale del tegmento. Le afferenze motorie sono trasmesse dalla lamina dorsale ai segmenti della zona D2 situati nelle regioni motorie del cervelletto; le afferenze non motorie sono trasmesse al lobulo ansiforme (HVII) e alla tonsilla (HIX).

Nell'uomo, la zona D2 occupa la maggior parte dell'emisfero cerebellare. Ciò è illustrato dal suo sviluppo (si veda Fig. 14.13) e dalle dimensioni delle diverse componenti dei suoi circuiti. Nella Figura 14.19, la prima litografia pubblicata di una sezione del tegmento pon-

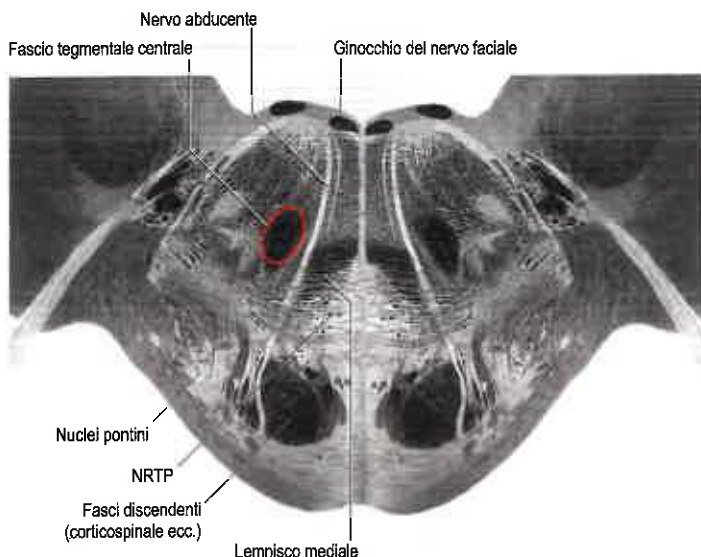


Fig. 14.19 Litografia di una sezione trasversale del ponte, che mostra la posizione del fascio tegmentale centrale nel tegmento pontino. Abbreviazione: NRTP, nucleo reticolare tegmentale del ponte. (Da Stilling B 1846 *Untersuchungen über den Bau und die Verrichtungen des Gehirns. I. Über den Bau des Hirnknotens oder der Varolischen Brücke*. Jena, edito e stampato da Friedrich Make.)

tino (Stilling 1846), il fascio centrale del tegmento si riconosce immediatamente come uno dei più grandi sistemi di fibre del tronco encefalico. Sulla dimensione del dentato e le sue connessioni sono state offerte diverse spiegazioni. Tra queste figurano la complessità del sistema motorio corticale, che è uno dei principali bersagli del nucleo dentato. (Molteplici aree parietali posteriori e premotorie interconnesse coinvolte nella preparazione del movimento convergono sulla corteccia motoria primaria; il contributo preciso del cervelletto a questi processi non è noto.) Altre possibili spiegazioni sono l'aumentata connettività del dentato con la corteccia prefrontale che svolge le sue funzioni non motorie (Stoodley e Schmahmann 2009) e un aumento nella proiezione dentato-parietale, se si considera che le funzioni non motorie coinvolgono anche la corteccia parietale.

Nel corso dell'evoluzione, la forma del nucleo dentato e del nucleo olivare principale si trasforma da un nucleo compatto a un insieme intricato di lamine ritorte. Questo può indicare la presenza di una dettagliata localizzazione topica nelle connessioni afferenti di fibre rampicanti e corticonucleari nella zona D2, ma non si conosce quasi nulla circa la sua organizzazione intrinseca.

CONNESSIONI DI FIBRE MUSCOIDI AFFERENTI AL CERVELLETTO

I sistemi di fibre muscoidi traggono origine da più siti nel midollo spinale e nel tronco encefalico.

La via pontocerebellare è il principale sistema di fibre muscoidi nei primati. Sebbene i sistemi di fibre muscoidi siano stati individuati raramente con metodi sperimentali nei primati, la RMf ha fornito informazioni sulla loro organizzazione nel cervelletto umano.

I sistemi di fibre muscoidi condividono diverse caratteristiche comuni. Le singole fibre muscoidi si distribuiscono bilateralmente e danno origine a collaterali in posizioni mediolaterali specifiche che terminano in aggregati longitudinali di rosette di fibre muscoidi (si veda Fig. 14.11). Gli interi sistemi di fibre muscoidi terminano come molteplici fasci distribuiti bilateralmente di terminazioni di fibre muscoidi (Fig. 14.20A). Tali fasci non sono continui, ma sono spesso limitati agli apici o alle basi delle lamelle. Le componenti esterolettive dei sistemi di fibre muscoidi terminano in superficie, mentre i sistemi propriocettivi terminano nelle basi delle lamelle (Ekerot e Larson 1972) (Fig. 14.20B). Gli aggregati di fibre muscoidi non sono così distinti come le zone di fibre rampicanti e spesso si fondono nelle basi delle fessure. Gli aggregati di fibre muscoidi di differenti sistemi si interdigitano o si sovrappongono; in proposito mancano informazioni precise.

La terminazione dei fasci spinocerebellari, reticolocerebellari, cuneocerebellari e trigeminocerebellari è limitata alle regioni motorie anteriori e posteriori del cervelletto, ossia al lobo anteriore, al lobo semplice (VI e HVI), al lobulo VIII e al lobulo paramediano (lobulo gracile HVIIB e lobulo biventre HVIII). Questi lobuli ricevono anche afferenze vestibolocerebellari primarie e secondarie e fibre muscoidi pontocerebellari che trasmettono informazioni dalle aree motorie corticali. Molti di questi sistemi di fibre muscoidi terminano seguendo un modello somatotopico (Fig. 14.20C). Un'organizzazione somatotopica molto simile si verifica nelle zone di fibre rampicanti C1, C3 e Y che sono limitate all'emisfero degli stessi lobuli (si veda Fig. 14.16).

Fibre spinocerebellari, trigeminocerebellari, reticolocerebellari e vestibolocerebellari

Il midollo spinale è collegato al cervelletto tramite i fasci spinocerebellare e cuneocerebellare e indirettamente tramite le fibre muscoidi provenienti dal nucleo reticolare laterale del bulbo.

Queste vie sono tutte eccitatorie e alcune di esse, prima di terminare sui granuli nella corteccia cerebellare, emettono collaterali per i nuclei cerebellari.

Il fascio spinocerebellare dorsale trasmette informazioni dall'arto inferiore omolaterale (Cap. 12).

Contiene le fibre propriocettive che si sviluppano dai neuroni del nucleo toracico posteriore (colonna di Clarke) nel midollo spinale lombare superiore e toracico, e fibre esterolettive che provengono dai corni posteriori toracico e lombare. Penetra nel cervelletto dal peduncolo cerebellare inferiore per terminare bilateralmente nel verme e nell'emisfero delle regioni anteriori e posteriori dell'arto inferiore.

Il fascio cuneocerebellare è considerato l'equivalente per l'arto superiore del fascio spinocerebellare dorsale (Cap. 12). Origina dai nuclei della colonna dorsale, la componente esterolettiva dai nuclei cuneato interno e dal nucleo gracile, e la componente propriocettiva dal nucleo cuneato esterno.

Entrambe le componenti terminano nelle regioni anteriori e posteriori dell'arto superiore: la componente propriocettiva bilateralmente nelle basi delle fessure, e la componente esterolettiva omolateralmente negli apici dei lobuli dell'emisfero. È stato dimostrato che la componente esterolettiva termina in molteplici zone longitudinali congruenti con le zone di fibre rampicanti di questa regione; queste zone condividono la stessa dettagliata organizzazione somatotopica delle zone di fibre rampicanti C1, C3 e Y (Ekerot e Larson 1980).

Il fascio spinocerebellare ventrale è una via composita che informa il cervelletto sull'attività degli archi riflessi spinali degli arti inferiori e della parte bassa del tronco. Le sue fibre originano nella sostanza grigia intermedia e nelle cellule del margine spinale dei neuromeri lombosacrali, incrociano la linea mediana poco dopo l'origine e ascendono in posizione superficiale fino alla parte bassa del mesencefalo, ove formano un'ansa intorno all'ingresso del nervo trigemino per raggiungere il peduncolo cerebellare superiore. Gran parte di queste fibre si incrocia nuovamente nella sostanza bianca cerebellare.

Il fascio spinocerebellare rostrale origina dai neuroni della zona intermedia del corno posteriore a livello del rigonfiamento cervicale contralaterale. Benché tale fascio sia considerato l'omologo del fascio spinocerebellare ventrale per l'arto superiore e la parte superiore del tronco, le sue fibre, durante il loro tragitto, restano per la maggior parte omolaterali.

Penetrano nel cervelletto attraverso i peduncoli cerebellari superiore e inferiore e terminano nel verme anteriore e posteriore.

Un fascio spinocerebellare cervicale superiore (centrale) origina da un nucleo cervicale centrale a livelli cervicali alti (C1-C4). Il fascio termina bilateralmente nelle basi delle fessure dell'intero cervelletto, non ha un'organizzazione somatotopica e trasmette informazioni labirintiche e propriocettive dai muscoli del collo (Matsushita e Tanami 1987).

Le fibre muscoidi trigeminocerebellari originano dal nucleo sensitivo principale omolaterale e dal nucleo del tratto spinale del nervo trigemino, e terminano nell'emisfero nelle regioni del viso anteriori e posteriori (lobulo semplice - HVI, e lobulo gracile - HVIIB). La diversa organizzazione somatotopica delle regioni motorie anteriori e posteriori degli emisferi si riflette nella terminazione delle componenti esterolettive dei fasci spinocerebellare dorsale, cuneocerebellare e trigeminocerebellare.

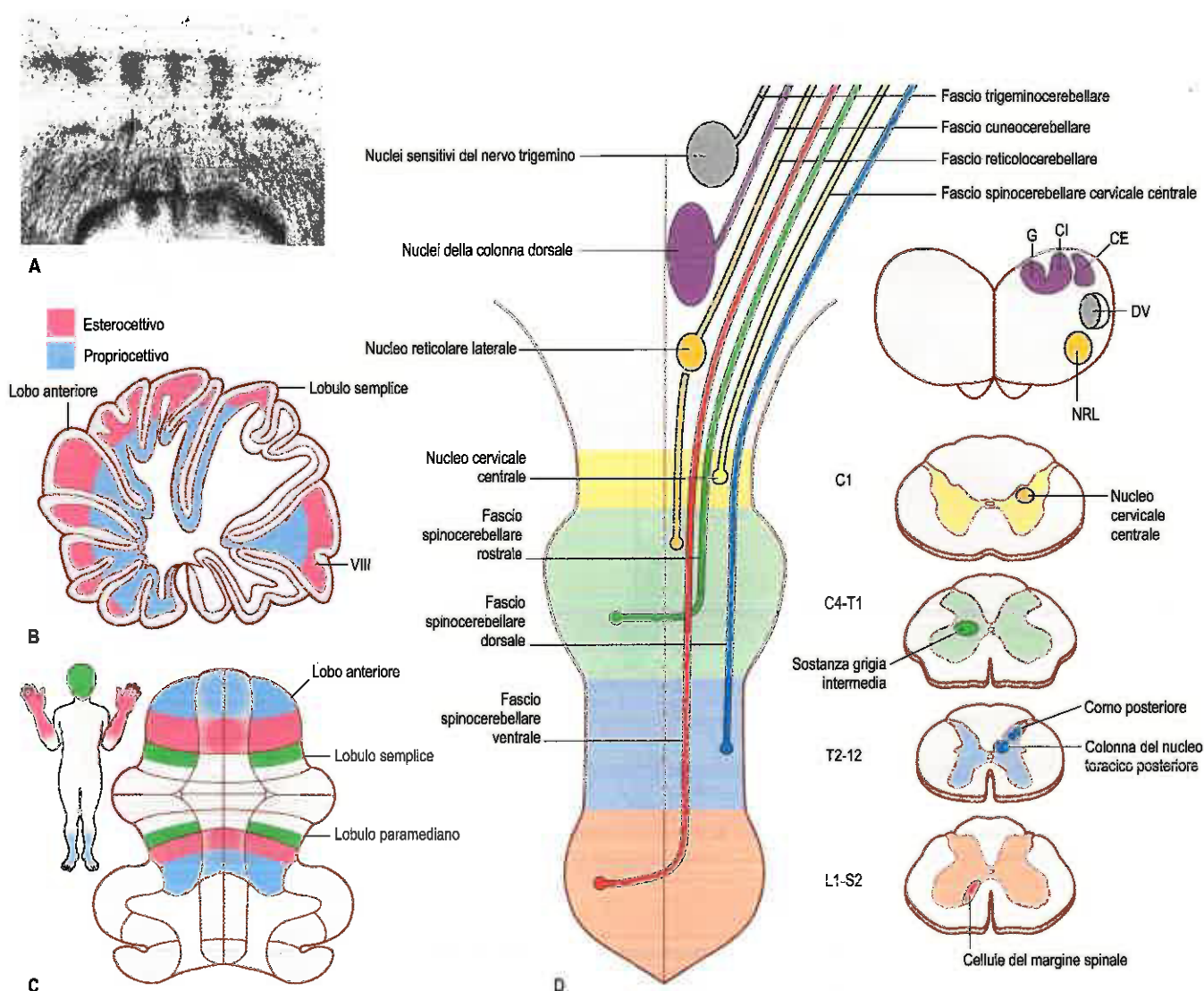


Fig. 14.20 A. Terminazione delle fibre spinocerebellari come molteplici fasci sagittali nella *Tupaia glis*. B. Sezione sagittale del cervelletto che mostra la terminazione dei sistemi di fibre muscolari esteroceettivi negli apici dei lobuli del lobo anteriore, del lobulo semplice e del lobulo VIII (piramide), e dei sistemi propriocettivi nelle basi delle fessure. C. Organizzazione somatotopica della terminazione delle componenti esteroceettive dei fasci spinocerebellare, cuneocerebellare e trigeminocerebellare nell'emisfero del lobo anteriore, del lobulo semplice e del lobulo paramediano (biventre). D. Origine dei fasci spinocerebellare, cuneocerebellare e reticulocerebellare. Abbreviazioni: CE, nucleo cuneato esterno; CI, nucleo cuneato interno; DV, nucleo del tratto spinale del nervo trigemino; G, nucleo gracile; NRL, nucleo reticolare laterale.

È molto meno netta per i sistemi propriocettivi, quali il fascio spinocerebellare cervicale centrale.

Le fibre muscolari reticulocerebellari originano dai nuclei reticolari laterali e paramediani del bulbo (Cap. 13). Il nucleo reticolare laterale invia importanti proiezioni collaterali ai nuclei cerebellari.

Le fibre spinoreticolari presentano una distribuzione somatotopica all'interno del nucleo reticolare laterale ventrale, che proietta bilateralmente, soprattutto al verme. Le fibre spinoreticolari del midollo cervicale si sovrappongono alle collaterali del fascio rubrospinale e a una proiezione originata dalla corteccia cerebrale, e terminano tutte nella parte dorsale del nucleo, che proietta alle regioni dell'arto anteriore dell'emisfero omolaterale. La proiezione corticale cerebellare del nucleo reticolare paramediano è molto simile a quella del nucleo reticolare laterale ventrale.

Le fibre muscolari vestibolocerebellari primarie raggiungono il cervelletto con il ramo ascendente del nervo vestibolare, attraversano il nucleo vestibolare superiore e il corpo juxtarestiforme per distribuirsi, in gran parte omolateralmente, allo strato dei granuli del nodulo, della parte caudale dell'uvula, della parte ventrale del lobo anteriore e delle basi delle fessure profonde del verme (Fig. 14.21A). Le fibre muscolari vestibolocerebellari secondarie originano dal nucleo vestibolare superiore e dalle regioni caudali dei nuclei vestibolari mediale e infe-

riore e si distribuiscono bilateralmente alle stesse regioni delle fibre vestibolocerebellari primarie nonché al flocculo e all'adiacente paraflocculo ventrale (il paraflocculo accessorio del cervelletto umano), che non ricevono proiezioni vestibolocerebellari primarie (Fig. 14.21B). Alcune fibre muscolari dei nuclei vestibolari mediale e inferiore sono colinergiche.

PROIEZIONE CORTICOPONTOCEREBELLARE

La corteccia cerebrale è la maggiore unica fonte di fibre che proiettano ai nuclei pontini (Fig. 14.22).

Le fibre attraversano il peduncolo cerebrale: quelle dal lobo frontale occupano la parte mediale del peduncolo; le fibre corticonucleari e corticospinali ne occupano la parte centrale; infine le fibre dei lobi parietale, occipitale e temporale ne occupano la parte laterale. La sequenza mediolaterale delle fibre nel peduncolo cerebrale viene approssimativamente mantenuta nella loro terminazione nei nuclei pontini. Le fibre prefrontali del ponte e i campi oculari frontali proiettano medialmente e rostralmente; le proiezioni motorie e premotorie terminano centralmente e caudalmente; e le fibre parietali, occipitali e temporali terminano nei nuclei pontini laterali (Schmahmann e Pandya 1997). Le pro-

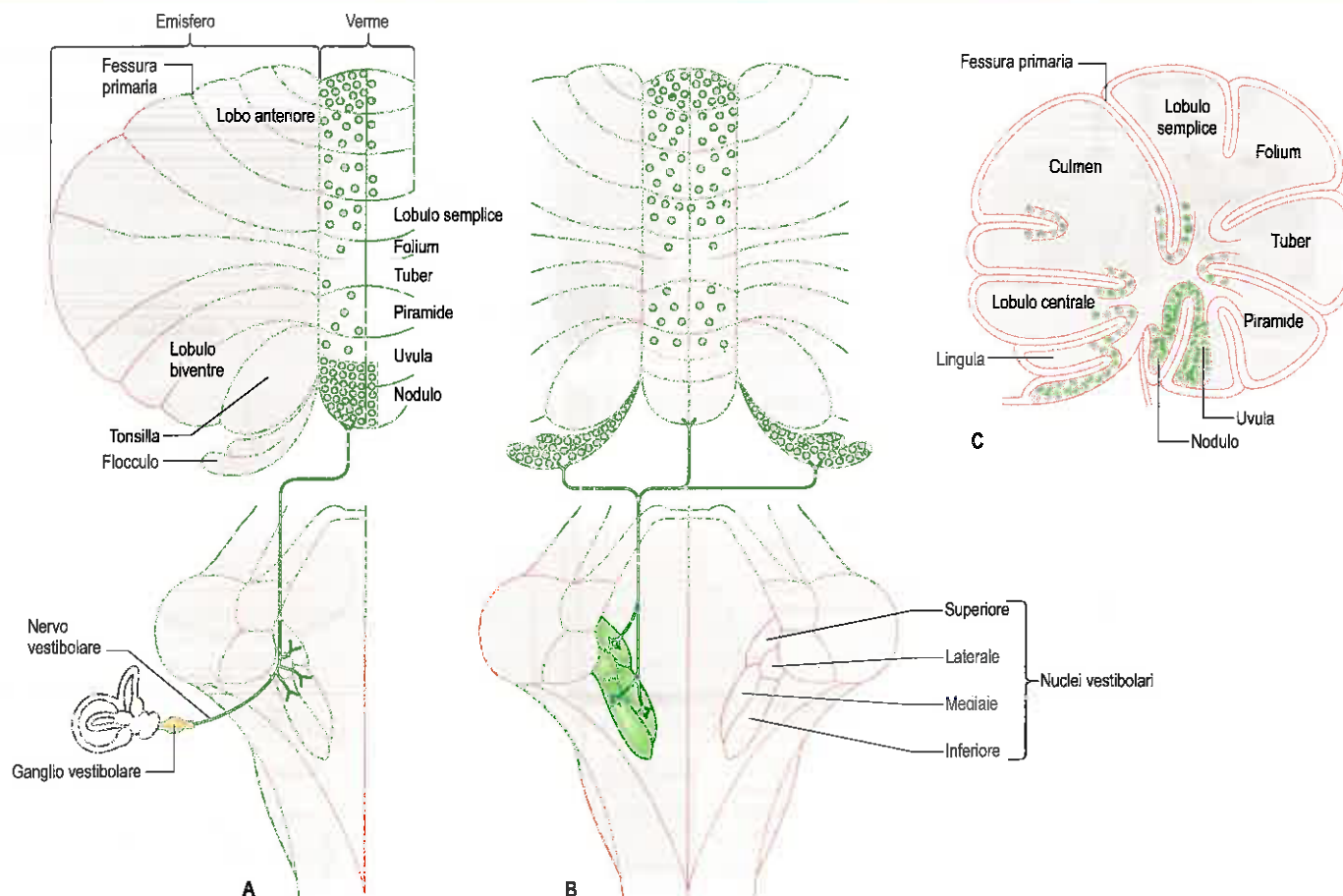


Fig. 14.21 Proiezioni delle fibre muscolari vestibolocerebellari. **A.** Proiezioni vestibolocerebellari primarie dei neuroni bipolari del ganglio vestibolare. **B.** Proiezioni vestibolocerebellari secondarie dei nuclei vestibolari. **C.** Sezione sagittale che mostra la distribuzione dei due tipi di afferenze.

iezioni motorie e premotorie seguono un'organizzazione somatotopica, di conseguenza nei nuclei il viso è rappresentato rostralmente e l'arto posteriore caudalmente. Nelle scimmie, la maggior parte delle fibre corticopontine originano da aree motorie, premotorie e parietali. Le proiezioni prefrontali, sensitive e visive generali sono relativamente minori (Glickstein et al. 1985). Una proiezione prefrontale dalla corteccia prefrontale dorsale è stata confermata nell'uomo (Beck 1950). Molte fibre corticopontine sono collaterali di assoni che proiettano ad altri bersagli nel tronco encefalico e nel midollo spinale (Ugolini e Kuypers 1986). La proiezione pontocerebellare è quasi completamente crociata. Le fibre dei nuclei pontini accedono al cervelletto tramite il peduncolo cerebellare medio e terminano attraverso l'intera corteccia cerebellare, ad eccezione del lobulo X (nodulo). Le fibre muscolari afferenti della corteccia visiva si trovano nel paraflocculo (tonsilla, HIX). La proiezione pontocerebellare non è ancora del tutto nota; la letteratura in materia è stata rivista da Nieuwenhuys et al. (2008) e da Voogd e Ruigrok (2012). La Figura 14.22C è una versione semplificata di tale proiezione (Glickstein et al. 1985).

Il nucleo reticolare tegmentale del ponte si trova lungo la linea mediana, in posizione dorsale rispetto ai nuclei pontini (si veda Fig. 14.22C). Da origine a componenti bilaterali del peduncolo cerebellare medio e riceve una proiezione dal nucleo cerebellare tramite il ramo discendente crociato del peduncolo cerebellare superiore. La divisione mediale, visomotoria, del nucleo reticolare tegmentale del ponte riceve afferenze visomotorie dai campi oculari frontali, dal collicolo superiore controlaterale (il fascio tetto-pontino) e da altri centri visomotori del tronco encefalico, e agisce sul lobulo VII, il verme visivo e l'adiacente crus I, il flocculo e l'adiacente paraflocculo ventrale. La proiezione bilaterale della sua porzione motoria laterale si sovrappone a proiezioni simili che derivano dai nuclei pontini. Le fibre muscolari del nucleo reticolare tegmentale del ponte forniscono ai nuclei cerebellari un'innervazione collaterale complementare a quella del nucleo retico-

lare laterale. Una componente non crociata del fascio tetto-pontino termina nell'angolo dorsolaterale dei nuclei pontini, dove si sovrappone ad afferenze visive extrastriate.

"CERVELLETTO OCULOMOTORE"

Tradizionalmente, il flocculo e il nodulo sono noti come "vestibolo-cerebello" poiché mantengono connessioni afferenti ed efferenti con il sistema vestibolare. Appartengono inoltre alla funzionalmente più completa divisione oculomotoria del cervelletto, che comprende il lobulo VII (verme visivo), l'adiacente lobulo ansiforme, il lobulo dorsale IX (uvula), il paraflocculo ventrale (paraflocculo accessorio umano) e il paraflocculo dorsale (tonsilla umana). La proiezione di fibre muscolari del nucleo preposito dell'ipoglosso, un elemento chiave del sistema che genera saccadi (Cap. 33), traccia il contorno dell'intero cervelletto oculomotore, ad eccezione del paraflocculo dorsale (Belknap e McCrea 1988) (Fig. 14.23B). La funzione del lobulo X (nodulo) non è esclusivamente oculomotoria, bensì influisce anche sui riflessi labirintici e posturali e sui sistemi vegetativi.

Il cervelletto oculomotore è coinvolto nell'adattamento a lungo termine delle saccadi, nei riflessi di stabilizzazione oculare e nell'inseguimento lento (Voogd et al. 2012). Il ruolo del flocculo e dell'adiacente paraflocculo ventrale nell'adattamento a lungo termine del riflesso vestibolo-oculare (VOR) è stato ampiamente studiato. Si tratta di uno dei pochi casi in cui la funzione del cervelletto è chiara.

Riflesso vestibolo-oculare

Il riflesso vestibolo-oculare (VOR) è un riflesso di origine antica, già presente negli agnati e nei pesci. Stabilizza la posizione della retina nello spazio durante i movimenti della testa, ruotando il bulbo oculare

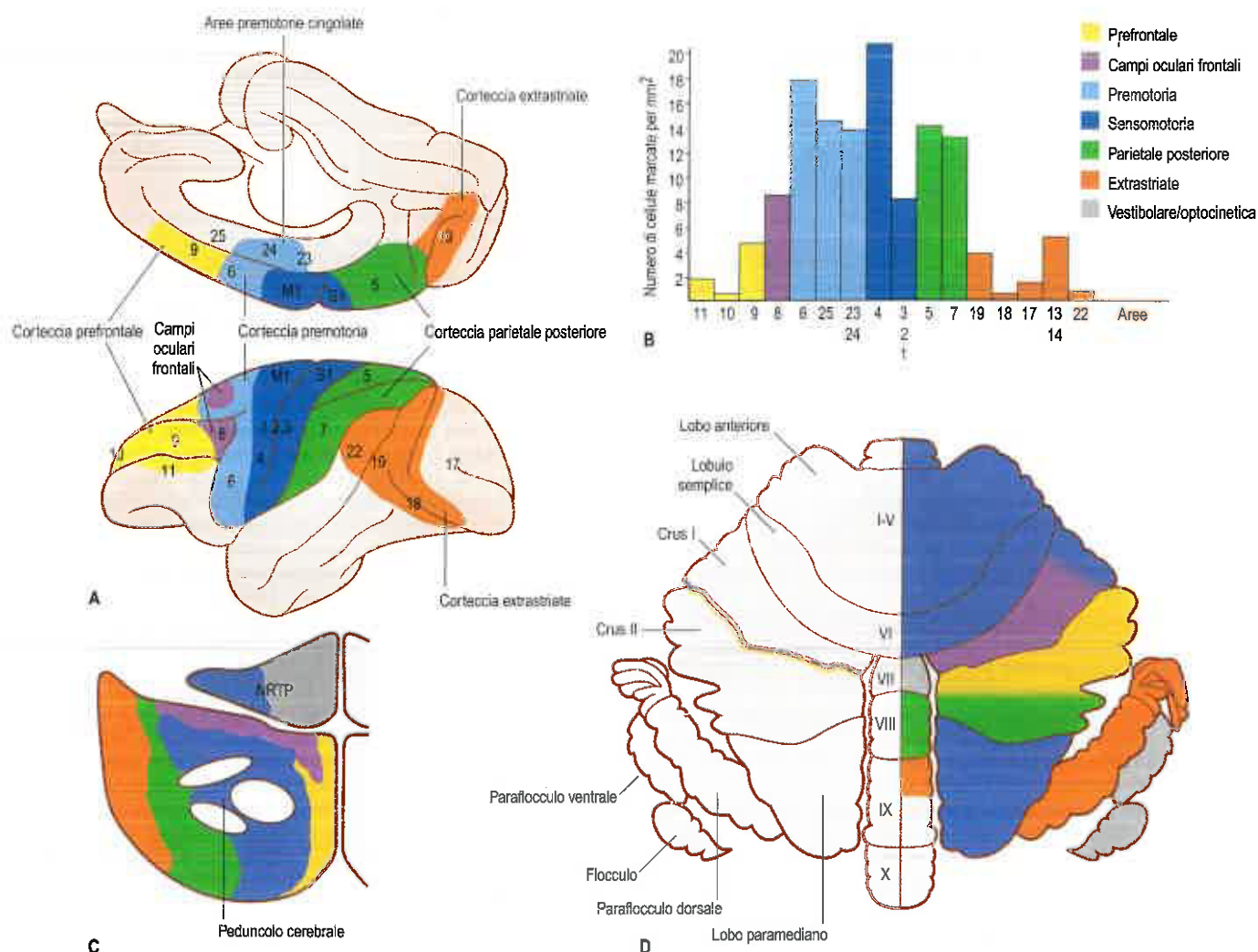


Fig. 14.22 Sistema corticopontocerebellare. **A.** Origine delle fibre corticopontine dalla corteccia cerebrale nella scimmia (macaco). **B.** Proporzioni relative dei neuroni corticopontini in aree diverse della corteccia cerebrale della scimmia, indicate nella figura (A). **C.** Sezione trasversale del ponte che mostra la distribuzione delle fibre corticopontine nel nucleo pontino e nel nucleo reticolare tegmentale del ponte (NRTP). **D.** Corteccia appiattita del cervelletto della scimmia che mostra la distribuzione delle fibre muscolari pontocerebellari. (B. Da Glickstein M, May JG, 3rd, Mercier BE 1985 Corticopontine projection in the macaque: the distribution of labelled cortical cells after large injections of horseradish peroxidase in the pontine nuclei. *J Comp Neurol* 235:343-359.)

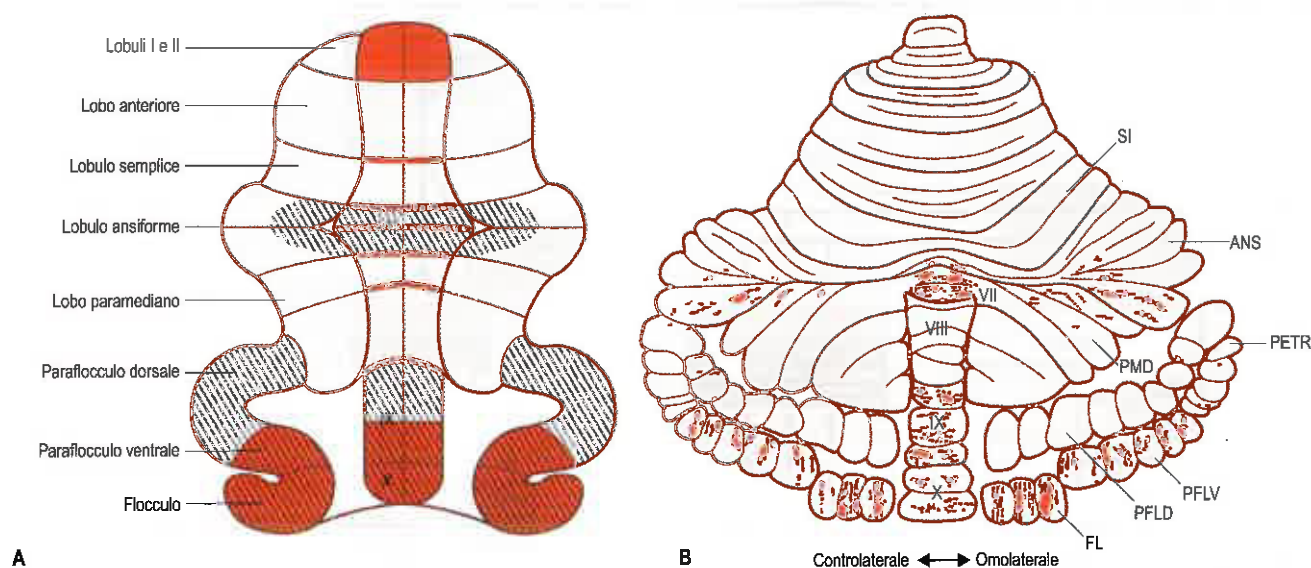


Fig. 14.23 **A.** Mappa appiattita della corteccia cerebellare del cervelletto dei mammiferi che mostra la distribuzione delle fibre muscolari vestibolocerebellari in arancione. I lobuli tratteggiati appartengono al cervelletto oculomotore. **B.** La distribuzione delle fibre muscolari che originano dal nucleo preposito dell'ipoglossico tratteggia il cervelletto oculomotore della scimmia scoiattolo, a eccezione del paraflocculo dorsale (PFLD). Altre abbreviazioni: ANS, lobulo ansiforme; FL, flocculo; PETR, lobulo petroso; PFLV, paraflocculo ventrale; PMD, lobulo paramediano; SI, lobulo semplice; VII-X, lobuli VII-X. (Per gentile concessione di Belknap DB, McCrear RA 1988 Anatomical connections of the prepositus and abducens nuclei in the squirrel monkey. *J Comp Neurol* 268:13-28.)

nella direzione opposta. Il VOR è un riflesso aperto; non c'è il tempo per una connessione a feedback che compensi le imprecisioni nell'esecuzione del riflesso. Questa funzione è svolta dall'adattamento a lungo termine del riflesso da parte del flocculo. Il circuito del flocculo, simile al VOR, è organizzato sul sistema coordinato dei canali semicirculari (Simpson e Graf 1981, van der Steen et al. 1994). Il VOR è formato da diverse componenti. Una componente collega il canale semicirculari laterale (orizzontale), tramite i neuroni oculomotori dei nuclei vestibolari, con i muscoli oculogiri che muovono gli occhi in un piano collinare con il piano del canale laterale (Fig. 14.24). Il canale semicirculari anteriore influenza i muscoli obliquo superiore omolaterale e obliquo inferiore controlaterale che muovono l'occhio sul piano di questo canale. (Per ulteriori approfondimenti, si vedano i Capitoli 30 e 33.)

Cinque zone delle cellule di Purkinje sono presenti nella corteccia del flocculo e dell'adiacente paraflocculo ventrale. Ad eccezione della zona C2, che è situata più medialmente, due coppie di zone ne occupano la porzione laterale. Le zone F1 e F3 sono connesse ai neuroni oculomotori dei nuclei vestibolari, provvedendo al VOR del canale anteriore. Le zone F2 e F4 sono connesse ai neuroni oculomotori del VOR del canale orizzontale. Il flocculo e il paraflocculo ventrale ricevono fibre muscolari afferenti vestibolari, e ritrasmettono le efferenze dei neuroni oculomotori vestibolari. Ricevono anche fibre rampicanti afferenti, che segnalano il verificarsi dello slittamento della retina quando la stabilizzazione della retina tramite il VOR non è completa. Lo slittamento della retina è percepito da due gruppi di neuroni nel mesencefalo. Sul piano orizzontale, è trasmesso dal nucleo del tratto ottico. Questo nucleo, situato nell'area pretettale, riceve le fibre del nervo ottico controlaterale tramite il tratto ottico e proietta al rivestimento dorsale dell'oliva inferiore, che si trova in posizione dorsomediale rispetto alla regione caudale del nucleo olivare accessorio mediale (si veda Fig. 14.15). Il rivestimento dorsale fornisce fibre rampicanti alle zone F2 e F4. Lo slittamento della retina sul piano del canale anteriore è trasmesso dai nuclei laterale e mediale del sistema accessorio, che appartengono a un gruppo di nuclei situati nella periferia del mesencefalo rostrale e ricevono le fibre del nervo ottico da una diramazione del nervo ottico nota come tratto ottico accessorio. Questi nuclei proiettano all'estroffessione ventrolaterale dell'oliva inferiore, situata in posizione immediatamente rostrale ri-

spetto al rivestimento dorsale (si veda Fig. 14.15). L'estroffessione ventrolaterale innerva le zone F1 e F3. La ripetuta attivazione simultanea delle afferenze vestibolari di fibre muscolari e fibre parallele e delle fibre rampicanti, che trasmette lo slittamento della retina, induce modificazioni plastiche nelle efferenze delle cellule di Purkinje che compensano lo slittamento della retina. Le combinazioni dei sistemi del canale orizzontale e anteriore assicurano la compensazione dello slittamento della retina su tutti i piani possibili. La conoscenza di questo sistema è stata determinante per suggerire l'idea che le fibre rampicanti siano portatrici di segnali di errore, utilizzati per l'apprendimento cerebellare (Marr 1969, Ito 1982).

NEUROIMAGING E DIVISIONI FUNZIONALI DEL CERVELLETTINO

Le proiezioni delle fibre muscolari sono state studiate nell'uomo utilizzando la RMf. Nel cervelletto, l'attività nelle fibre rampicanti e nelle cellule di Purkinje è coperta dall'attività massiva delle fibre muscolari (Diedrichsen et al. 2010), il che significa che di conseguenza l'organizzazione modulare del cervelletto non può essere visualizzata con questo metodo. La suddivisione del cervelletto umano in porzioni motorie anteriori e posteriori motorie e non motorie intermedie è stata osservata in numerosi studi di neuroimaging (si veda Stoodley e Schmahmann 2009). La localizzazione somatotopica in ciascun emisfero del lobo anteriore e nei lobuli semplice e biventre del lobo posteriore è stata confermata con RMf (Grodd et al. 2001, Buckner et al. 2011, Yeo et al. 2011). Un gradiente somatotopico sistematico è stato riportato per le dita della mano nell'emisfero del lobulo V (Wiestler et al. 2011).

I pilastri del lobulo ansiforme (HVII) sono attivati durante l'esecuzione di compiti cognitivi. Più di recente è stata utilizzata la metodica di risonanza magnetica della connettività funzionale allo stato di riposo per tracciare le correlazioni topografiche tra regioni distanti, accoppiate funzionalmente, della corteccia cerebrale e del cervelletto. Diverse reti funzionali nella corteccia cerebrale sono state identificate con questo metodo (Yeo et al. 2011) (Fig. 14.25). Tuttavia, non è in grado di fornire informazioni sulle connessioni anatomiche o sulla natura eccitatoria o ini-

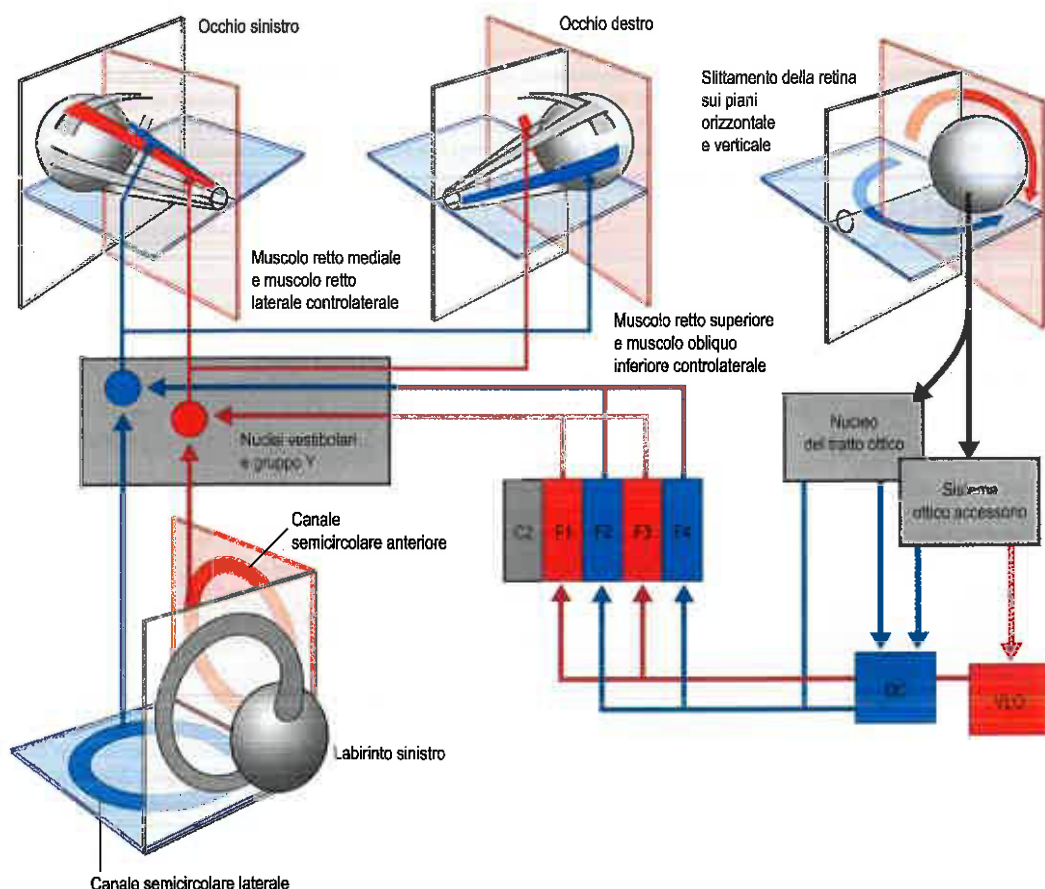


Fig. 14.24 Circuiti utilizzati dal flocculo nell'adattamento a lungo termine del riflesso vestibolo-oculare (VOR). Il sistema è organizzato nei piani dei canali semicirculari. Per ulteriori spiegazioni, si veda il testo. Abbreviazioni: C2, zona C2 delle cellule di Purkinje; DC, rivestimento dorsale; F1-F4, zone F1-F4 delle cellule di Purkinje; VLO, estroffessione ventrolaterale. (Da Voogd J et al. 2012 Visuomotor cerebellum in human and nonhuman primates. Cerebellum 11:392-410, con autorizzazione.)

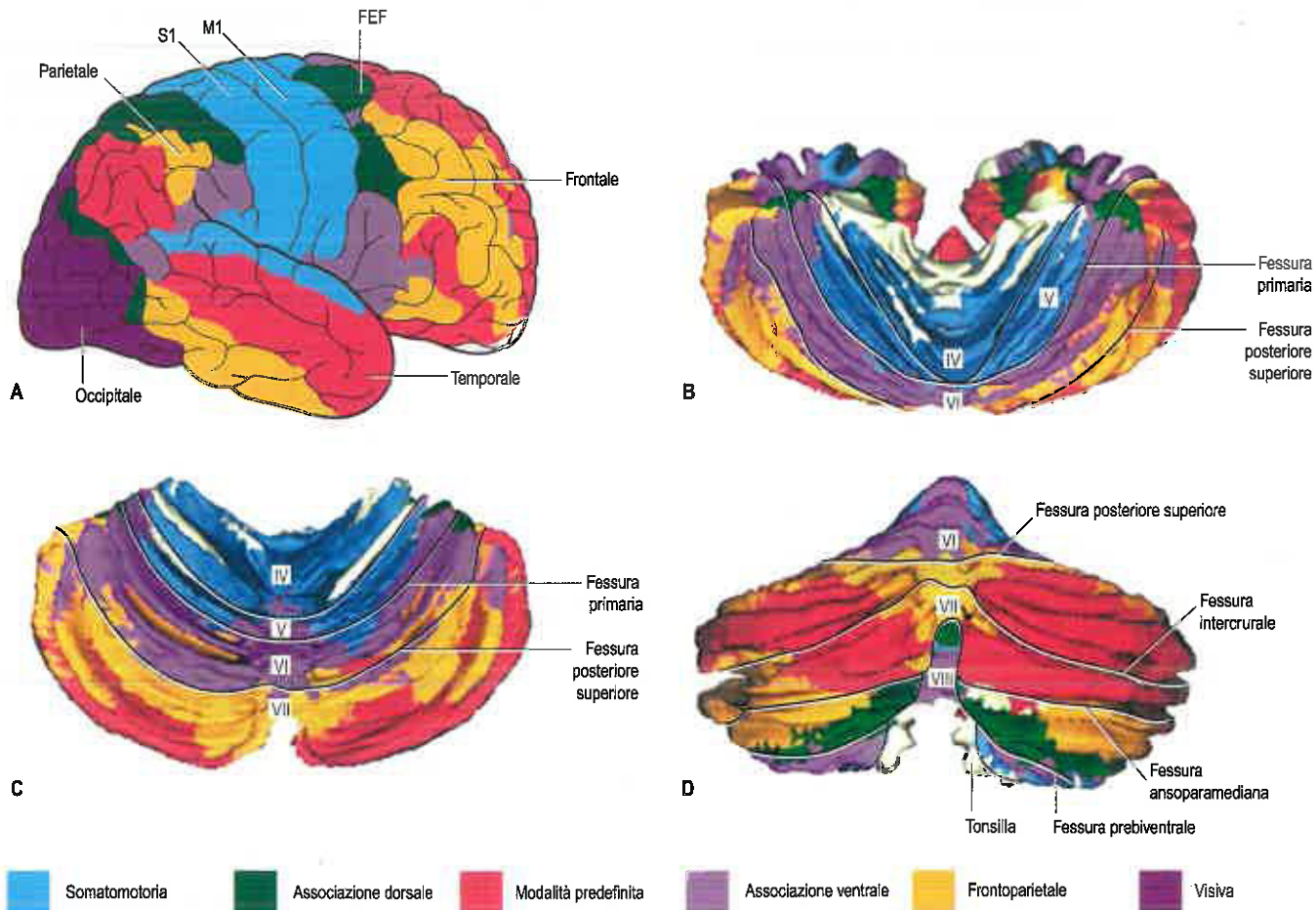


Fig. 14.25 Mappa delle correlazioni topografiche tra regioni distanti, accoppiate funzionalmente, della corteccia cerebrale e del cervelletto dell'uomo, tracciata con la metodica di risonanza magnetica della connettività funzionale allo stato di riposo. **A.** Reti visibili nella corteccia cerebrale. **B.** Veduta anteriore del cervelletto umano che mostra regioni accoppiate funzionalmente alle diverse reti cerebrali. **C.** Veduta dorsale del cervelletto umano. **D.** Veduta caudale del cervelletto umano. Abbreviazioni: FEF, campo oculare frontale; M1, area motoria primaria; S1, area sensitiva primaria. (A. Da Yeo BTT, Krienen FM, Sepulcre J 2011 The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* 106:1125–1165; B-D. Ricostruzioni basate su sezioni trasversali illustrate in Buckner RJ, Krienen FM, Castellanos A 2011 The organization of the human cerebellum estimated by functional connectivity. *J Neurophysiol* 106:2322–2345.)

bitoria delle aree costituenti ciascuno di questi sistemi; i collegamenti tra il cervello e il cervelletto potrebbero essere di tipo indiretto, ad es. attraverso sistemi di associazione corticale o nuclei del tronco encefalico diversi dai nuclei pontini. Le reti sono distribuite a specchio nel cervelletto anteriore e posteriore. La rete a modalità predefinita, una rete di aree del cervello che sono attive quando un individuo non è concentrato sul mondo esterno (Buckner et al. 2008), occupa una posizione centrale.

Bibliografia

- Bolk L 1906 *Das Cerebellum der Säugetiere*. Haarlem: Fischer.
A classic text on the subdivision and the comparative anatomy of the mammalian cerebellum.
- Glickstein M, Strata P, Voogd J 2009 Cerebellum: history. *Neurosci* 162:549–59.
The historical basis of the cerebellar nomenclature, anatomy and physiology.
- Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C 2008 *The Human Nervous System*, 4th ed. Berlin: Springer.
A treatise on the anatomy of the central nervous system. Places the anatomy of the cerebellum in a wider context.
- Ramón y Cajal S 1906 *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*. Paris: Maloine.
A classic text on the histology of the cerebellar cortex.
- Strick PL, Dum RP, Fiez JA 2009 Cerebellum and nonmotor function. *Annu Rev Neurosci* 32:413–34.
A review of cerebello-cortical pathways and their division into motor and non-motor paths.
- Voogd J, Bigaré F 1980 Topographical distribution of olivary and cortico-nuclear fibres in the cerebellum: a review. In: Courville J (ed.) *The Olivary Nucleus. Anatomy and Physiology*. New York: Raven, pp. 207–34.
A description of the zonal organization of the corticonuclear and olivocerebellar climbing fibre projections.
- Voogd J, Ruigrok TJH 2012 Cerebellum and precerebellar nuclei. In: May J, Paxinos G (eds) *The Human Nervous System*. Amsterdam: Elsevier, pp. 471–547.
A recent and extensive review of the anatomy of the cerebellum and the precerebellar nuclei.
- Voogd J, Schraa-Tam CK, van der Geest JN et al 2012 Visuomotor cerebellum in human and nonhuman primates. *Cerebellum* 11:392–410.
A review of the anatomy, physiology and functional magnetic resonance imaging of the visuomotor cerebellum.
- Willis T 1681 *On the Anatomy of the Brain*. Englished by Samuel Pordage Esquire. London: Harper, Leigh & Martin.
A classic text on the anatomy of the brain, including the cerebellum, written by the 'father of modern neurology'.

Il diencefalo è una parte del prosencefalo, il quale si sviluppa dalla vescicola cerebrale primaria più anteriore e si differenzia in un diencefalo caudale e un telencefalo rostrale. L'emisfero cerebrale si sviluppa dal lato del telencefalo che contiene un ventricolo laterale. I siti di invaginazione formano i fori interventricolari, attraverso i quali comunicano i due ventricoli laterali e il terzo ventricolo lungo la linea mediana. Il diencefalo corrisponde in gran parte alle strutture che si sviluppano lateralmente al terzo ventricolo. Le pareti laterali del diencefalo formano l'epitalamo più superiormente, il talamo centralmente e il subtalamo e l'ipotalamo inferiormente.

TALAMO

Il talamo svolge un ruolo cruciale in diverse funzioni cerebrali, agendo da centro di elaborazione e distribuzione che modula e trasmette gli stimoli del mondo esterno e dell'ambiente interno alla corteccia cerebrale e viceversa. È coinvolto in numerose attività, tra cui la coscienza, il sonno, la memoria e le funzioni motorie e sensitive. La nostra crescente comprensione del ruolo del talamo fornisce ulteriori informazioni sui disturbi patologici dell'encefalo e consente di agire sui suoi diversi nuclei costitutivi per curare diverse patologie, tra cui l'epilessia, la malattia di Parkinson, il dolore e i disturbi psichiatrici (Tabella 15.1; si veda Fig. 15.5) (Per una rassegna, si veda Lozano e Lipsman 2013).

Dal punto di vista morfologico, il talamo è un'estesa massa nucleare ovoidale, lunga circa 4 cm, che fiancheggia la porzione dorsale del terzo ventricolo (Figg. 15.1 e 15.2). Il suo stretto polo anteriore è situato vicino alla linea mediana e forma il confine posteriore del foro interventricolare. Posteriormente, è presente un'espansione, il *pulvinar*, che si estende oltre il terzo ventricolo e sporge dal collicolo superiore (si veda Fig. 13.5). Il braccio del collicolo superiore (braccio quadrigemino superiore) separa il *pulvinar* in alto dal corpo genicolato mediale in basso. Lateralmente al corpo genicolato mediale è presente un rilievo ovale, il corpo genicolato laterale.

La superficie superiore (dorsale) del talamo è ricoperta da un sottile strato di sostanza bianca, lo strato zonale. Questa superficie ricurva è separata dal corpo del fornice sovrastante mediante la fessura corioidea al cui interno si trova la tela corioidea. Più lateralmente, essa forma una parte del pavimento del ventricolo laterale. Il margine laterale della superficie superiore del talamo è contrassegnato dalla stria terminale e dalla vena talamostriata sovrastante, che separano il talamo dal corpo del nucleo caudato. Lateralmente, un sottile foglietto di sostanza bian-

ca, la lamina midollare esterna, separa il corpo principale del talamo dal nucleo reticolare. In posizione laterale a questa, tra il talamo e il complesso lentiforme, è situato lo spesso braccio posteriore della capsula interna.

La superficie mediale del talamo rappresenta la porzione superiore (dorsale) della parete laterale del terzo ventricolo. Essa è solitamente connessa al talamo controlaterale mediante un'adesione intertalamica (si veda Fig. 18.10). Il confine con l'ipotalamo è rappresentato da un solco ipotalamico indistinto che si incurva dall'estremità superiore dell'acquedotto cerebrale verso il foro interventricolare. Il talamo si continua con il tegmento del mesencefalo, con il subtalamo e l'ipotalamo.

Internamente, la porzione più ampia del talamo è suddivisa nei gruppi nucleari anteriore, mediale e laterale da una lamina verticale di sostanza bianca a forma di "Y", la lamina midollare interna (Tabella 15.2; Figg. 15.3 e 15.4). Inoltre, i nuclei intralaminari sono immersi all'interno della lamina midollare interna e i nuclei situati lungo la linea mediana sono adiacenti alle pareti laterali del terzo ventricolo. Il nucleo reticolare forma una sorta di guscio laterale che ricopre la massa nucleare principale dalla quale è separato per interposizione di una lamina midollare esterna di fibre nervose.

In generale, i nuclei talamici proiettano alle fibre della corteccia cerebrale dalla quale ricevono anche fibre (Jones 1985, Macchi e Jones 1997) (si veda Fig. 15.4). L'intera corteccia cerebrale, comprese la neocorteccia, la paleocorteccia del lobo piriforme e l'archicorteccia della formazione ippocampale, si connette in maniera reciproca con il talamo. Il talamo rappresenta la principale via attraverso la quale l'attività neuronale sottocorticale influenza la corteccia cerebrale, e quasi tutti gli stimoli diretti alla maggior parte dei nuclei talamici provengono dalla corteccia cerebrale.

La proiezione della corteccia al talamo è esattamente reciproca; ciascuna area corticale proietta in maniera topograficamente organizzata a tutti i siti del talamo dai quali riceve uno stimolo (si veda Tabella 15.2). Le fibre talamocorticali terminano prevalentemente nello strato IV della corteccia. Le fibre corticotalamiche che rendono reciproche "specifiche" vie talamocorticali originano dalle cellule piramidali modificate dello strato VI, mentre quelle che rendono reciproci stimoli "non specifici" originano dalle tipiche cellule piramidali dello strato V e possono in parte essere rappresentate da collaterali assonici di altre vie corticosottocorticali.

Tabella 15.1 Target talamici della stimolazione cerebrale profonda

Indicazione	Target	Riferimenti
Dolore	VPI/VPm, PVG	Boccard et al 2013
Tremore	VL (Vim)	Benabid et al 1991, Hubble et al 1996
Epilessia	Talamo anteriore	Hodaie et al 2002
Disturbo ossessivo-compulsivo	Peduncolo talamico inferiore	Jiménez et al. 2013
Stato minimamente cosciente	CM (talamo centrale)	Giacino et al 2012
Sindrome di Tourette	CM	Piedad et al 2012
Distonia	VL (Voa/Vop), VL (Vim)	Cooper 1976, Tasker et al 1988
Distonia mioclonica	Vim	Gruber et al 2010

Abbreviazioni: CM, nucleo centromediano del talamo; PVG, sostanza grigia periventricolare; Vim, nucleo intermedio ventrale del talamo (*nucleus ventrointermedius*); VL, nucleo ventrale laterale del talamo (*nucleus ventrolateralis*); Voa, nucleo ventro-orale anteriore; Vop, nucleo ventro-orale posteriore; VPI, nucleo ventrale posterolaterale; VPm, nucleo ventrale posteromediale.

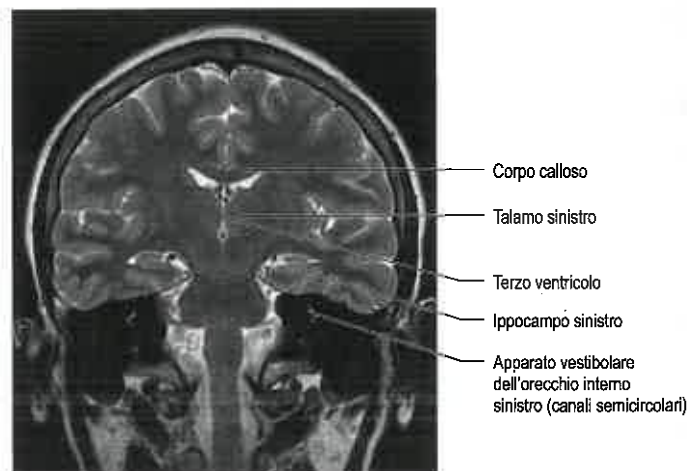


Fig. 15.1 Immagine coronale di risonanza magnetica T2-pesata a livello del talamo e del terzo ventricolo. (Per gentile concessione del Prof. Alan Jackson, Wolfson Molecular Imaging Centre, The University of Manchester, Manchester, UK.)

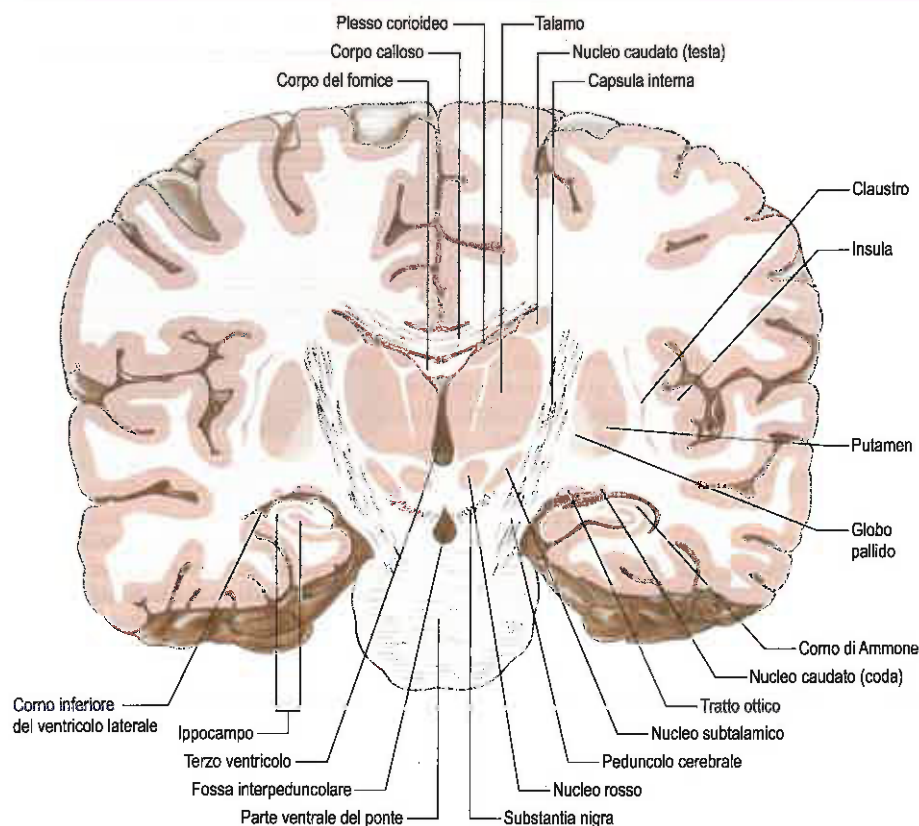


Fig. 15.2 Regioni principali del diencefalo e nuclei della base, sezione coronale.

Tabella 15.2 Principali nuclei talamici e rispettive connessioni afferenti ed efferenti principali

Gruppo	Nucleo	Connessione subcorticale maggiore	Connessioni corticali maggiori	Sistema
Anteriore	Anteriore	Corpi mammillari (MTT)	Circonvoluzioni del cingolo e paraippocampale	Limbico di relé
Mediale	Dorsomediale	Amigdala, nuclei talamici	Corteccia prefrontale	Associativo
Laterale				
Ventrale	VA	GPI, SNr	Corteccia premotoria	Motorio di relé
	VL	GPI omolaterale, cervelletto controlaterale	Corteccia motora supplementare e primaria	Motorio di relé
	VPI, VPm	da STT a VPI, da TTT a VPm, da MLT alla superficie anteriore	Corteccia somestesica, insula	Sensitivo di relé
	LGB	Tratto ottico	Corteccia visiva	Visivo
	MGB	Via uditiva (braccio inferiore)	Corteccia uditiva	Uditivo
Dorsale	Pulvinar – LP	Collicolo superiore	Parieto-occipito-temporale	Associativo
	LD	Preteetto e collicolo superiore	Cingolo, paraippocampo	
Intralaminare	CM	GPI, cervelletto	Striato, corteccia motoria	
Reticolare		Connessioni diffuse	Connessioni diffuse	

Abbreviazioni: CM, nucleo centromediano del talamo; GPI, segmento interno del globo pallido; LD, nucleo dorsale laterale del talamo; LGB, corpo genicolato laterale; LP, nucleo posteriore laterale del talamo; MGB, corpo genicolato mediale; MLT, tratto lammiscale mediale; MTT, tratto mammillotalamico; SNr, pars reticularis della substantia nigra; STT, tratto spinothalamico; TTT, tratto trigeminotalamico; VA, nucleo ventrale anteriore; VL, nucleo ventrale laterale; VPI, nucleo ventrale posterolaterale; VPM, nucleo ventrale posteromediale.

Solitamente i nuclei talamici sono considerati come nuclei "specifici", che mediano le informazioni sensitive finemente organizzate e trasmesse in maniera precisa verso aree corticali sensitive discrete, o come nuclei "non specifici" con funzioni meno definite in maniera altrettanto precisa.

I nuclei specifici sono ulteriormente suddivisi in nuclei di relé e nuclei associativi. Tuttavia, molti nuclei classificati come specifici possono anche inviare proiezioni non specifiche a vaste aree corticali. Analogamente, la suddivisione dei nuclei talamici in gruppi di relé e associativi si basa sul presupposto che i nuclei di relé ricevono una via sottocorticale maggiore, mentre i nuclei associativi sono connessi reciprocamente con aree corticali che generalmente sono considerate aree associative e ricevono i loro principali input non corticali da altre strutture sottocorticali.

Vi è qualche prova a sostegno di una connettività intratalamica significativa, ma continuano ad aumentare le evidenze che suggeriscono la presenza di vie afferenti non corticali collegate ai cosiddetti nuclei associativi; l'estesa connettività tra il nucleo reticolare e altri nuclei talamici costituisce un'eccezione degna di nota.

NUCLEI TALAMICI ANTERIORI

Il gruppo di nuclei talamici anteriori si trova tra i bracci della lamina midollare interna a forma di Y ed è situato alla base del tubercolo talamico anteriore (si vedano Figg. 13.5 e 15.4). I nuclei sono stati suddivisi in tre gruppi principali: il nucleo anteroventrale, quello più ampio, e i nuclei anteromediale e anterodorsale.

I nuclei anteriori ricevono informazioni principalmente dal tratto mammillotalamico che origina dai nuclei mammillari dell'ipotalamo.

I nuclei mammillari ricevono fibre dalla formazione ippocampale attraverso il fornice. Il nucleo mammillare mediale proietta ai nuclei talamici anteroventrale omolaterale e anteromediale, e il nucleo mammillare laterale proietta bilateralmente ai nuclei anterodorsali. I nuclei del gruppo anteriore ricevono anche abbondanti segnali colinergici dal prosencefalo basale e dal tronco encefalico.

I target corticali delle fibre efferenti provenienti dai nuclei anteriori del talamo si trovano prevalentemente sulla superficie mediale dell'emisfero. Essi comprendono l'area limbica anteriore (situata di fronte e in-

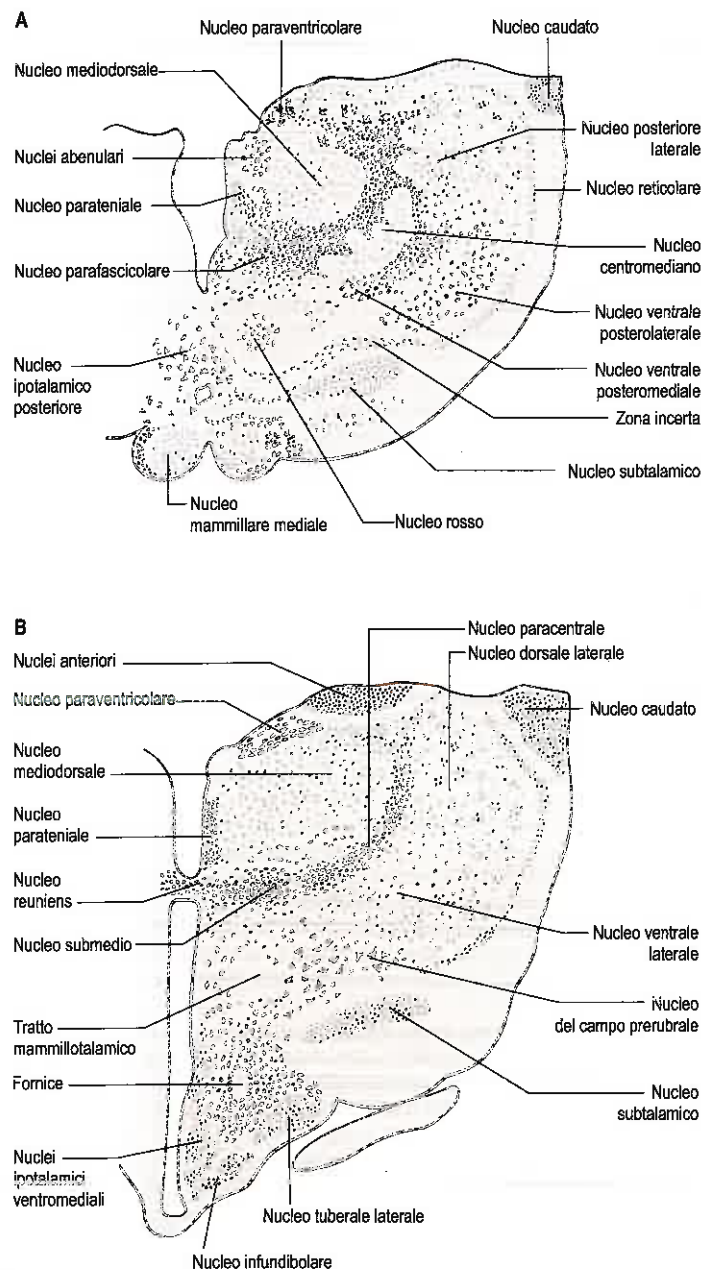


Fig. 15.3 Principali raggruppamenti nucleari di corpi cellulari nel diencefalo, sezioni coronali. **A.** A livello dei corpi mammillari. **B.** A livello del tuber cinereum. Si notino le variazioni nella dimensione, forma e densità di aggregazione delle cellule, che caratterizzano le masse nucleari del talamo, del subtalamo e dell'ipotalamo a questi livelli.

feriormente al corpo calloso), la circonvoluzione del cingolo e la circonvoluzione paraippocampale (compresi la corteccia entorinale mediale, il *presubiculum* e il *parasubiculum*). Sembrano esserci anche connessioni minori tra i nuclei anteriori e le aree prefrontale dorsolaterale e posteriore della neocorteccia.

I nuclei talamici anteriori sembrano essere coinvolti nella regolazione della vigilanza e dell'attenzione e nell'acquisizione della memoria.

NUCLEI TALAMICI MEDIALI

L'unica componente di questa regione talamica è rappresentata dal nucleo mediodorsale o dorsomediale, particolarmente grande nell'uomo. Lateralmente, è delimitato dalla lamina midollare interna e dai nuclei intralaminari. Medialmente, è adiacente al nucleo parateniale mediano e al nucleo *reuniens* (medioventrale). Si suddivide in una porzione magnocellulare anteromediale e una parvocellulare posterolaterale.

La divisione magnocellulare, più piccola, riceve segnali olfattivi dalla corteccia piriforme e dalla corteccia adiacente, dal pallido ventrale e dall'amigdala.

Il nucleo amigdaloido mediobasale proietta alla porzione dorsale del nucleo magnocellulare anteromediale, mentre i nuclei laterali proiettano alle regioni anteroventrali e a quelle più centrali. Il nucleo magnocellulare anteromediale proietta alla corteccia prefrontale anteriore e mediale, soprattutto alle aree olfattive posterolaterale e posterocentrale sulla superficie orbitaria del lobo frontale. Inoltre, le fibre raggiungono la corteccia cingolata ventromediale e alcune si portano alla corteccia parietale inferiore e all'insula anteriore. Tali connessioni corticali sono reciproche.

La divisione parvocellulare posterolaterale, più ampia, si connette reciprocamente con la corteccia prefrontale dorsolaterale e dorsomediale, con la circonvoluzione del cingolo anteriore e con l'area supplementare motoria. Inoltre, alcune fibre efferenti raggiungono la corteccia parietale posteriore.

Il nucleo mediodorsale sembra essere coinvolto in diverse funzioni tra le più alte. Eventuali lesioni possono causare una diminuzione dell'ansia, della tensione, dell'aggressività o del pensiero ossessivo. Si può presentare anche un'amnesia transitoria, associata a confusione, che si sviluppa soprattutto con il passare del tempo. Gran parte della neuropsicologia delle lesioni a carico del nucleo mediale riflette disfunzioni simili a quelle che colpiscono la corteccia prefrontale, con la quale il nucleo è strettamente connesso. Gli effetti della rimozione dei nuclei mediodorsali sono in parte simili agli effetti dovuti alla lobotomia prefrontale.

NUCLEI TALAMICI LATERALI

Il complesso nucleare laterale, situato lateralmente alla lamina midollare interna, rappresenta la divisione più grande del talamo. Si suddivide in file di nuclei dorsali e ventrali. I nuclei dorsale laterale e posteriore laterale e il *pulvinar* sono tutti situati dorsalmente. I nuclei genicolati laterale e mediale si trovano inferiormente al *pulvinar* in prossimità del polo posteriore del talamo. I nuclei della fila ventrale comprendono i nuclei ventrali anteriore, laterale e posteriore.

Nucleo anteriore ventrale

Il complesso nucleare anteriore ventrale (VA) si trova a livello del polo anteriore del gruppo di nuclei ventrali. Esso è delimitato anteriormente dal nucleo reticolare e posteriormente dal nucleo ventrale laterale, ed è situato tra le lamine midollari esterna e interna. È costituito da una parte principale (VAp) e da una parte magnocellulare (VAmc). Le connessioni sottocorticali di questa regione sono essenzialmente omolaterali dal pallido interno e dalla parte reticolare della *substantia nigra*. I campi terminali di queste regioni non si sovrappongono. Le fibre provenienti dal globo pallido terminano nella parte principale del complesso nucleare anteriore ventrale. La *substantia nigra* proietta alla parte magnocellulare del complesso nucleare anteriore ventrale. Le fibre corticotalamiche provenienti dalla corteccia premotoria (area 6) terminano nella parte principale, mentre quelle dell'area visiva frontale (area 8) terminano nella parte magnocellulare. Il talamo anteriore ventrale non sembra ricevere fibre direttamente dalla corteccia motoria. Le proiezioni efferenti dal complesso nucleare anteriore ventrale sono note solo in parte. Alcune si portano nei nuclei talamici intralaminari, mentre altre proiettano ad estese regioni del lobo frontale e alla corteccia parietale anteriore. Le loro funzioni rimangono poco chiare. Il talamo anteriore ventrale sembra svolgere un ruolo importante nella trasmissione della risposta al reclutamento, un fenomeno nel quale la stimolazione del talamo può innescare, in gran parte della corteccia cerebrale, onde elettriche negative e ripetitive di lunga durata e ad alta tensione.

Nucleo ventrale laterale

Il nucleo ventrale laterale (VL) è costituito da due principali divisioni con connessioni e funzioni nettamente diverse. La divisione anteriore, o *pars oralis* (VLo), riceve fibre topograficamente organizzate dal pallido interno omolaterale. La divisione posteriore, o *pars caudalis* (VLC), riceve fibre topograficamente organizzate dai nuclei cerebellari

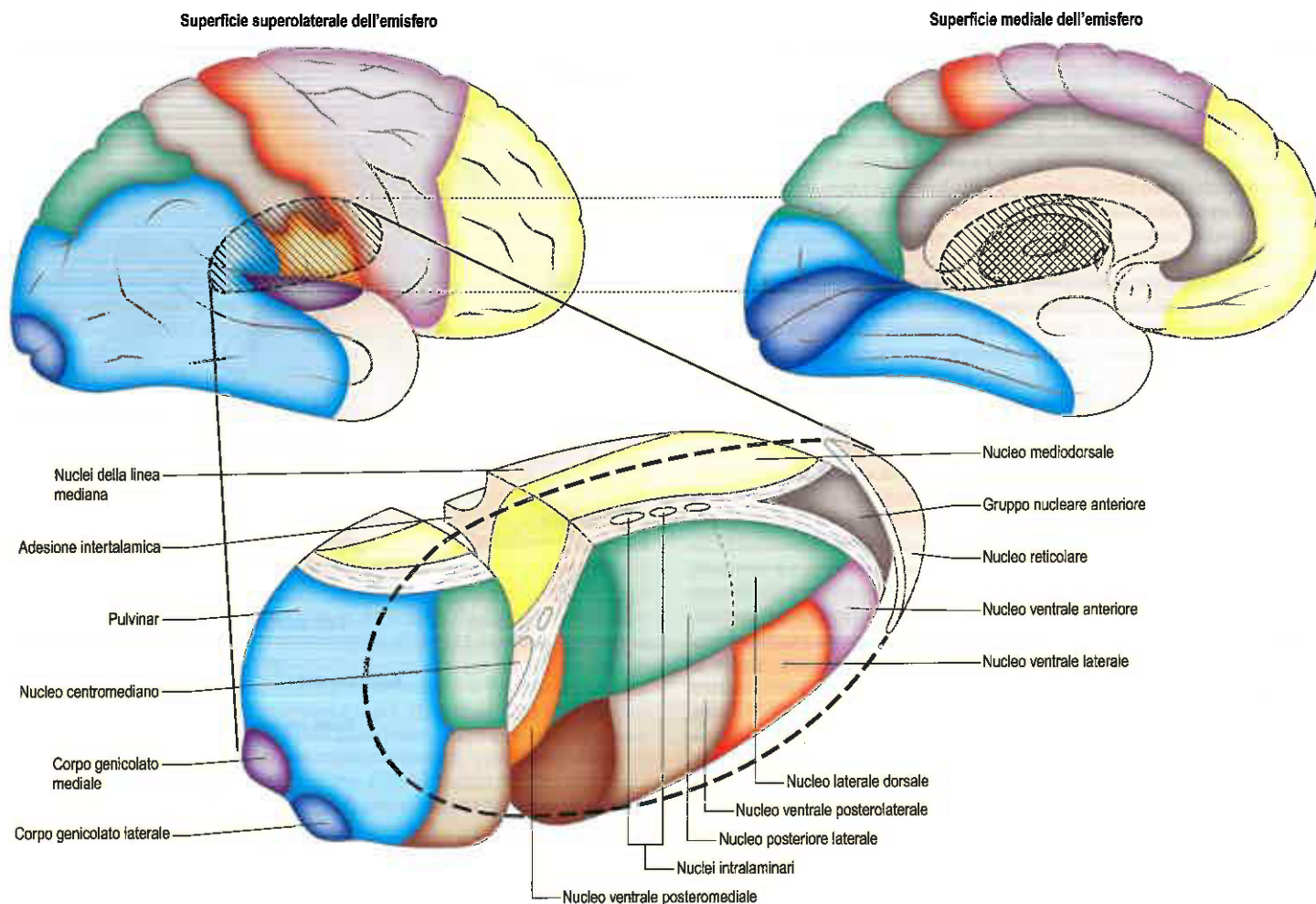


Fig. 15.4 Principali masse nucleari del talamo (viste dal versante laterale nell'illustrazione in basso), rappresentate con mappe a colori per indicare le aree della neocorteccia cerebrale con le quali sono interconnesse. L'assenza di colore nei nuclei centromediano, intralaminare e reticolare e nelle aree dei lobi frontale e temporale non è correlata al codice del colore. Il nucleo reticolare è situato lateralmente alla massa principale del talamo. È illustrato soltanto il polo anteriore del nucleo reticolare, con la sua estensione posteriore indicata dalla linea spessa interrotta.

profondi controlaterali. Sono state osservate ulteriori proiezioni sottocorticali provenienti dal tratto spinotalamico e dai nuclei vestibolari. Numerose afferenze corticali destinate sia alla *pars oralis* sia alla *pars caudalis* originano dalle aree corticali motorie precentrali, comprese le aree 4 e 6.

La *pars oralis* del nucleo ventrale laterale emette fibre dirette alla corteccia supplementare motoria sulla superficie mediale dell'emisfero e alla corteccia premotoria laterale. La *pars caudalis* del nucleo ventrale laterale proietta fibre efferenti alla corteccia motoria primaria, dove terminano in maniera topograficamente organizzata. La regione della testa dell'area 4 riceve fibre dalla porzione mediale della *pars caudalis*, mentre la regione della gamba riceve fibre dalla porzione laterale della *pars caudalis*.

Circa il 70% dei neuroni ventrali laterali è costituito da grandi neuroni di relé, mentre il restante 30% da interneuroni di circuiti locali. Le risposte possono essere registrate dai neuroni talamici ventrali laterali durante movimenti sia attivi sia passivi della parte controlaterale del corpo. La topografia delle sue connessioni e le registrazioni effettuate all'interno del nucleo suggeriscono che la *pars caudalis* contenga una rappresentazione del corpo paragonabile a quella del nucleo ventrale posteriore. In pazienti con tremore, raggruppamenti di neuroni ventrali laterali si eccitano generando scariche sincrone con il tremore periferico: tali cellule sono state definite "cellule del tremore".

La chirurgia stereotassica del nucleo ventrale laterale viene talvolta utilizzata nel trattamento del tremore essenziale (si veda Tabella 15.1). In passato, era ampiamente diffuso l'utilizzo della talamotomia nel trattamento della malattia di Parkinson. Il pallido interno e il nucleo subtalamico sono attualmente i bersagli neurochirurgici di elezione nella cura della malattia di Parkinson.

Nucleo ventrale posteriore

Il nucleo ventrale posteriore (VP) rappresenta il principale relé talamico per le vie somatosensitive. Si pensa sia composto da due divisioni principali: il nucleo ventrale posterolaterale (VPI) e il nucleo ventrale posteromediale (VPM). Il nucleo ventrale posterolaterale riceve le vie lemniscali mediale e spinotalamica, mentre il nucleo ventrale posteromediale riceve la via trigeminotalamica. Le connessioni provenienti dai nuclei vestibolari e dalle fibre lemniscali terminano lungo la superficie ventrale del nucleo ventrale posteriore.

Nel nucleo ventrale posteriore è presente una rappresentazione topografica del corpo ben organizzata. Il nucleo ventrale posterolaterale è organizzato in maniera tale che i segmenti sacrali sono rappresentati lateralmente e i segmenti cervicali medialmente. Questi ultimi sono adiacenti all'area rappresentativa del viso (territorio trigeminale) nel nucleo ventrale posteromediale. Le fibre del gusto formano sinapsi più anteriormente e ventromedialmente all'interno del nucleo ventrale posterolaterale.

A un livello più dettagliato, le singole regioni del corpo sono rappresentate da lamelle curve di neuroni, parallele al margine laterale del nucleo VP, disposte in modo che vi sia una progressione continua di campi ricettivi adiacenti che si sovrappongono a partire da quelli dorsolaterali fino ai campi ventromediali. Scorrendo in direzione antero-posteriore attraverso il nucleo, si osservano variazioni sempre più ridotte nella localizzazione dei campi ricettivi del corpo. Anche se non sono di natura dermatomerica, queste lamelle cellulari curvilinee derivano probabilmente da afferenze correlate ad alcuni segmenti spinali adiacenti. All'interno del nucleo vi è una notevole distorsione della mappa del corpo, che riflette le differenze di densità dell'innervazione

periferica che si osservano in diverse regioni corporee: molti più neuroni rispondono, ad esempio, alla stimolazione della mano piuttosto che del tronco. All'interno di ogni singola lamella, i neuroni della porzione anterodorsale del nucleo rispondono a stimoli profondi, compresi quelli relativi al movimento delle articolazioni, allo stiramento dei tendini e al controllo volontario dei muscoli. In posizione più ventrale, i neuroni rispondono ancora una volta a stimoli profondi, soprattutto al *tapping* (picchiare con le dita). Le cellule che si intercalano all'interno della singola lamella rispondono soltanto a stimoli cutanei. Tale organizzazione è stata confermata da una serie di registrazioni rilevate nel nucleo ventrale posteriore umano.

Il nucleo ventrale posteriore proietta alla corteccia somestesica primaria (SI) della circonvoluzione postcentrale e alla seconda area somestesica (SII) nell'opercolo parietale. La porzione posteriore del nucleo ventrale posteromediale proietta alla corteccia insulare. All'interno della corteccia sensitiva primaria, il cuore cutaneo centrale del nucleo ventrale posteriore proietta esclusivamente all'area 3b; in posizione dorsale e ventrale a questa, una stretta banda di cellule proietta sia all'area 3b sia all'area 1. Le cellule più dorsali e ventrali che rispondono a stimoli profondi proiettano alle aree 3a e 2. L'intero nucleo proietta alla seconda area somestesica.

Nucleo genicolato mediale

Il nucleo genicolato mediale, che fa parte della via uditiva, è localizzato all'interno del corpo genicolato mediale, un rilievo arrotondato situato posteriormente sulla superficie ventrolaterale del talamo, e separato dal *pulvinar* per mezzo del braccio quadrigemino superiore. Esso riceve fibre che decorrono nel braccio quadrigemino inferiore. Al suo interno si riconoscono tre sottocubi principali, ossia mediale, ventrale e dorsale. Il braccio inferiore separa il nucleo mediale (magnocellulare), costituito da neuroni sparsi che si colorano intensamente, dal nucleo laterale, formato da cellule di dimensioni medie e densamente raggruppate, caratterizzate da una colorazione istochimica scura. Il nucleo dorsale poggia sul nucleo ventrale e si espande posteriormente e, pertanto, viene talvolta definito nucleo posteriore del genicolato mediale. Esso contiene cellule di dimensioni da piccole a medie che assumono una colorazione chiara e meno densamente raggruppate rispetto a quelle del nucleo laterale. Il nucleo ventrale riceve fibre dal nucleo centrale del collicolo inferiore omolaterale attraverso il braccio quadrigemino inferiore, oltre che dal collicolo inferiore controlaterale. Esso contiene una rappresentazione tonotopica completa. I suoni a bassa frequenza sono rappresentati lateralmente; passando dalla parte laterale a quella mediale del nucleo, si incontrano suoni a frequenza progressivamente più alta. Il nucleo dorsale riceve afferenze dal nucleo precentrale del collicolo inferiore e da altri nuclei del tronco encefalico della via uditiva. In questa suddivisione non è stata osservata una rappresentazione tonotopica e le cellule del nucleo dorsale rispondono a una vasta gamma di frequenze. Il nucleo magnocellulare mediale riceve fibre dal collicolo inferiore e dagli strati profondi del collicolo superiore. I neuroni presenti all'interno della suddivisione magnocellulare possono rispondere a modalità diverse dal suono. Tuttavia, molte cellule rispondono a stimoli acustici, solitamente a una gamma di frequenze più ampia rispetto ai neuroni del nucleo ventrale. Diverse unità mostrano un'interazione bilaterale, con l'effetto principale dovuto a stimoli nella chiocciola controlaterale. Il nucleo ventrale proietta principalmente alla corteccia uditiva primaria. Il nucleo dorsale proietta alle aree uditive che circondano la corteccia uditiva primaria. La divisione magnocellulare proietta abbondantemente alle aree uditive della corteccia e ai campi insulare adiacente e opercolare.

Nucleo genicolato laterale

Il corpo genicolato laterale, che fa parte della via visiva, è una piccola proiezione ventrale di forma ovoidale derivante dal talamo posteriore (si vedano Figg. 13.5 e 15.4). Il braccio quadrigemino superiore entra nella porzione posteromediale del corpo genicolato laterale dorsalmente, disponendosi tra il corpo genicolato mediale e il *pulvinar*.

Il nucleo genicolato laterale è a forma di "U" invertita e piuttosto appiattita ed è provvisto di lamine (Fig. 15.5A). La sua organizzazione interna viene descritta sulla base di sei lamine, anche se talvolta ve ne sono sette o otto. Le lamine sono numerate da 1 a 6, a partire da quella ventrale più interna a quella dorsale più esterna (Fig. 15.5B,C). Le la-

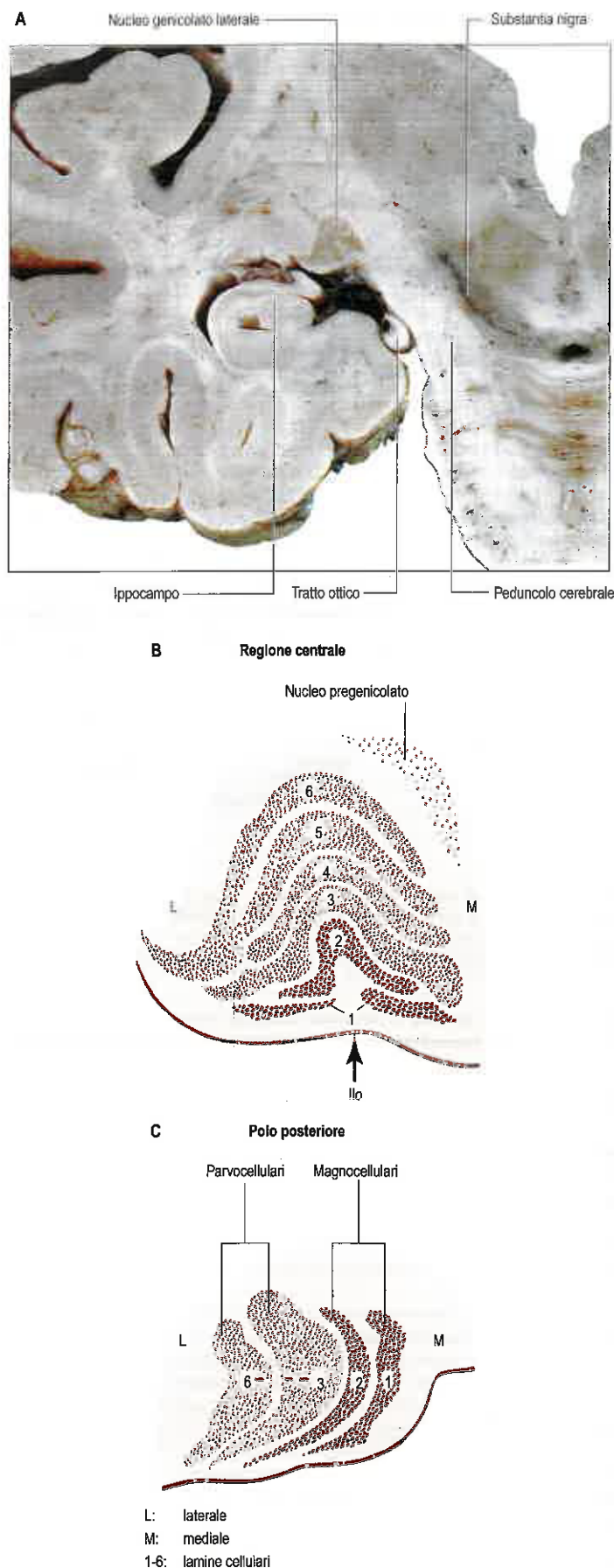


Fig. 15.5 A. Sezione coronale del nucleo genicolato laterale. **B,C.** Sezioni coronali del nucleo genicolato laterale che mostrano la disposizione laminare dei neuroni (**B**) in prossimità della sua regione centrale e (**C**) vicino al suo polo posteriore. (A. Fotografia di Kevin Fitzpatrick, London.)

mine 1 e 2, o lamine magnocellulari, sono costituite da grandi cellule, mentre le lamine 4-6, o lamine parvocellulari, contengono neuroni più piccoli. Gli evidenti spazi presenti tra le lamine prendono il nome di zone interlaminari. In posizione più ventrale, è presente un'ulteriore lamina superficiale, o S.

Il nucleo genicolato laterale riceve afferenze principali dalla retina. L'emiretina nasale controlaterale proietta alle lamine 1, 4 e 6, mentre l'emiretina temporale omolaterale proietta alle lamine 2, 3 e 5. Le lamine parvocellulari ricevono assoni soprattutto dalle cellule gangliari retiniche di tipo X, ovvero cellule a conduzione più lenta con risposte prolungate a stimoli visivi. Le cellule gangliari retiniche di tipo Y a conduzione e adattamento più rapidi proiettano prevalentemente alle lamine magnocellulari 1 e 2 ed emettono rami assonali destinati al collicolo superiore. Un terzo tipo di cellule gangliari retiniche, le cellule W che presentano ampi campi ricettivi e risposte lente, proiettano sia al collicolo superiore sia al nucleo genicolato laterale, dove terminano in particolare nelle zone interlaminari e nella lamina S.

Il nucleo genicolato laterale è organizzato in maniera visuotopica e contiene una mappa precisa del campo visivo controlaterale. Il meridiano verticale è rappresentato posteriormente, quello periferico anteriormente, il campo superiore lateralmente e il campo inferiore medialmente. Una simile rappresentazione punto-punto si ritrova anche nella proiezione del nucleo genicolato laterale diretta alla corteccia visiva. In tutte le lamelle si trovano piramidi invertite di neuroni disposte radialmente che rispondono a un'unica piccola area del campo visivo controlaterale e proiettano a un'area circoscritta della corteccia. La terminazione degli assoni genicolocorticali nella corteccia visiva sarà discussa in dettaglio in un'altra sezione.

Le fibre efferenti del nucleo genicolato laterale si portano principalmente nella corteccia visiva primaria (area 17) ai lati del solco calcari. Piccole proiezioni addizionali potrebbero raggiungere aree visive esterne allo striato nel lobo occipitale, derivanti, probabilmente, soprattutto dalle zone interlaminari. Per ulteriori approfondimenti sulla processazione nel nucleo genicolato laterale, si veda Casagrande e Ichida (2011).

Nucleo laterale dorsale

Il nucleo laterale dorsale è il nucleo più anteriore della serie dorsale dei nuclei laterali. Il suo polo anteriore si trova all'interno di una suddivisione della lamina midollare interna, e posteriormente si fonde con il nucleo laterale posteriore. Le afferenze sottocorticali dirette al nucleo laterale dorsale provengono dal pretetto e dal collicolo superiore. Esso è connesso con le corteccie cingolata, retrosplenica e paraippocampale posteriore, con il *presubiculum* della formazione ippocampale e con la corteccia parietale.

Nucleo laterale posteriore

Il nucleo laterale posteriore, situato dorsalmente al nucleo ventrale posteriore, riceve le sue afferenze sottocorticali dal collicolo superiore. Si connette in maniera reciproca con il lobo parietale superiore. Sono state osservate ulteriori connessioni con le corteccie parietale inferiore, cingolata e paraippocampale mediale.

Pulvinar

Il *pulvinar* corrisponde all'espansione posteriore del talamo, che poggia sul collicolo superiore (si veda Fig. 13.5). Consta di tre suddivisioni principali, ovvero i nuclei del *pulvinar* mediale, laterale e inferiore. Il nucleo mediale si trova in posizione dorsomediale ed è costituito da neuroni compatti e distribuiti in maniera uniforme. Il nucleo inferiore si trova lateralmente e inferiormente ed è attraversato da un fascio di assoni sul piano mediolaterale, una disposizione che conferisce un aspetto frammentato di cordoni o foglietti cellulari orizzontali separati da fasci di fibre. Il nucleo inferiore del *pulvinar* è situato più inferiormente e lateralmente e le sue cellule sono distribuite in maniera più omogenea.

Le afferenze sottocorticali dirette al *pulvinar* sono poco note. I nuclei mediale e laterale possono ricevere fibre dal collicolo superiore. È stato ipotizzato che il nucleo inferiore del *pulvinar* riceva fibre sia dal collicolo superiore sia direttamente dalla retina e che contenga una rappresentazione retinotopica completa.

I bersagli corticali delle fibre efferenti del *pulvinar* sono diffusi. In sostanza, il nucleo mediale proietta ad aree associative della corteccia parietotemporale, mentre i nuclei laterale e inferiore proiettano ad aree visive dei lobi occipitale e temporale posteriore. Il nucleo inferiore del *pulvinar* si connette quindi con lo striato e con la corteccia extrastriata del lobo occipitale, e con aree associative visive nella porzione posteriore del lobo temporale. Il nucleo laterale del *pulvinar* si connette con aree extrastriate della corteccia occipitale, con porzioni posteriori della corteccia associativa temporale e con la corteccia parietale. Il nucleo mediale del *pulvinar* si connette con la corteccia parietale inferiore, con la circonvoluzione del cingolo posteriore e con aree sparse del lobo temporale, tra cui il giro paraippocampico posteriore e la corteccia entorinale e peririnale. Mostra inoltre ampie connessioni con le corteccie prefrontale e orbitofrontale. Analogamente, il nucleo laterale del *pulvinar* può connettersi anche con la corteccia prefrontale rostromediale.

Le funzioni del *pulvinar* sono poco note. Il nucleo inferiore contiene una rappresentazione retinotopica completa e i nuclei laterale e mediale contengono anche cellule responsive a stimoli visivi. Tuttavia, quest'ultimo nucleo non è soltanto puramente visivo: possono essere registrate altri tipi di risposte e alcune cellule possono essere polisensitive. Data la complessità delle funzioni delle aree associative cui i nuclei proiettano, soprattutto nel lobo temporale (ad es. percezione, cognizione e memoria), è probabile che il ruolo del *pulvinar* nel modulare tali funzioni sia altrettanto complesso.

Anteriormente, le suddivisioni principali del *pulvinar* si fondono in una regione poco differenziata, all'interno della quale sono state riconosciute diverse componenti nucleari, compresi il *pulvinar* anteriore o orale, il nucleo *limitans* sopragenicolato e i nuclei posteriori. Anche la connettività di questo complesso non è del tutto nota. È stato osservato che diverse componenti ricevono afferenze sottocorticali dal tratto spino-talamico e dai collicoli superiore e inferiore. Le connessioni corticali si concentrano soprattutto sull'insula e sulle adiacenti porzioni dell'opercolo parietale posteriormente. È stato dimostrato che la stimolazione di questa regione provoca dolore e che estese lesioni possono alleviare condizioni dolorose. Analogamente, l'escissione dei suoi target corticali nell'opercolo parietale o piccoli infarti in questa regione corticale possono causare ipoalgesia.

NUCLEI INTRALAMINARI

Il termine "nuclei intralaminari" si riferisce a raggruppamenti di neuroni presenti all'interno della lamina midollare interna del talamo (si veda Fig. 15.4). Si riconoscono due gruppi di nuclei. Il gruppo anteriore (rostrale) è suddiviso in nuclei mediale centrale, paracentrale e laterale centrale. Il gruppo posteriore (caudale) è costituito dai nuclei centromediano e parafascicolare. Le designazioni mediale centrale e centromediano possono indurre confusione, tuttavia fanno parte di una terminologia relativa a nuclei talamici comunemente accettata. Il nucleo centromediano è molto più grande, particolarmente espanso nell'uomo rispetto ad altre specie, ed è strettamente connesso al globo pallido, ai nuclei cerebellari profondi e alla corteccia motoria. Anteriormente, la lamina midollare interna separa il nucleo mediodorsale dal complesso ventrale laterale. Al suo interno sono presenti il nucleo paracentrale lateralmente e il nucleo centrale mediale ventromedialmente, situati alla convergenza delle due lamine verso la linea mediana. In posizione leggermente più posteriore, è presente il nucleo centrale laterale situato dorsalmente alla lamina nel punto in cui questa si divide per avvolgere il nucleo laterale dorsale. Più posteriormente, a livello del nucleo ventrale posteriore, la lamina si separa per avvolgere il nucleo centromediano di forma ovoidale. Il nucleo parafascicolare, più piccolo, si trova in posizione più mediale.

I nuclei intralaminari anteriori, ovvero i nuclei mediale centrale, paracentrale e laterale centrale, presentano connessioni reciproche con aree corticali sparse. È stata osservata una certa preferenza per determinate aree: il nucleo centrale laterale proietta prevalentemente alle aree associative temporali, il nucleo paracentrale alle corteccie occipitotemporale e prefrontale, e il nucleo centrale mediale alle corteccie orbitofrontale e prefrontale e alla corteccia sulla superficie mediale. Al contrario, i nuclei posteriori, ovvero i nuclei centromediano e parafascicolare, presentano connessioni più ristrette, soprattutto con le aree motoria, premotoria e supplementare motoria. Entrambi i nuclei intralaminari

anteriore e posteriore proiettano anche al corpo striato. Molte cellule distribuite in tutti i nuclei anteriori presentano assoni ramificati che raggiungono sia la corteccia sia il corpo striato. Nei nuclei posteriori le proiezioni doppie sono meno frequenti. La proiezione talamostriata è organizzata in maniera topografica. I nuclei intralaminari posteriori ricevono input principali dal pallido interno. Ulteriori afferenze derivano dalla *pars reticularis* della *substantia nigra*, dai nuclei cerebellari profondi, dal nucleo peduncolopontino del mesencefalo e probabilmente dal tratto spinotalamico. I nuclei anteriori presentano diffuse afferenze sottocorticali. Il nucleo centrale laterale riceve afferenze dal tratto spinotalamico e tutti i nuclei componenti ricevono fibre dalla formazione reticolare del tronco encefalico, dal collicolo superiore e da numerosi nuclei pretettali. Le afferenze ai nuclei intralaminari provenienti dalla formazione reticolare del tronco encefalico comprendono un'importante via colinergica.

Il preciso ruolo funzionale dei nuclei intralaminari non è noto. Sembra siano coinvolti nel mediare l'attivazione corticale proveniente dalla formazione reticolare del tronco encefalico e nell'integrazione sensitivo-motoria. Una lesione ai nuclei intralaminari può contribuire alla negligenza talamica ("neglect"), cioè alla negligenza unilaterale di stimoli che originano dal corpo controlaterale o dallo spazio extrapersonale. Ciò può verificarsi soprattutto in seguito a una lesione unilaterale nel complesso centromediano-parafascicolare. Quest'ultimo, nell'uomo, rappresenta il bersaglio su cui si interviene neurochirurgicamente per trattare il dolore e l'epilessia. Una lesione bilaterale a carico dei nuclei intralaminari posteriori provoca mutismo cinetico con apatia e perdita di motivazione. Un'altra sindrome associata a lesioni che coinvolgono i nuclei intralaminari è quella della negligenza motoria unilaterale, caratterizzata da una carenza controlaterale dei movimenti spontanei e dell'attività motoria.

NUCLEI MEDIANI

Esiste una considerevole discordanza tra i diversi autori su quali siano gli elementi del diencefalo mediale che costituiscono il gruppo dei nuclei talamici della linea mediana. Nella presente versione, il gruppo dei nuclei mediani comprende le strutture talamiche mediali situate ventralmente al nucleo centrale mediale, ovvero i nuclei romboide e *reuniens*, insieme ai nuclei parateniali più dorsalmente.

I nuclei mediani ricevono afferenze sottocorticali dall'ipotalamo, dalla sostanza grigia periacqueduttale del mesencefalo, dal tratto spinotalamico, dalla midollare e dalla formazione reticolare pontina. Essi rappresentano il principale target talamico di assoni noradrenergici ascendenti e serotoninergici derivanti dal *locus coeruleus* e dai nuclei del rafe rispettivamente, oltre a ricevere fibre colinergiche dal mesencefalo. Le efferenze dei nuclei mediani raggiungono la formazione ipocampale, l'amigdala e il nucleo *accumbens*. Ulteriori assoni talamocorticali raggiungono la corteccia cingolata e, probabilmente, quella orbitofrontale. La duplice relazione nucleare corticale e basale di questi nuclei ha indotto spesso a considerarli parte del sistema intralaminare. Le proiezioni corticali sono reciproche. I rapporti dei nuclei mediani li identificano chiaramente come parte del sistema limbico. Esistono prove che dimostrano un loro coinvolgimento nella memoria e nell'eccitazione e che, dal punto di vista patologico, possano svolgere funzioni importanti nella regolazione dell'attività epilettica.

NUCLEO RETICOLARE

Il nucleo reticolare è una lamella ricurva di grandi cellule fusiformi che assumono una colorazione intensa, la quale si avvolge intorno al margine laterale del talamo da cui è separata per mezzo della lamina midollare esterna. Anteriormente, essa si incurva intorno al polo rostrale del talamo per disporsi tra questo e i nuclei pretalamici, soprattutto il nucleo del letto della stria terminale. Questo nucleo prende il suo nome dalla presenza di fasci di fibre intrecciati che, passando tra il talamo e la corteccia, conferiscono un aspetto reticolare.

Si ritiene che riceva rami collaterali di fibre corticotalamiche, talamocorticali e probabilmente talamostriate, e pallidotalamiche che lo attraversano. Riceve inoltre un'ulteriore afferenza, di natura probabilmente colinergica, dal nucleo cuneiforme del mesencefalo. In generale,

le afferenze derivanti dalla corteccia e dal talamo sono organizzate in maniera topografica. Il nucleo reticolare contiene regioni visive, somatiche e uditive, ciascuna con una grezza rappresentazione topografica dei sensi coinvolti. Le cellule presenti all'interno di queste regioni rispondono a stimoli visivi, somatici o acustici con latenza, suggerendo che queste proprietà derivino dall'attivazione mediata da collaterali assonici talamocorticali. Soltanto nelle aree adiacenti alle rappresentazioni le cellule mostrano una convergenza delle modalità.

Le fibre efferenti dal nucleo reticolare si portano nel corpo del talamo e sono GABAergiche. Le proiezioni che raggiungono i nuclei talamici principali rendono reciproche in maniera estesa, seppur non completamente, le connessioni talamoreticolari. Possono esserci anche proiezioni dirette al talamo dorsale controlaterale. Si ritiene che il nucleo reticolare sia coinvolto nel controllo delle informazioni trasmesse attraverso il talamo.

IPOTALAMO

L'ipotalamo è costituito da un tessuto nervoso di soli 4 cm³, che corrispondono allo 0,3% dell'encefalo totale. Nonostante ciò, esso contiene i sistemi integrativi che, attraverso i sistemi effettori autonomi ed endocrini, controllano l'equilibrio elettrolitico e dei fluidi, l'ingestione del cibo e il bilancio energetico, la riproduzione, la termoregolazione, le risposte immunitarie e molte delle risposte emotive.

L'ipotalamo si estende dalla lamina terminale a un piano verticale situato posteriormente ai corpi mammillari, e dal solco ipotalamico alla base dell'encefalo sotto il terzo ventricolo. È situato sotto il talamo (si veda Fig. 16.6) e anteriormente alla parte tegmentale del subtalamo e al tegmento mesencefalico. Lateralmente, è delimitato dalla porzione anteriore del subtalamo, dalla capsula interna e dal tratto ottico. Alcune strutture presenti nel pavimento del terzo ventricolo raggiungono la superficie piaie nella fossa interpeduncolare. Procedendo in direzione anteroposteriore, si trovano il chiasma ottico, il *tuber cinereum*, l'eminenza mediana e il peduncolo infundibolare, i corpi mammillari e la sostanza perforata posteriore (Fig. 15.6). Quest'ultima si trova nello spazio compreso tra i peduncoli cerebrali divergenti ed è attraversata da piccoli rami centrali delle arterie cerebrali posteriori. Essa contiene il piccolo nucleo interpeduncolare, il quale riceve terminazioni del fascicolo retroflesso (tratto abenulointerpeduncolare) di entrambi i lati, e presenta altre connessioni con la formazione reticolare mesencefalica e i corpi mammillari.

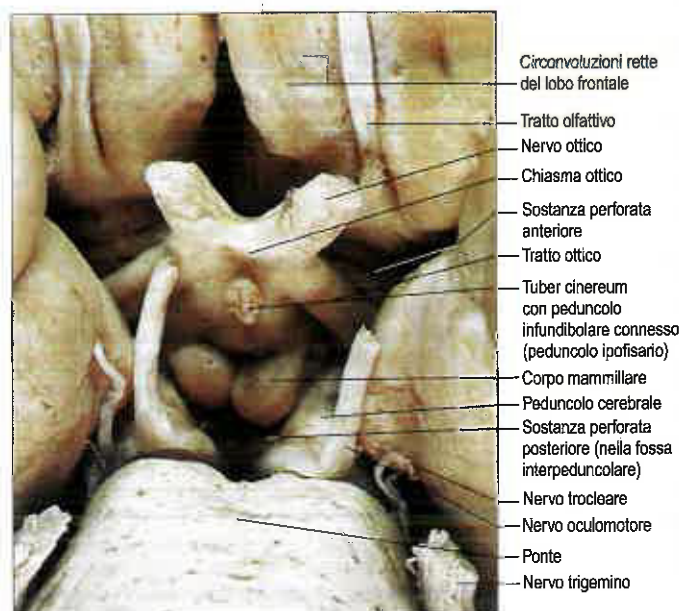


Fig. 15.6 Superficie inferiore dell'ipotalamo e delle strutture circostanti. L'estremità tagliata del nervo trocleare sul lato sinistro è stata ripiegata durante la processazione. (Fotografia di Kevin Fitzpatrick, London.)

I corpi mammillari sono eminenze lisce emisferiche delle dimensioni di un pisello, situate l'uno accanto all'altro, anteriormente alla sostanza perforata posteriore, ciascuno contenente nuclei racchiusi da fascicoli di fibre che originano in gran parte dal fornice. Il *tuber cinereum*, situato tra i corpi mammillari e il chiasma ottico, è una massa convessa di sostanza grigia. Da esso si diparte l'infundibolo mediano, una formazione conica e cava, che si continua ventralmente con il lobo posteriore dell'ipofisi. Intorno alla base dell'infundibolo è presente l'eminenza mediana, caratterizzata da un solco tuberoinfundibolare poco profondo.

Per molto tempo, le lesioni ipotalamiche sono state associate a diffuse e bizzarre sindromi endocrine e a disturbi metabolici, viscerali, motori ed emotivi. L'ipotalamo presenta interazioni principali con il sistema neuroendocrino e con il sistema nervoso autonomo, e integra le risposte a stimoli afferenti sia esterni sia interni con l'analisi complessa del mondo fornita dalla corteccia cerebrale.

Esso controlla il sistema endocrino con modalità diverse: attraverso proiezioni magnocellulari neurosecretorie dirette all'ipofisi posteriore, attraverso proiezioni parvocellulari neurosecretorie dirette all'eminenza mediana (queste controllano i segnali endocrini in uscita dell'ipofisi anteriore e quindi anche gli organi endocrini periferici) e attraverso il sistema nervoso autonomo (Nieuwenhuys 1985). I neuroormoni dell'ipofisi posteriore, vasopressina e ossitocina, sono coinvolti prevalentemente nel controllo dell'omeostasi osmotica e in diversi aspetti della funzione riproduttiva, rispettivamente. Attraverso i suoi effetti sull'ipofisi anteriore, l'ipotalamo influenza la tiroide (ormone tireostimolante, TSH), la corteccia surrenalica (ormone adrenocorticotropo, ACTH), le gonadi (ormone luteinizzante, LH; ormone follicolo-stimolante, FSH; prolattina) e i processi coinvolti nella crescita e nell'omeostasi metabolica (ormone della crescita, GH).

L'ipotalamo influenza sia la componente simpatica sia quella parasimpatica del sistema nervoso autonomo. In generale, gli effetti parasimpatici predominano quando viene stimolato l'ipotalamo anteriore, mentre gli effetti simpatici dipendono soprattutto dall'ipotalamo posteriore.

La stimolazione dell'ipotalamo anteriore e del nucleo paraventricolare può provocare una riduzione della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca. La stimolazione dell'ipotalamo anteriore provoca sudorazione e vasodilatazione (e di conseguenza una perdita di calore) mediante proiezioni che attraversano il fascio mediale del prosencefalo dirette ai centri autonomi nel tronco encefalico e nel midollo spinale. Una lesione nell'ipotalamo anteriore, ad esempio durante un intervento chirurgico per espansioni soprasellari di tumori ipofisari, può provocare un innalzamento incontrollabile della temperatura corporea. Le proiezioni dirette all'ipotalamo ventromediale regolano in maniera congiunta l'assunzione di cibo; un danno a carico di queste strutture durante interventi chirurgici per lesioni ipotalamiche (ad es. per un craniofaringioma) può indurre un'alimentazione incontrollata con conseguente obesità. La stimolazione della parte posteriore dell'ipotalamo induce un'eccitazione simpatica responsabile della vasocostrizione, della piloerezione e dei brividi, e un aumento nella produzione di calore metabolico. I circuiti nervosi che mediano i brividi sono localizzati nell'ipotalamo posteriore dorsomediale. Tuttavia, ciò non implica l'esistenza di distinti "centri" parasimpatici e simpatici. Gli stimoli in diverse parti dell'ipotalamo possono provocare profondi cambiamenti in termini di frequenza cardiaca, gittata cardiaca, tono vasomotorio, resistenza periferica, flusso sanguigno differenziale negli organi e negli arti, frequenza e profondità della respirazione, motilità e secrezione del tratto alimentare, erezione ed eiaculazione.

NUCLEI IPOTALAMICI

L'ipotalamo contiene numerosi gruppi neuronali che sono stati classificati sulla base di caratteristiche filogenetiche, di sviluppo, citoarchitettoniche, sinaptiche e istochimiche, molti dei quali non sono ben delimitati, soprattutto nell'adulto. Mentre l'ipotalamo contiene un numero esiguo di ampi tratti mielinizzati, molte delle connessioni sono sparse e non mielinizzate, e le vie esatte percorse da numerose connessioni afferenti, efferenti e intrinseche rimangono ignote.

L'ipotalamo può essere suddiviso, in direzione anteroposteriore, in una regione chiasmatica (sopraottica), una tuberale (infundibolo-tuberale) e una posteriore (mammillare), e in direzione mediolaterale

le in tre zone, periventricolare, intermedia (mediale) e laterale. Tra la zona intermedia e laterale sono presenti un piano paramediano contenente le evidenti fibre mielinizzate della colonna del fornice, il tratto mammillotalamico e il fascicolo retroflesso. Per questo motivo, alcuni autori raggruppano le zone periventricolare e intermedia in un'unica zona mediale. Queste suddivisioni, artificiose, sono attraversate da sistemi funzionali. I principali gruppi nucleari e i tratti mielinizzati sono illustrati nelle Figure 15.7 e 15.8 e sono riassunti nella Tabella 15.3.

La zona periventricolare dell'ipotalamo confina con il terzo ventricolo. Nella parete anteriore del ventricolo si trova l'organo vascoloso della lamina terminale (OVL, *organum vasculosum*), che si continua dorsalmente con il nucleo preottico mediano e con l'organo subfornicale. Su ciascun lato della regione chiasmatica si trovano parte del nucleo preottico, il piccolo nucleo soprachiasmatico, sessualmente dimorfo, e i neuroni periventricolari disposti medialmente al nucleo paraventricolare con il quale si fondono. Nella regione tuberale, il gruppo di cellule periventricolari si espande intorno alla base del terzo ventricolo formando il nucleo arcuato, che giace al di sopra dell'eminenza mediana. Nella regione posteriore, la stretta zona periventricolare si continua lateralmente con l'area ipotalamica posteriore e dietro a questa con la sostanza grigia periacqueduttale del mesencefalo. La zona periventricolare contiene anche un evidente sistema di fibre periventricolari.

Nucleo soprachiasmatico

Sebbene contenga soltanto qualche migliaio di neuroni, il nucleo soprachiasmatico è una struttura molto importante. Spesso denominato orologio circadiano maestro nei mammiferi, sembra essere il substrato neurale del ciclo giorno-notte nell'attività motoria, nella temperatura corporea, nella concentrazione plasmatica di molti ormoni, nella secrezione renale, nel sonno e nel risveglio, e in moltissimi altri aspetti. Lesioni della regione soprachiasmatica provocano alterazioni nel ciclo sonno-veglia. (Per ulteriori approfondimenti, si veda Mohawk e Takahashi 2011.)

Il nucleo soprachiasmatico consta di due suddivisioni principali, una ventrolaterale e una dorsomediale. Le fibre retinali terminano nella suddivisione ventrolaterale, caratterizzata da neuroni immunoreattivi al polipeptide intestinale vasoattivo (VIP). Si tratta probabilmente di una zona coinvolta in input generali, che riceve anche afferenze dal rafe del mesencefalo e da regioni del nucleo genicolato laterale del talamo. La suddivisione dorsomediale presenta un'innervazione afferente relativamente scarsa e contiene tipici neuroni parvocellulari immunoreattivi all'arginina-vasopressina (AVP). I neuroni presenti all'interno dei nuclei soprachiasmatici che ricevono input direttamente dalla retina non rispondono al pattern, al movimento o al colore. Piuttosto, essi agiscono da rilevatori di luminanza, rispondendo alla comparsa (*onset*) e scomparsa (*offset*) della luce, e le loro frequenze di scarica variano in proporzione all'intensità della luce, sincronizzandosi in tal modo con il ciclo luce-buio.

Il nucleo soprachiasmatico riceve afferenze glutammatergiche dalle cellule gangliari retiniche che sincronizzano il ritmo al ciclo luce-buio, ma tali fibre non sono essenziali per la produzione del ritmo stesso, che persiste nei ciechi. Contiene diversi neurotrasmettitori, tra cui vasopressina, VIP, neuropeptide Y (NPY) e neurotensina. Gli assoni originatisi nel nucleo soprachiasmatico raggiungono diversi altri nuclei talamici, compresi i nuclei paraventricolare, ventromediale, dorsomediale e arcuato.

I neuroni che producono l'ormone che stimola il rilascio dell'ormone della crescita (GHRH) sono quasi completamente limitati al nucleo arcuato. Alcuni si estendono dorsalmente nel nucleo periventricolare e lateralmente nell'area retrochiasmatica. Le loro fibre decorrono attraverso la regione periventricolare fino alla zona neurovascolare dell'eminenza mediana. I neuroni ricevono informazioni afferenti dai recettori per il glucosio nel nucleo ventromediale. Gli input provenienti dal complesso ippocampo-amigdalosettale potrebbero spiegare il rilascio di GH durante lo stress. Nell'uomo, difetti della linea mediana quali la displasia setto-ottica sono associati a una secrezione di GH alterata. La dopamina ha un effetto stimolatorio.

I neuroni che producono somatostatina (ormone che inibisce il rilascio dell'ormone della crescita) sono localizzati nel nucleo periventricolare. Il GHRH e la somatostatina sono secreti con impulsi reciproci

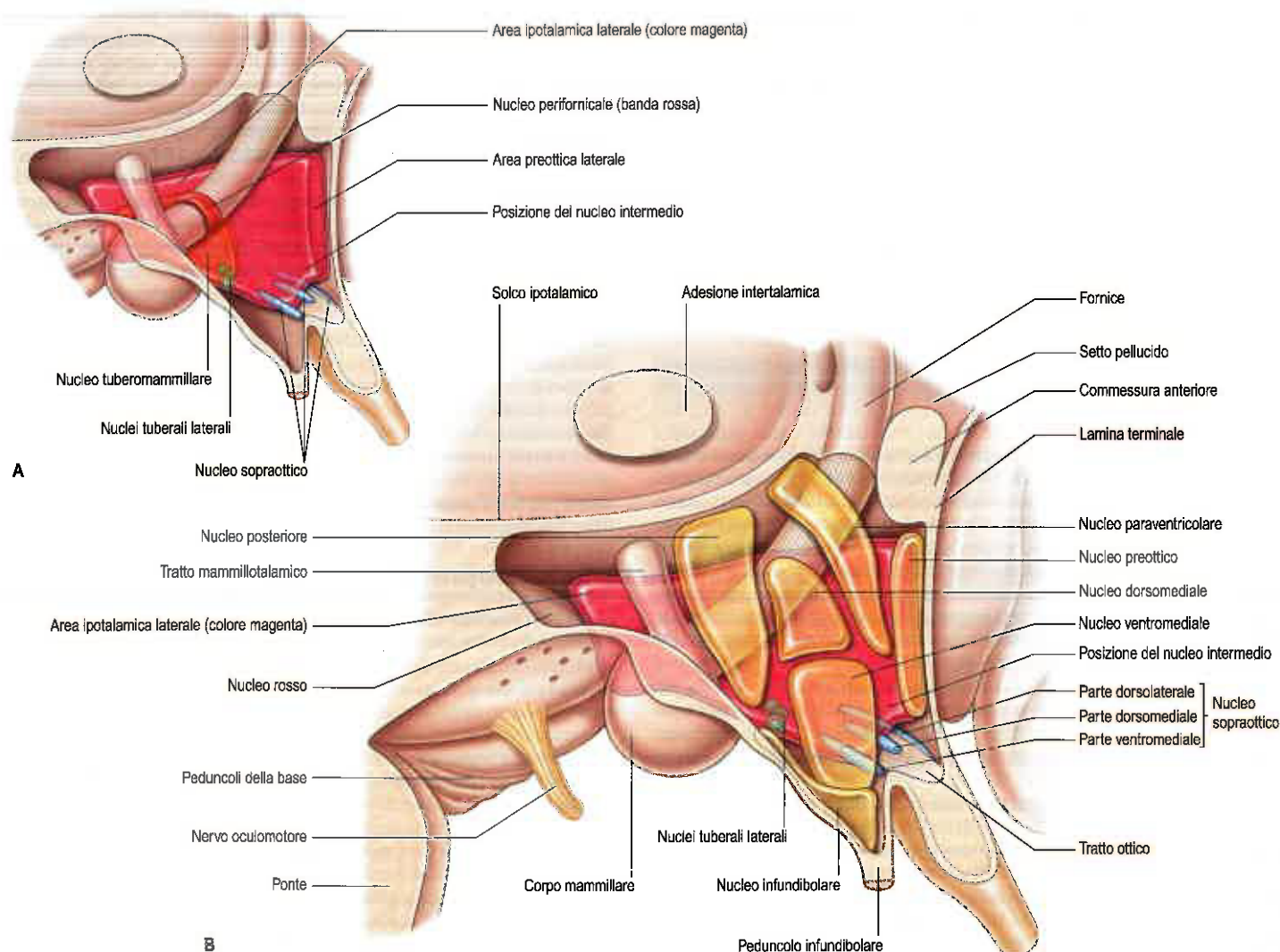


Fig. 15.7 Regione ipotalamica dell'emisfero cerebrale sinistro vista dal versante mediale e sezionata per mostrare i principali nuclei ipotalamici. **A.** I gruppi nucleari disposti medialmente sono stati rimossi. **B.** Sono compresi sia i gruppi laterali sia quelli mediali. Lateralmente al fornice e al tratto mammillotalamico si trova la regione ipotalamica laterale, nella quale il nucleo tuberomammillare è situato posteriormente e il nucleo preottico laterale rostralmente. Intorno al fornice è presente il nucleo perifornicale, che unisce l'area ipotalamica laterale con il nucleo ipotalamico posteriore. I nuclei situati medialmente (in giallo) riempiono gran parte della regione compresa tra il tratto mammillotalamico e la lamina terminale, ma proiettano anche caudalmente verso il tratto. I nuclei tuberali laterali sono situati ventralmente, soprattutto nell'area ipotalamica laterale. Il nucleo sopraottico può formare tre parti piuttosto distinte. I nuclei intermedi formano tre gruppi tra i nuclei sopraottico e paraventricolare. (Modificata da Nauta WJH, Haymaker W 1969 Hypothalamic nuclei and fibre connections. In: Haymaker W, Anderson E, Nauta WJH [eds] The Hypothalamus, by permission of Charles C Thomas Publisher, Ltd, Springfield, Illinois.)

intermittenti (3-5 ore), ma l'origine di tali impulsi non è chiara. Quando inizia il sonno a onde lente, viene rilasciato un ampio impulso di GH. La somatostatina inibisce anche il rilascio del TSH da parte dell'ipofisi.

I neuroni che producono l'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) e che proiettano all'eminanza mediana sono localizzati nei nuclei periventricolare e arcuato. Altri neuroni che producono GnRH si trovano nell'area preottica mediana, ma questi sembrano proiettare all'organo vascolare della lamina terminale. Gli ormoni LH e FSH sono secreti dall'adenipofisi con impulsi circolari (orari) stimolati dal GnRH e sono influenzati dalla monoamina centrale e dall'acido γ -aminobutirrico (GABA), dall'estrogeno e dal progesterone che agiscono indirettamente attraverso altri neuroni, dal fattore di rilascio della corticotropina e dagli oppioidi endogeni. L'ormone inibitorio della gonadotropina (GnIH) è prodotto da neuroni localizzati nell'area ipotalamica dorsomediale che proiettano all'eminanza mediana. Il GnIH inibisce la sintesi e il rilascio di gonadotropina diminuendo l'attività dei neuroni che producono GnRH e agendo direttamente sugli ormoni gonadotropi ipofisari.

L'ormone di rilascio della corticotropina (CRH) si trova principalmente nei neuroni parvocellulari periventricolari. Questi sono fortemente stimolati da stress neurogeno (input limbico) e ipoglicemico (nucleo ventromediale) e sono controllati anche dal cortisolo attraverso un feedback negativo.

I neuroni che producono l'ormone di rilascio della tireotropina (TRH) sono ampiamente distribuiti nei nuclei periventricolare, ventromediale e dorsomediale. Il rilascio di TRH è influenzato dalla temperatura centrale, rilevata dall'ipotalamo anteriore, e dagli ormoni tiroidei attraverso un feedback negativo. Esso stimola il rilascio di TSH da parte dell'ipofisi e attiva anche i neuroni sensibili al freddo presenti nell'area preottica, mentre inibisce quelli sensibili al caldo.

Altri neuroni del nucleo arcuato tuberoinfundibolare contengono NPY e neuropeptina. I neuroni del nucleo arcuato contenenti peptidi pro-opiomelanocortina proiettano al nucleo periventricolare piuttosto che all'eminanza mediana.

Oltre alle cellule contenenti questi peptidi, i neuroni che secernono dopamina nel nucleo arcuato (gruppo A12) presentano terminazioni nell'eminanza mediana e nell'infundibolo. La dopamina agisce come

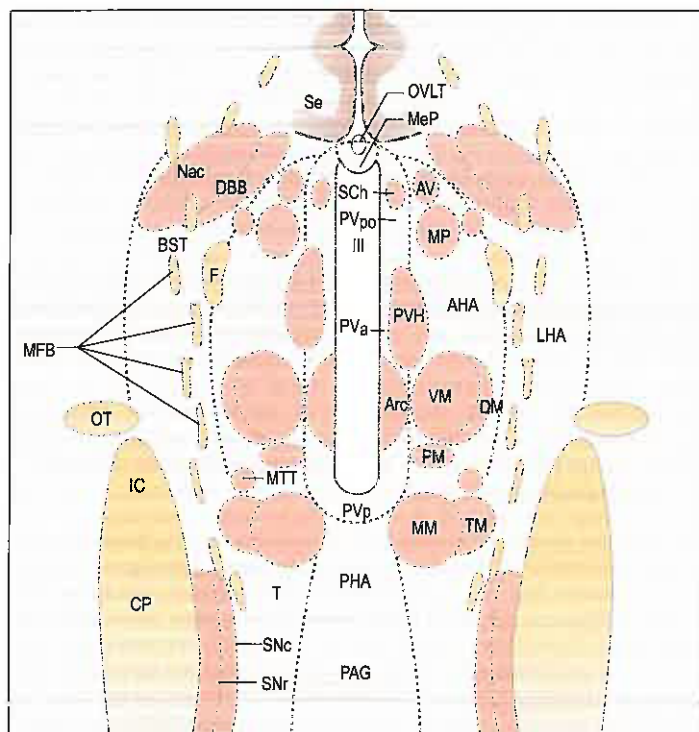


Fig. 15.8 Sezione orizzontale che mostra i principali gruppi cellulari e tratti presenti all'interno e intorno all'ipotalamo. Abbreviazioni: III, terzo ventricolo; AHA, area ipotalamica anteriore; Arc, nucleo arcuato; AV, nucleo preottico anteroventrale; BST, letto del nucleo della stria terminale; DBB, nucleo della benderella diagonale; DM, nucleo dorsomediale; LHA, area ipotalamica laterale; MeP, nucleo preottico medio; MM, corpo mammillare (principalmente nucleo mammillare mediale); MP, nucleo preottico mediale; Nac, nucleo accumbens; OVLt, organo vascolare della lamina terminale; PAG, sostanza grigia periacqueduttale; PHA, area ipotalamica posteriore; PM, nucleo posteromediale nella regione chiasmatica/tuberale dell'ipotalamo; PV, nucleo paraventricolare (PVa, parte anteriore; PVp, parte posteriore; PVpo, parte preottica); PVH, nucleo paraventricolare (ipotalamico); SCh, nucleo soprachiasmatico; Se, corteccia settale; SNc, *pars compacta* della *substantia nigra*; SNr, *pars reticularis* della *substantia nigra*; T, tegmento mesencefalico; TM, nucleo tuberomammillare; VM, nucleo ventromediale. Tratti di fibre: CP, peduncolo cerebrale; F, fornice; IC, capsula interna; MFB, fascio mediale del prosencefalo; MTT, tratto mammillotalamico; OT, tratto ottico. (Da Elsevier. *Progress in Brain Research*, vol. 87, Swanson LW, *Biochemical switching in hypothalamic circuits mediating responses to stress*, pp. 181-200, 1991, con autorizzazione.)

principale ormone che inibisce il rilascio di prolattina e inibisce anche la secrezione di TSH (allo stesso modo, il TSH stimola il rilascio di prolattina). Terminazioni noradrenergiche si ritrovano nell'eminenza mediana, dove possono agire con modalità prevalentemente paracrina.

La zona intermedia dell'ipotalamo contiene i nuclei meglio differenziati: i nuclei paraventricolare e sopraottico, gruppi di nuclei "intermedi" caratterizzati da dimorfismo sessuale, i nuclei ventromediale e dorsomediale, il corpo mammillare e i nuclei tuberomammillari. Neuroni magnocellulari neurosecretori sono presenti nel nucleo sopraottico e nel nucleo paraventricolare, tra i quali formano anche raggruppamenti cellulari isolati.

Nuclei sopraottico e paraventricolare

Il nucleo sopraottico, ricurvo sulla porzione laterale del chiasma ottico, contiene una popolazione omogenea di grandi neuroni. Dietro al chiasma, una sottile lamina cellulare situata nel pavimento dell'encefalo forma il tratto retrochiasmatico.

I neuroni sopraottici sintetizzano vasopressina e sembrano tutti proiettare alla neuroipofisi. I neuroni magnocellulari che producono vasopressina rilevano meno dell'1% di incremento della pressione osmotica

Tabella 15.2 Principali nuclei ipotalamici e rispettive funzioni

Regione	Nucleo	Ormone secreto	Funzione
Chiasmatica	Mediale	Preottico mediano	GnRH
		Periventricolare	GnRH, somatostatina, CRH, TRH
		Soprachiasmatico	Orologio "maestro"
	Intermedia	Sopraottico	Vasopressina
Tuberale		Paraventricolare	Vasopressina, ossitocina
	Mediale	Dorsomediale	TRH, ANP
		Ventromediale	TRH
		Arcuato	GHRH, dopamina
Posteriore	Laterale	Laterale	Centro della fame
	Mediale	Corpo mammillare	Memoria

Abbreviazioni: ANP, peptide natriuretico atriale; CRH, ormone di rilascio della corticotropina; GHRH, ormone di rilascio dell'ormone della crescita; GnRH, ormone di rilascio della gonadotropina; TRH, ormone di rilascio della tireotropina.

del sangue e stimolano il rilascio di vasopressina da parte dell'ipofisi posteriore. Una diminuzione del volume o della pressione sanguigna superiore al 5-10% stimola il rilascio di vasopressina e lo stimolo a bere. Tali risposte sono mediate da recettori di volume presenti nelle pareti delle grandi vene e degli atri e da barocettori situati nei seni carotidi; tutti questi recettori, attraverso i nervi vago e glossofaringeo, proiettano al nucleo del tratto solitario e da questo ai nuclei magnocellulari. Un difetto biochimico nella produzione di vasopressina o un'interruzione della via sopraotticoipofisaria (ad es. a causa di una ferita alla testa) può provocare diabete insipido cranico.

Il nucleo paraventricolare si estende dal solco ipotalamico verso il basso per tutto il versante mediale della colonna del fornice, con il vertice ventrolaterale che raggiunge il nucleo sopraottico. I suoi neuroni sono più variegati. I neuroni magnocellulari, i quali proiettano alla neuroipofisi, tendono a disporsi lateralmente; i neuroni parvocellulari, che proiettano all'eminenza mediana e all'infundibolo, sono situati più medialmente; i neuroni di dimensioni intermedie, che possono proiettare caudalmente, si trovano posteriormente. Gli assoni dei neuroni magnocellulari paraventricolari raggiungono il nucleo sopraottico (tratto paraventricoloipofisario), dove si uniscono ad assoni dei neuroni sopraottici a formare un tratto sopraotticoipofisario. Questo decorre verso l'infundibolo, superficialmente, e nel lobo neurale dove gli assoni si distendono e si ramificano ripetutamente intorno ai capillari. La vasopressina e l'ossitocina sono prodotte da neuroni separati; i neuroni della vasopressina tendono a raggrupparsi nella porzione ventrolaterale del nucleo paraventricolare e i neuroni dell'ossitocina si dispongono intorno a essi.

L'ipotalamo è essenziale per il controllo della secrezione di ossitocina ipofisaria, gonadotropina e prolattina. Il rilascio di ossitocina dalle terminazioni nervose neurosecretorie nella neuroipofisi induce la contrazione dell'utero e delle cellule mioepiteliali che circondano gli alveoli della ghiandola mammaria. Sono coinvolti due riflessi neuroendocrini. La distensione della cervice uterina durante il parto stimola una via afferente multisinaptica che decorre attraverso il plesso pelvico, la colonna anterolaterale e il tronco encefalico verso i neuroni magnocellulari che producono ossitocina (riflesso di Ferguson). Si tratta di un meccanismo di feedback positivo che si interrompe con la nascita del feto. Il riflesso di eiezione del latte è evocato dall'allattamento al seno che attiva i nervi intercostali e, di conseguenza, una connessione afferente diretta all'ipotalamo. Il riflesso può essere condizionato dal pianto del bambino e inibito dallo stress.

A livello tuberale, il nucleo ventromediale è ben delimitato da una zona circostante povera di neuroni, mentre il nucleo dorsomediale situato al di sopra di esso è molto meno definito. Il nucleo ventromediale contiene neuroni sensibili ai livelli plasmatici di glucosio e altri nutrienti, e riceve afferenze somatiche viscerali attraverso il nucleo del

tratto solitario. L'ipotalamo laterale riceve afferenze olfattive che agiscono da importanti segnali alimentari. Entrambe le aree ricevono abbondanti input dalle strutture limbiche. Esperimenti di stimolazione e lesione, associati a studi di casi umani, suggeriscono che i nuclei ventromediali agiscono di concerto come "centro della sazietà". Un danno bilaterale a carico del nucleo ventromediale promuove l'ipertermia (iperfagia) e una ridotta assunzione di cibo può provocare scatti di ira. La risultante obesità è solitamente associata a iposessualità (sindrome di Fröhlich). In particolare, nei neonati, un danno ventromediale può provocare emaciazione nonostante un'alimentazione apparentemente normale. Lesioni sperimentali nell'ipotalamica laterale inducono ipofagia o afagia, mentre la stimolazione può prolungare la fame, a sostegno del concetto di un "centro della fame" nell'ipotalamo laterale.

Il nucleo ventromediale, l'area ipotalamica laterale e il nucleo paraventricolare influenzano anche il metabolismo intermedio attraverso i sistemi autonomo ed endocrino. Questi sembrano corrispondere agli effetti sul comportamento alimentare. Pertanto, la stimolazione ventromediale facilita il rilascio di glucagone e aumenta la glicogenolisi, la gluconeogenesi e la lipolisi, mentre una stimolazione dell'ipotalamica laterale favorisce il rilascio di insulina e gli effetti metabolici opposti. Lesioni a carico del nucleo ventromediale provocano anche un aumento del tono vagale e una diminuzione del tono simpatico.

I nuclei mammillari mediali, che formano la massa dei corpi mammillari, sono molto evidenti. L'esistenza di un distinto nucleo mammillare è oggetto di dibattito, sebbene sia presente un gruppo di cellule più grandi lungo il margine laterale del nucleo mammillare mediale. In posizione laterale rispetto a questo si trova il nucleo tuberomammillare, che dà origine ad assoni sparsi che innervano diffusamente l'intera corteccia cerebrale, l'ipotalamo e il tronco encefalico.

La zona laterale dell'ipotalamo forma un continuo che decorre dal nucleo preottico attraverso l'area ipotalamica laterale fino all'ipotalamo posteriore. Nella regione tubolare, i nuclei tuberale laterali sono grandi e ben definiti e sono circondati da sottili fibre.

CONNESSIONI DELL'IPOTALAMO

L'ipotalamo presenta connessioni reciproche con il resto del corpo attraverso due (forse tre) vie abbastanza distinte: connessioni neurali, il flusso sanguigno e, probabilmente, il liquor cefalorachidiano.

Alcuni neuroni ipotalamici sono dotati di specifici recettori sensibili alla temperatura, all'osmolarità, al glucosio, agli acidi grassi liberi e al contenuto di ormoni nel sangue. I neuroni neurosecretori secernono neurormoni nel sangue. Questi controllano l'ipofisi anteriore e agiscono su organi come i reni, la mammella, l'utero e i vasi sanguigni. Alcune delle connessioni neurali, soprattutto quelle con i corpi mammillari, formano fascicoli mielinizzati distinti, ma per la maggior parte sono diffusi e non mielinizzati e le loro origini e terminazioni sono incerte. La maggior parte delle vie è multisinaptica e molte sinapsi sui neuroni ipotalamici derivano da interneuroni intrinseci.

In generale, gli input neurali diretti all'ipotalamo derivano dai sistemi viscerale ascendente e somestesico, dai sistemi visivo e olfattivo, e numerosi tratti dal tronco encefalico, dal talamo, dalle strutture "limbiche" e dalla neocorteccia. Le proiezioni neurali efferenti sono reciproche con la maggior parte di essi e, in particolare, influiscono sulle origini centrali delle fibre nervose autonome e le controllano. L'ipotalamo esercita dunque un controllo per mezzo del sistema autonomo ed endocrino e attraverso le sue connessioni con il telencefalo.

Connessioni afferenti

L'ipotalamo riceve informazioni sensitive viscerali, gustative e somatiche dal midollo spinale e dal tronco encefalico. Riceve in gran parte proiezioni polisynaptiche dal nucleo del tratto solitario, probabilmente in maniera diretta e indiretta attraverso il nucleo parabrachiale e i gruppi cellulari noradrenergici midollari (fascio noradrenergico ventrale), collaterali delle afferenze somatiche lemniscali (dirette all'ipotalamo laterale) e proiezioni dalla formazione reticolare longitudinale dorsale. Molte di queste entrano attraverso il fascio mediale del prosencefalo (si veda Fig. 15.8) e il sistema delle fibre periventricolari. Altre convergono verso il tegmento mesencefalico, formando il peduncolo mammillare verso il corpo mammillare.

I principali input prosencefalici diretti all'ipotalamo derivano da strutture presenti nel sistema limbico, compresi la formazione ippocampale, l'amigdala e il setto, dal lobo piriforme e dalla neocorteccia adiacente. Tali connessioni reciproche formano evidenti sistemi di fibre, ovvero il fornice, la stria terminale e i tratti amigdalofugali ventrali.

La formazione ippocampale, in particolare il *subiculum* e la regione CA1, è connessa reciprocamente con l'ipotalamo mediante il fornice, un tratto complesso che contiene anche connessioni commessurali. Mentre il fornice si incurva ventralmente verso la commessura anteriore, si unisce a fascicoli provenienti dalla circonvoluzione del cingolo, dall'*indusium griseum* e dall'area settale. Si divide intorno alla commessura anteriore in porzioni pre- e postcommessurali. Il fornice precommessurale si distribuisce nel setto e nell'ipotalamo preottico, e a sua volta il setto emette numerose fibre dirette all'ipotalamo. Il fornice postcommessurale decorre ventralmente e posteriormente attraverso l'ipotalamo verso il nucleo mammillare mediale. Nel suo percorso emette diverse fibre destinate ai nuclei ipotalamici mediale e laterale.

L'amigdala innerva la maggior parte di nuclei ipotalamici anteriormente ai corpi mammillari. Il suo nucleo corticomediale innerva aree ipotalamiche preottiche e anteriori e il nucleo ventromediale. I nuclei centrali proiettano all'ipotalamo laterale. Le fibre raggiungono l'ipotalamo attraverso due vie. La via amigdalofugale ventrale, più breve, decorre medialmente sul tratto ottico, sotto il complesso lentiforme, per raggiungere l'ipotalamo. La via delle stria terminale, ricurva e più lunga, decorre parallelamente al fornice, da cui è separata per mezzo del ventricolo laterale, attraversa il nucleo del letto della stria terminale e si distribuisce quindi all'ipotalamo anteriore per mezzo del fascio mediale del prosencefalo.

Le afferenze olfattive raggiungono l'ipotalamo in gran parte attraverso il nucleo *accumbens* e i nuclei settali; la maggior parte di esse termina nell'ipotalamo laterale. Le afferenze visive abbandonano il chiasma ottico e si portano dorsalmente nel nucleo soprachiasmatico. Non sono state identificate connessioni uditive, sebbene sia evidente che questi stimoli influenzano l'attività ipotalamica. Tuttavia, numerosi neuroni ipotalamici rispondono meglio a complessi stimoli sensitivi, e ciò suggerisce che le informazioni sensitive che raggiungono la neocorteccia siano state convogliate e processate dall'amigdala, dall'ippocampo e dalla neocorteccia. Le afferenze corticoipotalamiche della neocorteccia dirette all'ipotalamo sono scarsamente definite, ma originano probabilmente dalle cortecce frontale e insulare. Alcune possono trasmettere input al nucleo talamico mediodorsale e proiettare nell'ipotalamo attraverso la via periventricolare. Altre fibre corticoipotalamiche dirette possono terminare nei nuclei ipotalamici laterale, dorsomediale, mammillare e posteriore, ma tali connessioni rimangono controverse.

Come nel resto del prosencefalo, l'ipotalamo riceve anche diffusi input aminergici dal *locus coeruleus* e dai nuclei del rafe. Inoltre, esso riceve input dalla via colinergica ascendente del tegmento ventrale: un input noradrenergico ai nuclei ipotalamici dorsomediale, periventricolare, paraventricolare, sopraottico e laterale dal fascio noradrenergico del tegmento ventrale e fibre dal sistema dopaminergico mesolimbico. Il gruppo A11 innerva i nuclei ipotalamici mediali e i gruppi A13 e A14 innervano i nuclei ipotalamici dorsale e rostrale. Molte di queste fibre raggiungono anche il fascio mediale del prosencefalo.

Quest'ultimo è un raggruppamento lasso di vie fibrose che in gran parte decorrono longitudinalmente attraverso l'ipotalamo laterale (si veda Fig. 15.8). Esso connette le strutture autonome prosencefalica e limbica con l'ipotalamo e il tronco encefalico, e per tutto il suo percorso emette e riceve piccoli fascicoli. Contiene afferenze ipotalamiche discendenti derivanti dall'area settale della corteccia orbitofrontale, afferenze ascendenti dal tronco encefalico ed efferenze dall'ipotalamo.

Connessioni efferenti

Le efferenze ipotalamiche comprendono vie reciproche dirette al sistema limbico, vie polisynaptiche discendenti dirette ai motoneuroni autonomi e somatici e connessioni neurali e neurovascolari con l'ipofisi.

Le aree settali e il complesso amigdaloidale presentano connessioni ipotalamiche reciproche lungo le vie descritte sopra. Le aree preottica mediale e ipotalamica anteriore emettono brevi proiezioni dirette ai gruppi ipotalamici adiacenti. Il nucleo ventromediale presenta proiezioni più estese che decorrono nel fascio mediale del prosencefalo ver-

so il nucleo del letto della stria terminale, il nucleo basale (nucleo basale di Meynert), il nucleo centrale dell'amigdala e la formazione reticolare mesencefalica. L'ipotalamo posteriore proietta in gran parte alla sostanza grigia centrale del mesencefalo. Alcuni neuroni ipotalamici tuberale e laterali posteriori proiettano direttamente all'intera neocorteccia e sembrano svolgere funzioni essenziali nel mantenimento dell'eccitazione corticale, ma la topografia di queste proiezioni rimane poco chiara.

I neuroni ipotalamici che proiettano ai neuroni autonomi si trovano nel nucleo paraventricolare (neuroni che producono ossitocina e vasopressina), nei nuclei perifornicale e dorsomediale (neuroni che producono peptide natriuretico atriale), nell'area ipotalamica laterale (ormone stimolante i melanociti α ; neuroni α -MSH) e nella zona incerta (neuroni che producono dopamina). Queste fibre decorrono attraverso il fascio mediale del prosencefalo nel tegmento, nella midollare ventrolaterale e nel funicolo laterale dorsale del midollo spinale. Nel tronco encefalico, le fibre innervano il nucleo parabrachiale, il nucleo ambiguo, il nucleo del tratto solitario e il nucleo motore dorsale del vago. Nel midollo spinale, esse terminano su neuroni pregangliari simpatici e parasimpatici nella colonna intermediolaterale. Sia le fibre contenenti ossitocina sia quelle contenenti vasopressina possono essere fatte risalire ai neuroni autonomi spinali più caudali.

Il nucleo mammillare mediale dà origine a un esteso fascio di fibre ascendenti che diverge nei tratti mammillotalamico e mammillotegmentale (si veda Fig. 15.8). Il tratto mammillotalamico risale attraverso l'ipotalamo laterale per raggiungere i nuclei talamici anteriori, da dove si irradiano imponenti proiezioni dirette verso la circonvoluzione del cingolo. Il tratto mammillotegmentale ci incurva inferiormente nel mesencefalo in direzione ventrale al fascicolo longitudinale mediale e si distribuisce ai nuclei reticolari tegmentali.

GHIANDOLA PITUITARIA

La ghiandola pituitaria, o ipofisi cerebrale (Fig. 15.9; si veda Fig. 10.9), è un corpo ovoidale di colore grigio-rossastro, del diametro di 12 mm lungo l'asse trasverso e di 8 mm lungo l'asse anteroposteriore, e con un peso medio nell'adulto di 560 mg. È in continuità con l'infundibolo, un processo inferiore conico e cavo che deriva dal *tuber cinereum* dell'ipotalamo. È situata all'interno della fossa ipofisaria dell'osso sfenoide, dove è ricoperta superiormente da un diaframma circolare della sella della dura madre. Quest'ultima è perforata centralmente da un'apertura per l'infundibolo e separa il versante superiore anteriore dell'ipofisi dal chiasma ottico. Inferiormente, la ghiandola è separata

dal pavimento della fossa per mezzo di un seno venoso che comunica con il seno circolare. Le meningi si fondono con la capsula ipofisaria e non formano strati separati.

L'ipofisi (Sam e Frohman 2008) è costituita da due porzioni principali, la neuroipofisi e l'adenipofisi, che differiscono nella loro origine, struttura e funzione. La neuroipofisi è un'estroflessione verso il basso del diencefalo ed è connessa con l'ipotalamo. L'adenipofisi deriva dall'ectoderma dello stomodeo. Entrambe comprendono parti dell'infundibolo (mentre i termini iniziali "lobo anteriore" e "lobo posteriore" non comprendevano queste regioni). L'infundibolo presenta un peduncolo infundibolare centrale che contiene connessioni ipofisarie neurali ed è in continuità con l'eminenza mediana del *tuber cinereum*. Il termine neuroipofisi comprende, pertanto, l'eminenza mediana, il peduncolo infundibolare e il lobo neurale, o *pars posterior*. Intorno al peduncolo infundibolare è presente la *pars tuberalis*, una componente dell'adenipofisi. La massa principale dell'adenipofisi può essere suddivisa in una *pars anterior* (*pars distalis*) e una *pars intermedia*, separate nel feto e nelle prime fasi della vita postnatale dalla fessura ipofisaria, una formazione vestigiale della tasca di Rathke, dalla quale si sviluppa.

La neuroipofisi comprende la *pars posterior* (*pars nervosa*, lobo posteriore o neurale), il peduncolo infundibolare e l'eminenza mediana. L'adenipofisi comprende la *pars anterior* (*pars distalis* o *glandularis*), la *pars intermedia* e la *pars tuberalis*.

Neuroipofisi

Nelle prime fasi della vita fetale, la neuroipofisi contiene una cavità continua con il terzo ventricolo. Gli assoni che originano da gruppi di neuroni ipotalamici (ad es. i neuroni magnocellulari dei nuclei sopraottico e paraventricolare) terminano nella neuroipofisi. I lunghi assoni magnocellulari si portano nella massa principale della neuroipofisi. Questi formano il tratto neurosecretorio ipotalamoipofisario e terminano in prossimità dei sinusoidi del lobo posteriore. Alcuni neuroni parvocellulari più piccoli nella zona periventricolare presentano assoni più corti e terminano nell'eminenza mediana e nel peduncolo infundibolare tra i letti capillari superiori della circolazione venosa portale. Questi piccoli neuroni producono ormoni di rilascio e inibitori che controllano le attività secretorie dell'adenipofisi attraverso la sua vascolarizzazione portale.

I neuroormoni immagazzinati nella porzione principale della neuroipofisi sono la vasopressina (ormone antidiuretico; ADH), che controlla il riassorbimento di acqua nei tubuli renali, e l'ossitocina, che promuove la contrazione della muscolatura liscia dell'utero durante il parto e l'eiezione del latte durante l'allattamento al seno. I granuli di immagaz-

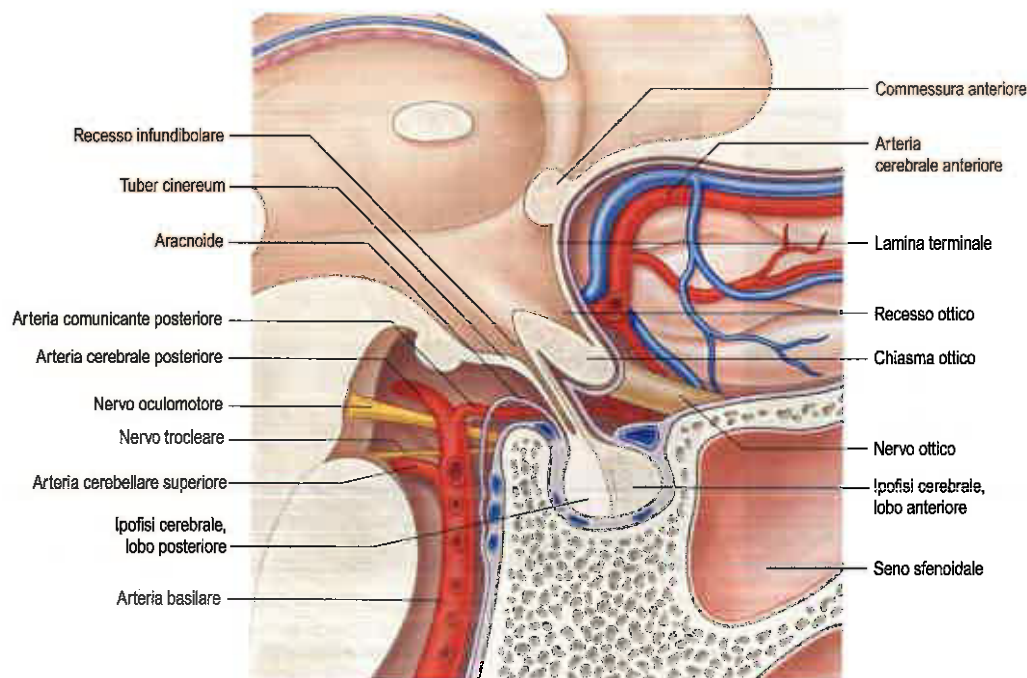


Fig. 15.9 Sezione mediana dell'ipofisi cerebrale.

zinamento contenenti ormoni polipeptidici attivi legati a una glicoproteina di trasporto, la neurofisina, sono trasferiti lungo gli assoni dal loro sito di sintesi nel soma neuronale (Fig. 15.10).

Adenoipofisi

L'adenoipofisi è una struttura altamente vascularizzata. È costituita da cellule epiteliali di dimensioni e forma variabili distribuite in cordoni o follicoli irregolari, tra i quali si trovano seni vascolari dalle pareti sottili sostenuti da una delicata trama connettivale (Fig. 15.11). La maggior

parte degli ormoni sintetizzati dall'adenoipofisi è di natura trofica. Essi comprendono i peptidi GH, coinvolto nel controllo della crescita corporea, e prolattina, che stimola sia la crescita della mammella sia la secrezione di latte. Gli ormoni trofici glicoproteici sono: pro-opiomelan-cortina, precursore di grandi dimensioni dell'ACTH, che controlla la secrezione di alcuni ormoni della corteccia surrenalica; TSH; FSH, che stimola la crescita e la secrezione degli estrogeni nei follicoli ovarici e la spermatogenesi (agendo sulle cellule di Sertoli nel testicolo); e LH, che induce la secrezione di progesterone da parte del corpo luteo e la sintesi di testosterone nelle cellule di Leydig del testicolo. La pro-opiome-

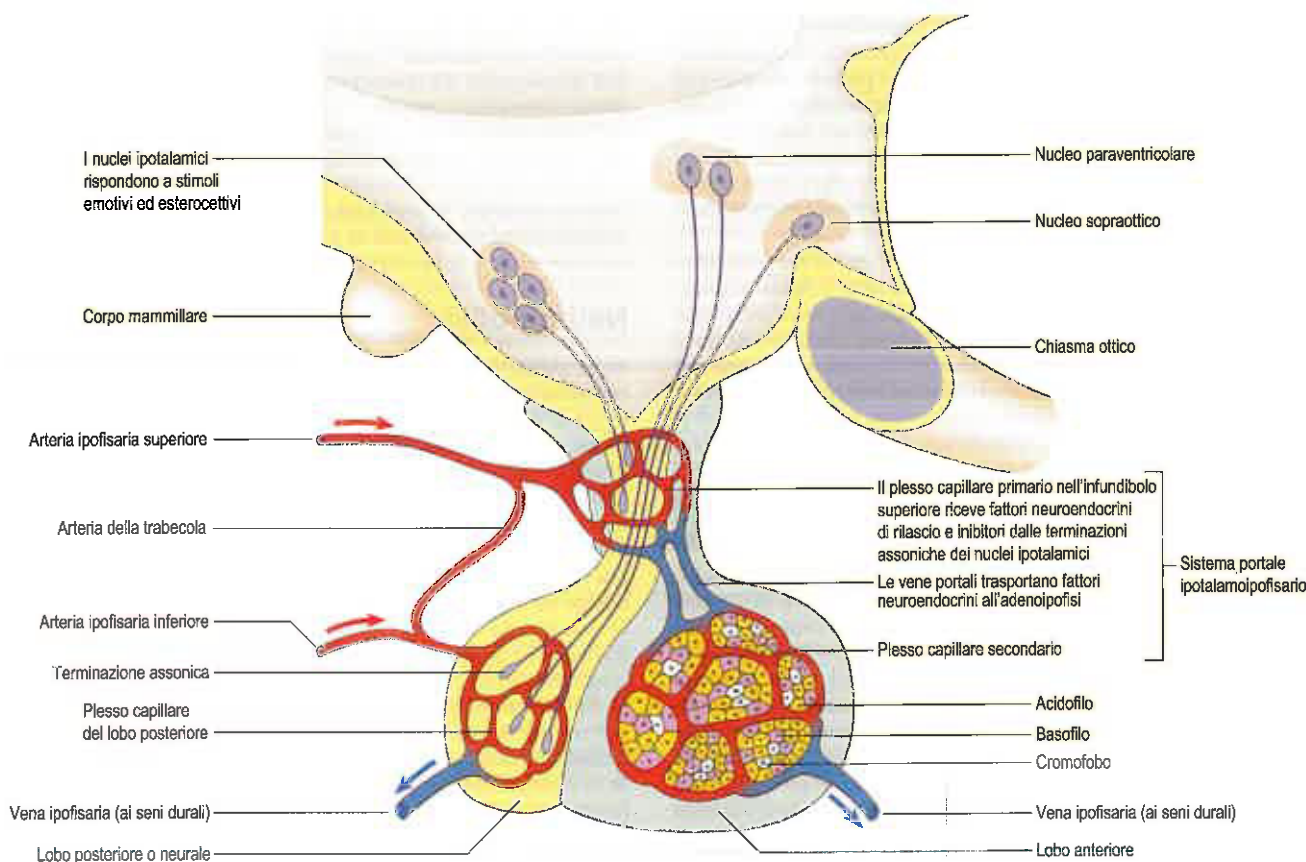


Fig. 15.10 Principali sistemi che controllano le attività di secrezione endocrina dell'ipofisi.

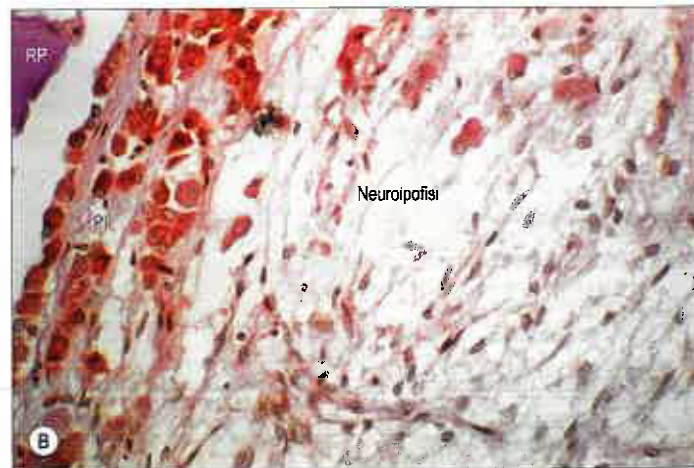
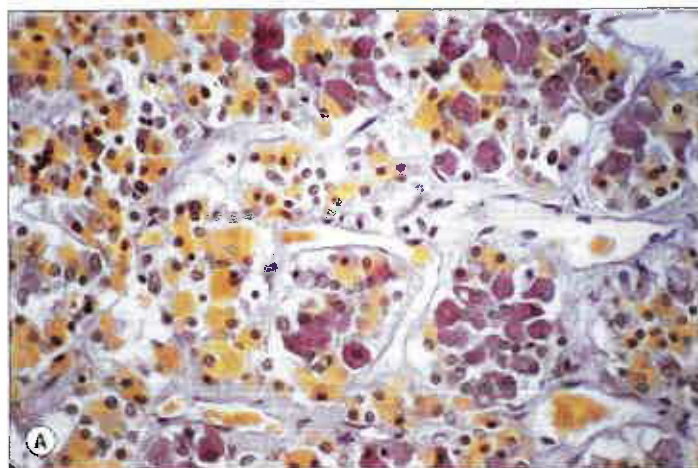


Fig. 15.11 Ipofisi (colorazione tricromica). **A.** Cellule endocrine dell'adenoipofisi. Gli elementi cromofili possono essere distinti in acidofili (giallo) e basofili (rossa). Gli elementi cromofobi sono le cellule di colore chiaro. Tra i gruppi di cellule secernenti è evidente una rete di sinusoidi. **B.** Neuroipofisi (a destra) con fibre nervose e pituitici. A sinistra è presente la *pars intermedia* (PI) con cellule secernenti sparse e più scure e una cisti colloide (in alto a sinistra), che rappresenta un residuo della tasca di Rathke (RP).

lancortina subisce un clivaggio che porta alla formazione di diverse molecole, tra cui l'ormone ACTH. La β -lipotropina viene rilasciata dall'ipofisi, ma la sua funzione lipolitica nell'uomo rimane incerta. La β -endorfina è un altro prodotto di clivaggio rilasciato dall'ipofisi.

I neuroni che secernono i peptidi e le amine che controllano il lobo anteriore sono ampiamente distribuiti in tutto l'ipotalamo. Sono situati principalmente nella zona mediale, nel nucleo arcuato, nella porzione parvocellulare mediale del nucleo paraventricolare e nel nucleo periventricolare.

Arterie e vene dell'ipofisi

Le arterie dell'ipofisi originano dalle arterie carotidi interne per mezzo di una singola arteria inferiore e di numerose arterie ipofisarie superiori su ciascun lato. Le prime derivano dalla parte cavernosa dell'arteria carotide interna, le seconde originano dalla sua porzione sopradinoidea e dalle arterie cerebrali anteriore e posteriore. Le arterie ipofisarie inferiori si dividono in un ramo mediale e uno laterale, che si anastomizzano lungo la linea mediana e formano un anello arterioso intorno all'infundibolo. Sottili rami derivanti da questa anastomosi circolare penetrano nella neuroipofisi per irrorare il suo letto capillare. Le arterie ipofisarie superiori vascolarizzano l'eminenza mediana, l'infundibolo superiore e, attraverso l'arteria della trabecola, l'infundibolo inferiore. (La trabecola è una banda compatta di tessuto connettivo e vasi sanguigni situata all'interno della *pars distalis* su ciascun lato della linea mediana; essa forma un evidente fascio fibrovascolare in prossimità della giunzione tra le porzioni centrale e laterale della *pars distalis*; Xuereb et al. 1954.) Entrambe le serie di vasi ipofisari alimentano una rete confluyente di capillari che attraversa la neuroipofisi. Nei letti capillari cerebrali interposti tra i due sistemi di vasi può verificarsi un'inversione del flusso ematico.

Le arterie dell'eminenza mediana e dell'infundibolo terminano in una caratteristica fitta rete di capillari, la cui complessità è maggiore nell'infundibolo superiore. Nell'eminenza mediana, questi capillari formano un plesso esterno o "a mantello" e un plesso interno o "profondo". Il plesso esterno, alimentato dalle arterie ipofisarie superiori, è in continuità con il plesso infundibolare e drena in lunghi vasi portali che discendono nella *pars anterior*. Il plesso interno si trova all'interno del plesso esterno, dal quale è alimentato. Esso si continua posteriormente con il letto capillare infundibolare e, come il plesso esterno, drena in lunghi vasi portali. Dall'infundibolo inferiore emergono brevi vasi portali che decorrono verso la *pars anterior*. Entrambi i sistemi di vasi portali confluiscono, in sinusoidi vascolari situati tra i cordoni secretori dell'adenopofisi della quale costituiscono la maggior parte dell'apporto ematico. Non è presente un apporto arterioso diretto. Il sistema portale trasporta fattori che stimolano il rilascio di ormoni, sintetizzati probabilmente dai gruppi di cellule parvocellulari ipotalamici, i quali modulano i cicli secretori delle cellule nella *pars anterior*. La *pars intermedia* sembra essere avascolare.

Nella neuroipofisi vi sono tre possibili vie attraverso cui avviene il drenaggio venoso: verso l'adenopofisi, attraverso vasi portali lunghi e brevi; nei seni venosi durali, attraverso le grandi vene ipofisarie inferiori; e verso l'ipotalamo, attraverso capillari che si portano nell'eminenza mediana. Il drenaggio venoso trasporta ormoni ipofisari dalla ghiandola verso i rispettivi organi bersaglio, oltre a facilitare un controllo a feedback della loro secrezione. Tuttavia, il drenaggio venoso dell'adenopofisi sembra essere limitato: sono pochi i vasi che lo connettono direttamente alle vene sistemiche, e pertanto rimangono poco chiare le vie attraverso cui il sangue abbandona la ghiandola.

SUBTALAMO

Il subtalamo è una complessa regione di gruppi nucleari e fasci di fibre (si veda Fig. 16.12). I principali gruppi nucleari sono il nucleo subtalamico, il nucleo reticolare, la zona incerta, i campi di Forel e il nucleo pregenicolato. Anche i poli rostrali del nucleo rosso e della *substantia nigra* si estendono in questa area.

I principali tratti subtalamici sono: le porzioni superiori dei lemnischi mediale, spinale e trigeminale e il tratto solitario-talamico, i quali raggiungono tutti le rispettive terminazioni nei nuclei talamici; il tratto dentatotalamico dal peduncolo cerebellare superiore controlaterale accompagnato dalle fibre rubrotalamiche omolaterali; il fascicolo retroflusso; il fascicolo reticolare; il fascicolo subtalamico; l'ansa lenticolare; i fascicoli del campo prepuberale (campo H di Forel); la continuazione del fascicolo lenticolare (nel campo H₂ di Forel); e il fascicolo talamico (campo H₁ di Forel).

Il nucleo subtalamico è strutturalmente e funzionalmente correlato ai nuclei della base e pertanto è discusso insieme a questi a pagina 343.

NUCLEO SUBTALAMICO

Il nucleo subtalamico è strutturalmente e funzionalmente correlato ai nuclei della base e pertanto è discusso insieme a questi a pagina 343.

ZONA INCERTA E CAMPI DI FOREL

La zona incerta è un aggregato di piccole cellule situato tra la porzione ventrale della lamina midollare esterna del talamo e il peduncolo cerebrale. È collegata con il nucleo reticolare dorsolateralmente. In posizione più mediale si trova un gruppo sparso di cellule avvolto da una matrice di fibre noto come campo H di Forel (si veda Fig. 18.11). Il campo H₁ di Forel è costituito dal fascicolo talamico, situato dorsalmente alla zona incerta. Il campo H₂ di Forel contiene il fascicolo lenticolare e si trova ventralmente, tra la zona incerta e il nucleo subtalamico (si vedano Figg. 18.6 e 18.12).

La zona incerta riceve fibre dalla corteccia sensorimotoria, dal nucleo pregenicolato, dai nuclei cerebellari profondi, dal complesso nucleare trigeminale e dal midollo spinale. Essa proietta al midollo spinale e alla regione pretettale. Le sue funzioni rimangono sconosciute.

I neuroni del campo H di Forel ricevono afferenze dal midollo spinale, dalla formazione reticolare del tronco encefalico e, probabilmente, dal pallido interno. Essi possono proiettare al midollo spinale. Come per la zona incerta, le loro funzioni sono sconosciute.

Oltre alle porzioni terminali dei tratti lemniscali, dentatotalamico e rubrotalamico, il subtalamo contiene imponenti tratti di fibre derivanti dal globo pallido. Il fascicolo lenticolare rappresenta la componente dorsale delle fibre pallidofugali che attraversano la capsula interna. Esso decorre medialmente vicino al versante mediale della capsula, parzialmente frammisto alla zona dorsale del nucleo subtalamico e alla parte ventrale della zona incerta, dove attraversa il campo H₂ di Forel. In prossimità del margine mediale della zona incerta, il fascicolo si mescola con le fibre dell'ansa lenticolare, con elementi sparsi del nucleo prerubrale e con le fibre dentatotalamiche e rubrotalamiche. Tale fusione tra diverse vie e i rispettivi gruppi cellulari viene denominata in maniera diversa campo prerubrale, tegmentale o campo H di Forel.

L'ansa lenticolare ha un'origine complessa da entrambe le porzioni del globo pallido e probabilmente da altre strutture adiacenti. Essa si incurva medialmente intorno al margine ventrale della capsula interna, e si continua dorsomedialmente fino a fondersi con altre fibre del campo prerubrale. Alcune fibre del fascicolo lenticolare e dell'ansa lenticolare formano sinapsi nel nucleo subtalamico, nel campo prerubrale e nella zona incerta. Le rimanenti fibre continuano lateralmente, insieme ad altri fascicoli, portandosi nei nuclei talamici, soprattutto nei nuclei ventrale anteriore, ventrale laterale e centromediano.

Il fascicolo talamico si estende dal campo prerubrale e il suo territorio è definito campo H₁ di Forel. È situato dorsalmente alla zona incerta, attraversandola in parte, ed è connesso dorsalmente ai nuclei talamici ventrali. Esso contiene una serie di continuazioni del fascicolo lenticolare e dell'ansa lenticolare, e delle fibre dentatotalamiche, rubrotalamiche e talamostriate.

Il fascicolo subtalamico connette il nucleo subtalamico con il globo pallido. Contiene un abbondante assortimento di fibre bidirezionali che attraversano la capsula interna, intrecciandosi con essa ad angolo retto.

EPITALAMO

L'epitalamo è costituito dai nuclei paraventricolari anteriore e posteriore, dai nuclei abenulari mediale e laterale, dalla stria midollare, dalla commessura posteriore e dal corpo pineale.

NUCLEI ABENULARI E STRIA MIDOLLARE DEL TALAMO

I nuclei abenulari sono situati posteriormente al livello della superficie dorsomediale del talamo, appena in profondità all'ependima del terzo ventricolo, con la stria midollare del talamo posta al di sopra e lateral-

mente. Il nucleo abenulare mediale è una massa di neuroni colinergici densamente raggruppati e che assumono un'intensa colorazione istochimica, mentre il nucleo laterale è più disperso e si colora più debolmente. Il fascicolo retroflesso (tratto abenulointerpeduncolare) emerge dal margine ventrale dei nuclei e decorre ventralmente, costeggia la zona inferiore del nucleo talamico mediodorsale e attraversa la regione superomediale del nucleo rosso per raggiungere il nucleo interpeduncolare. Il complesso nucleare abenulare è delimitato lateralmente da una lamina fibrosa che penetra nel fascicolo retroflesso. Posteriormente, i nuclei dei due lati e le lamine midollari interne sono connessi attraverso la linea mediana da una commessura abenulare. La tela corioidea del terzo ventricolo origina solitamente dall'ependima a livello dell'angolo superolaterale del nucleo abenulare mediale.

Le fibre afferenti dirette ai nuclei abenulari decorrono nella stria midollare dalla corteccia prepiriforme bilateralmente, dal nucleo basale (di Meynert) e dall'ipotalamo. Le afferenze dal pallido interno risalgono attraverso il talamo e possono essere collaterali degli assoni pallido-talamici. Ulteriori input derivano dalla *pars compacta* della *substantia nigra*, dai nuclei del rafe mesencefalico e dal nucleo tegmentale dorsolaterale. Le vie afferenti terminano prevalentemente nel nucleo abenulare laterale. Le uniche fibre afferenti identificate dirette al nucleo abenulare mediale derivano dal nucleo settofimbriale.

Il nucleo abenulare mediale emette fibre efferenti destinate al nucleo interpeduncolare del mesencefalo. Il nucleo abenulare laterale manda fibre ai nuclei del rafe e all'adiacente formazione reticolare del mesencefalo, alla *pars compacta* della *substantia nigra* e all'area tegmentale ventrale, all'ipotalamo e al prosencefalo basale.

Il principale efflusso abenulare raggiunge il nucleo interpeduncolare, il nucleo talamico mediodorsale, il tetto mesencefalico e la formazione reticolare, la componente più ampia che costituisce il fascicolo retroflesso diretto al nucleo interpeduncolare. Quest'ultimo trasmette informazioni alla formazione reticolare mesencefalica, dalla quale i tratti tettegmentospinali e i fascicoli longitudinali dorsali si connettono con i neuroni pregangliari autonomi che controllano la salivazione, l'attività secretoria e la motilità gastrica e intestinale, e i nuclei motori preposti alla masticazione e alla deglutizione.

La stria midollare attraversa la superficie talamica superomediale, decorre a fianco del trigono abenulare medialmente a esso e manda numerose fibre nell'abenula omolaterale. Altre fibre attraversano la lamina pineale anteriore e decussano formando la commessura abenulare, per raggiungere l'abenula controlaterale. Alcune fibre sono effettivamente commessurali e interconnettono i complessi amigdaloidi e le cortecce ippocampali. Queste sono accompagnate da fibre tettoabenulari con le quali si intrecciano. Le fibre contenenti serotonina derivanti dal fascio serotoninergico ascendente del tegmento ventrale, che si uniscono al fascicolo retroflesso per raggiungere i nuclei, possono controllare neuroni del tratto abenulopineale, e pertanto influenzano l'innervazione dei pinealociti. Analogamente, anche le afferenze nucleari abenulari derivanti dal fascio noradrenergico ascendente del tegmento dorsale possono influenzare i pinealociti.

Le funzioni fisiologiche dei nuclei abenulari sono poco note. È stato ipotizzato che essi possano essere coinvolti nel controllo dei meccanismi del sonno. Sebbene l'abenula umana sia relativamente piccola, essa rappresenta un centro di integrazione di diverse vie afferenti olfattive, viscerali e somatiche. Lesioni a carico di questa regione del diencefalo mediale suggeriscono che essa sia coinvolta nella regolazione di funzioni viscerali e neuroendocrine. Un'ablazione dell'abenula provoca profondi cambiamenti nel metabolismo e nella regolazione endocrina e termica.

COMMESSURA POSTERIORE

La commessura posteriore, la cui costituzione nell'uomo rimane sconosciuta, è un piccolo fascicolo che decussa nella lamina pineale inferiore. Ad essa sono associati numerosi piccoli nuclei. Tra questi vi sono i nuclei interstiziali della commessura posteriore, il nucleo di Darkschewitsch nella sostanza grigia periacqueduttale, il nucleo interstiziale di Cajal vicino all'estremità superiore del complesso oculomotore, strettamente connesso con il fascicolo longitudinale mediale. Le fibre emesse da tutti questi nuclei e il fascicolo si incrociano nella commessura posteriore. Essa contiene anche fibre provenienti dai nuclei talamici e pretettali e dai collicoli superiori, oltre a fibre che connettono i nuclei tettali e abenulari. Le destinazioni e le funzioni di molte di queste fibre rimangono sconosciute.

GHIANDOLA PINEALE

La ghiandola pineale, o epifisi cerebrale (si veda Fig. 10.9), è un piccolo organo grigio-rossastro accolto in una depressione presente tra i collicoli superiori. Si trova inferiormente allo splenio del corpo calloso, dal quale è separata per mezzo della tela corioidea del terzo ventricolo e delle vene cerebrali in essa contenute. È avvolta dallo strato inferiore della tela, che si riflette dalla ghiandola verso il tetto. La ghiandola pineale è lunga circa 8 mm. La sua base, diretta anteriormente, è adesa mediante un peduncolo che si divide in una lamina inferiore e una superiore, separate dal recesso pineale del terzo ventricolo e contenenti rispettivamente le commessure posteriore e abenulare. Fibre commessurali aberranti possono invadere la ghiandola ma senza terminare in prossimità delle cellule parenchimali.

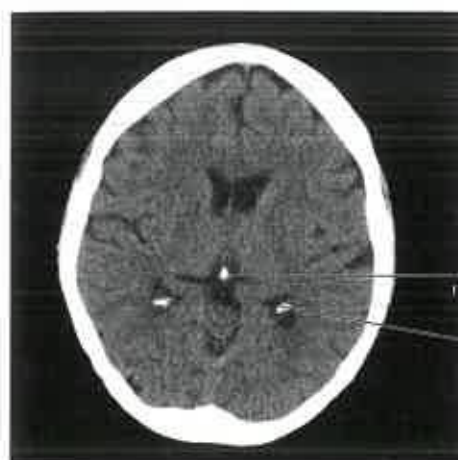
Dalla pia madre circostante diversi setti si approfondano nella ghiandola pineale. Essi suddividono la ghiandola in più lobuli e contengono vasi sanguigni e sottili assoni simpatici amielinici. La ghiandola presenta una ricca vascolarizzazione. Le arterie pineali sono rami delle arterie corioidee posteriori mediali che, a loro volta, sono ramificazioni dell'arteria cerebrale posteriore. All'interno della ghiandola, i rami arteriosi alimentano capillari fenestrati le cui cellule endoteliali poggiano su una lamina basale sottile e talvolta incompleta. I capillari drenano in diverse vene pineali che si aprono nelle vene cerebrali interne e/o nella grande vena cerebrale.

Diversi assoni simpatici pregangliari con attività adrenergica (derivanti da neuroni del ganglio cervicale superiore) entrano nel versante dorsolaterale della ghiandola dalla regione del tentorio del cervelletto come *nervus conarii*, che può essere singolo o doppio. Il nervo è situato in profondità all'endotelio della parete del seno retto ed è associato ai vasi sanguigni e alle cellule parenchimali presenti all'interno della ghiandola.

La ghiandola pineale contiene cordoni e gruppi di pinealociti, associati con le cellule neurogliali di tipo astrocitico. Le cellule neurogliali rappresentano la principale componente cellulare del peduncolo pineale. I pinealociti sono neuroni altamente modificati. Essi contengono diversi nastri sinaptici, distribuiti in maniera casuale tra le cellule adiacenti, e sono connessi tra loro da *gap junction*. Da ciascun corpo cellulare si dipartono due o più processi che terminano in espansioni bulbosose in prossimità dei capillari o, meno frequentemente, sulle cellule ependimali del recesso pineale. Queste terminazioni espansive contengono reticolo endoplasmatico rugoso, mitocondri e vescicole dense ricche di melatonina. La melatonina e il suo precursore 5-HT (serotonina) sono sintetizzati a partire dal triptofano nei pinealociti, e vengono secreti nella rete di capillari fenestrati che circonda le cellule.

La ghiandola pineale è un organo endocrino di grande importanza regolatoria (Macchi e Bruce 2004). Essa modula l'attività dell'adenipofisi, della neuroipofisi, del pancreas endocrino, delle paratiroidi, della corticale e midollare del surrene e delle gonadi. I suoi effetti sono prevalentemente inibitori. L'indolamina e gli ormoni polipeptidici secreti dai pinealociti riducono probabilmente la sintesi e il rilascio di ormoni dalla *pars anterior*, agendo direttamente sulle sue cellule secernenti oppure indirettamente tramite l'inibizione della produzione dei fattori di rilascio ipotalamici. Le secrezioni pineali possono raggiungere le loro cellule bersaglio attraverso il liquor cefalorachidiano o il flusso ematico. Alcune indolamine pineali, tra cui melatonina ed enzimi necessari alla loro biosintesi (ad es. 5-HT, N-acetiltransferasi), mostrano una concentrazione che segue i ritmi circadiani: il loro livello aumenta durante la notte e diminuisce durante il giorno, quando la secrezione è probabilmente inibita dall'attività simpatica. Si pensa che il comportamento ciclico della ghiandola pineale sia governato dalla ritmicità intrinseca di un oscillatore circadiano endogeno nel nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo (si veda sopra).

A partire dalla seconda decade di vita, i depositi calcarei si accumulano nella matrice extracellulare pineale, dove si depositano in maniera concentrica formando in *corpora arenacea*, o "sabbia cerebrale" (Fig. 15.12). Le calcificazioni della ghiandola pineale e del plesso corioideo rappresentano i siti più frequenti di calcificazioni intracraniche scoperte in maniera casuale analizzando le immagini di tomografia computerizzata della testa; la calcificazione può fornire indicazioni utili per individuare lesioni espansive nel caso in cui la ghiandola si sia significativamente spostata dalla linea mediana.



Calcificazione pineale

Plesso corioideo calcificato
all'interno (in posizione laterale)
del corno temporale
del ventricolo sinistro

Fig. 15.12 Immagine TC assiale che mostra la calcificazione della ghiandola pineale e del plesso corioideo.

Bibliografia

Benabid AL, Pollak P, Gervason C et al 1991 Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 337:403-5.
The first description of deep brain stimulation of the ventral intermediate (Vim) nucleus of the thalamus for tremor reduction.

Hodaie M, Wennberg RA, Dostrovsky JO et al 2002 Chronic anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy. *Epilepsia* 43:603-8.

A description of the use of deep brain stimulation for seizure reduction in intractable epilepsy.

Jones EG 1985 *The Thalamus*. New York: Plenum, pp. 403-11.

A description of the nomenclature and connections of thalamic nuclei.

Lozano AM, Lipsman N 2013 Probing and regulating dysfunctional circuits using deep brain stimulation. *Neuron* 77:406-24.

A review of recent advances in the field of deep brain stimulation.

Macchi G, Jones EG 1997 Toward an agreement on terminology of nuclear and subnuclear divisions of the motor thalamus. *J Neurosurg* 86:670-85.

A comparison of the different nomenclatures for motor thalamic nuclei in humans and monkeys and a proposal for a common terminology.

Macchi MM, Bruce JN 2004 Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol* 25:177-95.

A review of the neuroanatomy and physiology of the pineal gland, including its rhythmic output functions, particularly the regulation of melatonin synthesis.

Nieuwenhuys R 1985 *Chemoarchitecture of the Brain*. Berlin: Springer.

A description of the connections and neurochemistry of the hypothalamus.

Page RB 1982 Pituitary blood flow. *Am J Physiol* 243:E427-42.

A detailed description of the pituitary portal system.

Sam S, Frohman LA 2008 Normal physiology of hypothalamic pituitary regulation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 37:1-22, vii.

A description of the normal physiology of the hypothalamic-pituitary axis.

Tasker RR, Doorly T, Yamashiro K 1988 Thalamotomy in generalized dystonia. *Adv Neurol* 50:615-31.

A description of the effect of thalamotomy on different aspects of dystonia.

Il termine "gangli della base" viene utilizzato per identificare un numero di masse nucleari sottocorticali (pertanto indicate in seguito come nuclei della base) situate nella porzione inferiore dell'emisfero cerebrale, in stretto rapporto con la capsula interna (Fig. 16.1; si veda Fig. 17.27). La definizione tradizionale, con valenza prettamente clinica, di nuclei della base comprendeva il corpo striato, il claustrò e il complesso amigdaloidale. Attualmente il termine è stato ristretto al corpo striato e, secondo alcune autorità, ad altri nuclei del diencefalo e del proencefalo (soprattutto il nucleo subtalamico, la *substantia nigra* e il nucleo peduncolopontino) che complessivamente formano un complesso funzionale coinvolto nel controllo del movimento e negli aspetti emotivi del comportamento (Jankovic 2012). La funzione del claustrò è sconosciuta; l'amigdala è più strettamente correlata al sistema limbico e pertanto è descritta in quel contesto.

Disturbi che coinvolgono i nuclei della base sono caratterizzati soprattutto da anomalie nel movimento, nel tono muscolare e nella postura. Esiste un ampio spettro di manifestazioni cliniche che vanno dall'insufficienza di movimento e ipertonìa a un estremo (tipico della malattia di Parkinson) movimenti anomali involontari (discinesie)

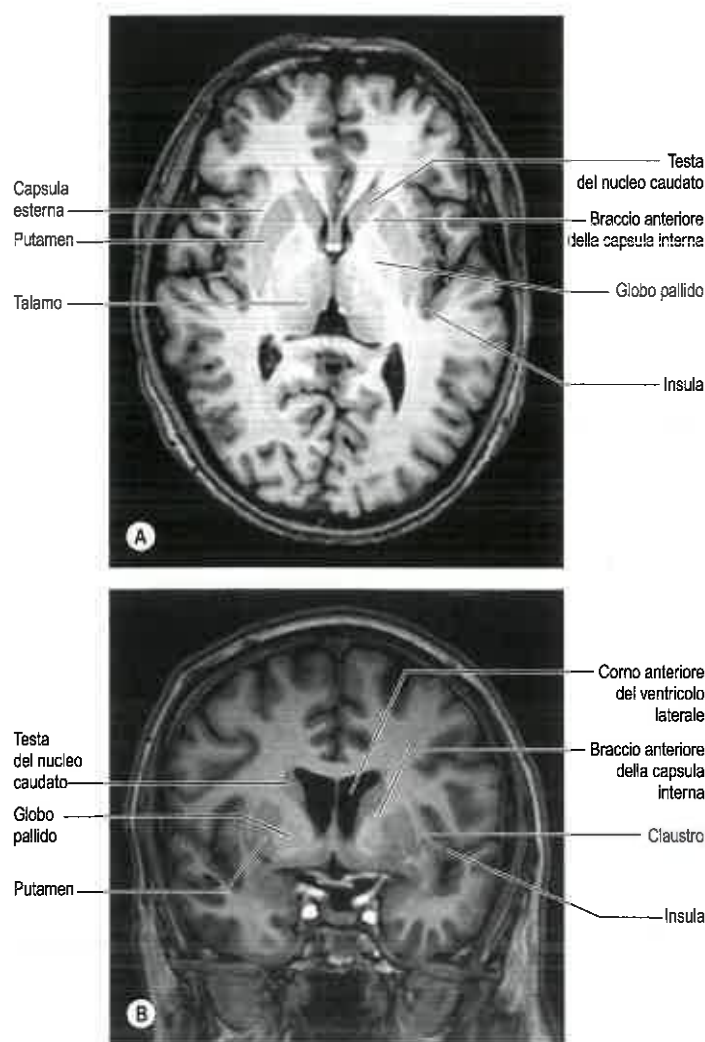


Fig. 16.1 Immagini RM assiale (A) e coronale (B) dell'encefalo: sono evidenti i nuclei della base, il talamo e la capsula interna. (Per gentile concessione di Alan Jackson.)

all'altro estremo. I meccanismi fisiopatologici sottostanti che mediano tali disturbi sono stati ampiamente studiati negli ultimi anni e la loro comprensione è risultata più esaustiva di qualsiasi altra tipologia di disfunzione neurologica complessa (Penney e Young 1986, Jankovic 2012). Ciò ha portato all'introduzione di strategie terapeutiche innovative e razionali nel trattamento sia medico sia chirurgico dei disturbi del movimento.

CORPO STRIATO

Il corpo striato comprende il nucleo caudato, il *putamen* e il globo pallido (Fig. 16.2). A causa della loro stretta vicinanza, il *putamen* e il globo pallido venivano inizialmente considerati come un'unica entità, il complesso o nucleo lentiforme (lenticolare). Tuttavia, sebbene il termine sia stato mantenuto nella terminologia dell'anatomia macroscopica e nei nomi di alcuni composti (ad esempio sottolenticolare, retrolenticolare), il *putamen* e il globo pallido mostrano connessioni alquanto differenti. Piuttosto, attualmente è noto che il *putamen* e il nucleo caudato condividono una chemocitoarchitettura comune e diverse connessioni, e vengono congiuntamente indicati come neostriato, o semplicemente striato.

Lo striato è considerato la principale struttura "di input" dei nuclei della base, in quanto riceve la maggior parte delle fibre afferenti da altre regioni del neurasse. Le sue principali connessioni efferenti sono destinate al globo pallido e alla *pars reticularis* della *substantia nigra*. Il globo pallido e, più in particolare, il suo segmento mediale, assieme alla *pars reticularis* della *substantia nigra*, è considerato la principale struttura di output in quanto rappresenta la fonte delle proiezioni di fibre efferenti dei nuclei della base, dirette soprattutto al talamo.

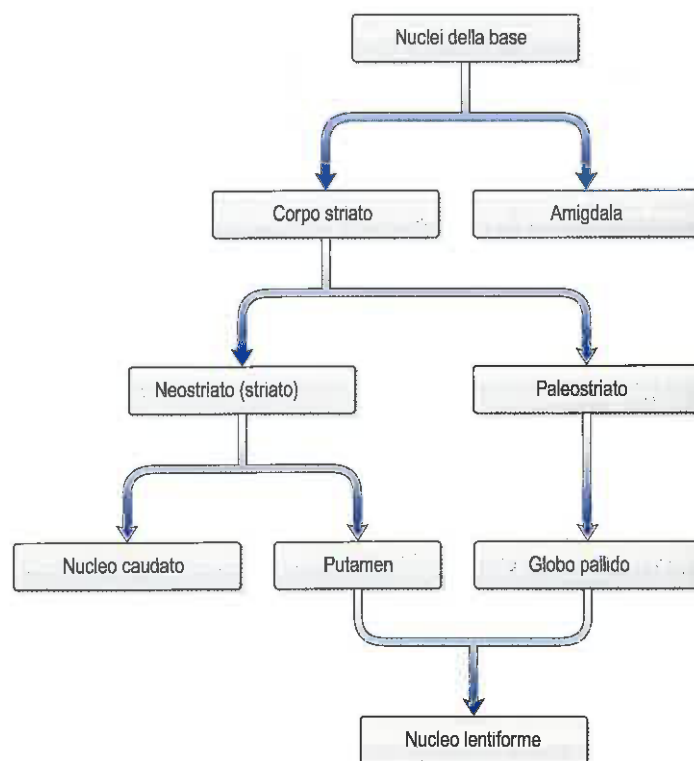


Fig. 16.2 Terminologia e rapporti delle strutture che formano i nuclei della base.

COMPLESSO LENTIFORME

Il complesso lentiforme (si vedano Figg. 16.1 e 16.7; Fig. 16.3) si trova in profondità alla corteccia insulare, con la quale coincide grossolanamente, sebbene siano separati da un sottile strato di sostanza bianca e dal claustrum. Quest'ultima suddivide la sostanza bianca sottocorticale dell'insula creando le capsule estrema ed esterna; la capsula esterna separa il claustrum dal *putamen*. La capsula interna separa il complesso lentiforme dal nucleo caudato.

Il complesso lentiforme è costituito dal *putamen* situato lateralmente e dal globo pallido spostato più medialmente (*pallidum*), separati da una sottile lamina di fibre, la lamina midollare esterna. Il globo pallido è suddiviso in due segmenti, un segmento laterale (esterno) e uno mediale (interno), separati da una lamina midollare interna. I due segmenti mostrano connessioni afferenti ed efferenti distinte. Inferiormente, appena dietro il fondo del corpo striato, il complesso lentiforme è solcato dalla commessura anteriore, che connette le porzioni inferiori dei lobi temporali e la corteccia olfattiva anteriore dei due lati (si veda Fig. 16.6). La regione situata al di sopra della commessura è indicata come pallido dorsale, mentre quella posta al di sotto rappresenta il pallido ventrale.

STRIATO

Lo striato è costituito dal nucleo caudato, dal *putamen* e dallo striato ventrale, tutte formazioni ricche di cellule e ben vascolarizzate. La maggior parte del nucleo caudato e del *putamen* viene spesso identificata come striato dorsale. Una più piccola porzione inferomediale dello striato rostrale viene identificata come striato ventrale e comprende il nucleo *accumbens*. Il nucleo caudato e il *putamen* sono attraversati da numerosi piccoli fasci di assoni di piccolo calibro ricoperti da una sottile guaina mielinica o amielinici, i quali rappresentano essenzialmente fibre afferenti ed efferenti striate. Essi si irradiano nel tessuto striato come se convergessero sul globo pallido o si irradiassero da esso. I fasci sono talvolta definiti con il termine arcaico "matite di Wilson" e sono responsabili dell'aspetto a strie del corpo striato.

NUCLEO CAUDATO

Il nucleo caudato è una massa ricurva a forma di girino. Presenta un'ampia testa anteriore che si restringe in un corpo e in una coda che si incurva verso il basso (Fig. 16.4). La testa è ricoperta da enditema e si trova nel pavimento e nella parete laterale del corno anteriore del

ventricolo laterale, davanti al foro interventricolare. Il corpo affusolato si trova nel pavimento del corpo del ventricolo, e la stretta coda segue la curvatura del corno inferiore, situandosi pertanto nel tetto ventricolare, nel lobo temporale. Medialmente, la parte più estesa del nucleo caudato è adiacente al talamo, lungo una giunzione caratterizzata da una fessura, il solco terminale. Il solco accoglie la stria terminale, situata in profondità all'ependima (Fig. 16.5).

Il solco terminale è particolarmente evidente anterosuperiormente (a causa delle notevoli dimensioni della testa e del corpo del nucleo caudato rispetto alla coda), dove la stria terminale si accompagna alla vena talamostrata.

Il corpo calloso è situato sopra la testa e il corpo del nucleo caudato. I due sono separati lateralmente dal fascicolo fronto-occipitale, e medialmente dal fascicolo sottocalloso, che ricopre il nucleo (si veda Fig. 16.5; Fig. 16.6). Il nucleo caudato è ampiamente separato dal complesso lentiforme per mezzo del braccio anteriore della capsula interna (si vedano Figg. 16.1 e 16.6; Fig. 16.7). Tuttavia, la parte inferiore della testa del nucleo caudato diventa continua con la parte più inferiore del *putamen*, immediatamente al di sopra della sostanza perforata anteriore; tale regione giunzionale è talvolta nota come fondo del corpo striato (si veda Fig. 16.6). Diversi ponti cellulari variabili connettono il *putamen* con il nucleo caudato per la maggior parte della sua lunghezza. Questi sono più abbondanti anteriormente, nella regione del fondo del corpo striato e nella testa e nel corpo del nucleo caudato, dove penetrano nel braccio anteriore della capsula interna (si veda Fig. 16.7). Nel lobo temporale, la parte anteriore della coda del nucleo caudato diventa continua con la parte posteroinferiore del *putamen*.

STRIATO VENTRALE

Lo striato ventrale è costituito dal nucleo *accumbens* e dal tubercolo olfattivo. Davanti alla commessura anteriore, gran parte della materia grigia della sostanza perforata anteriore, e soprattutto il tubercolo olfattivo, è indistinguibile dal fondo del corpo striato, con il quale è continua, in termini di composizione cellulare, istochimica e interconnessioni. Il nucleo caudato si continua medialmente con il nucleo *accumbens* (si veda Fig. 16.6), che è adiacente ai nuclei del setto, e accanto all'area paraolfattiva, alla benderella diagonale di Broca e al fornice.

Il nucleo *accumbens* riceve un'innervazione dopaminergica dall'area tegmentale ventrale del mesencefalo (gruppo cellulare A10). Si ritiene che esso rappresenti il substrato neurale degli effetti gratificanti di diverse classi di droghe da abuso e, pertanto, è una delle principali strutture responsabili del potere assuefacente di queste sostanze. L'osservazione sperimentale che gli effetti di attivazione locomotoria dovuti a sostanze stimolanti psicomotorie, come anfetamina e cocaina (le quali

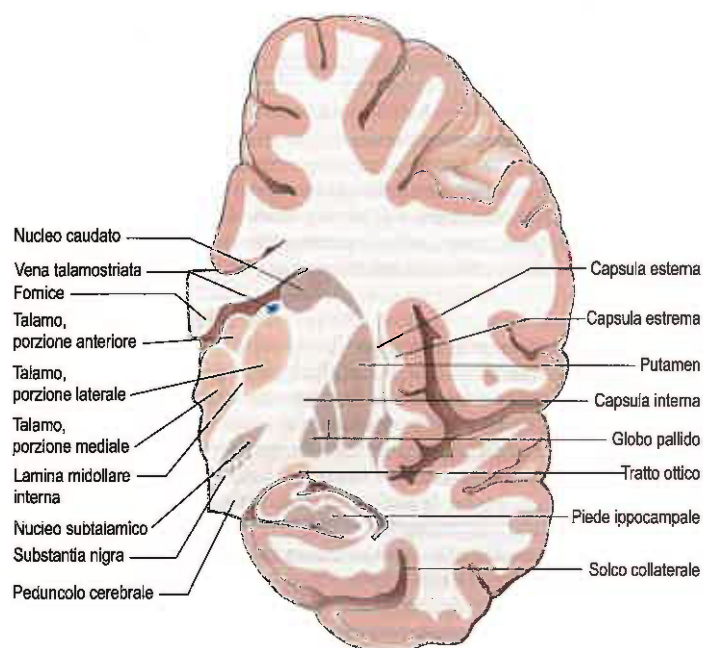


Fig. 16.3 Versante anteriore di una sezione coronale dell'emisfero cerebrale sinistro.

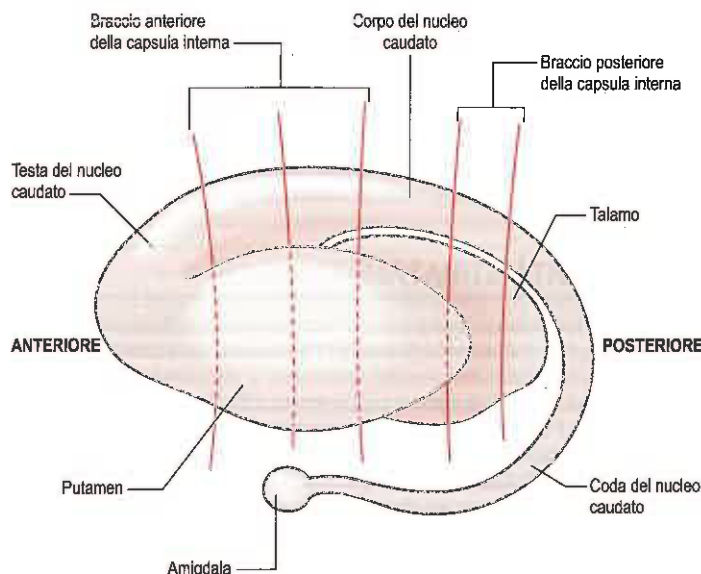


Fig. 16.4 Emisfero cerebrale sinistro con all'interno il corpo striato. (Per gentile concessione di Crossman AR, Neary D 2010 Neuroanatomy, 4th edn. Edinburgo: Churchill Livingstone.)

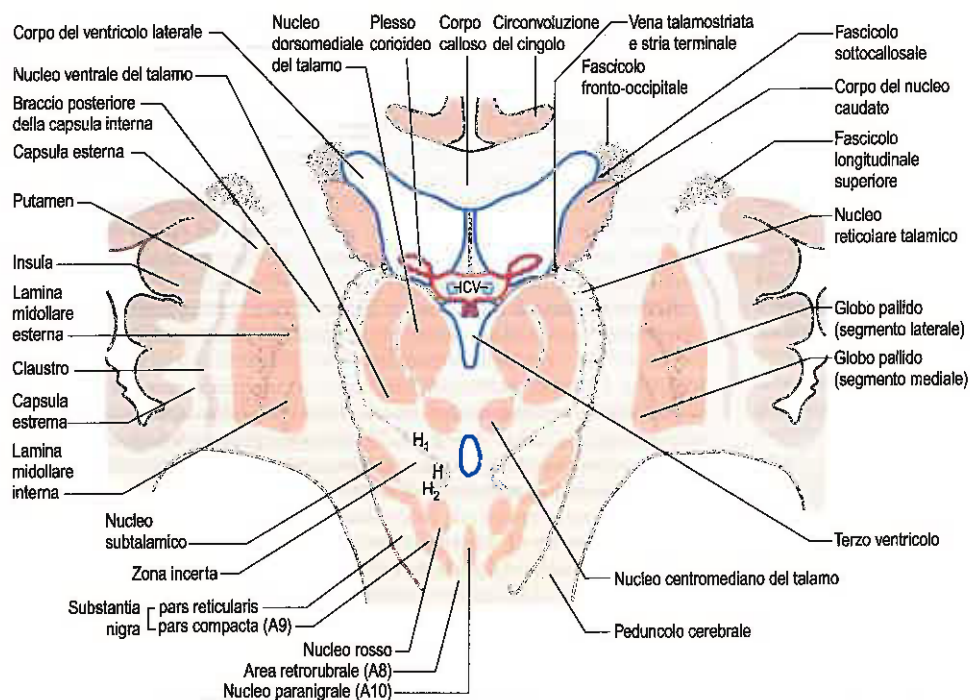


Fig. 16.5 Sezione obliqua del diencefalo e dei nuclei della base. Abbreviazioni: ICV, vene cerebrali interne; H, H1 e H2, campi subtalamici di Forel.

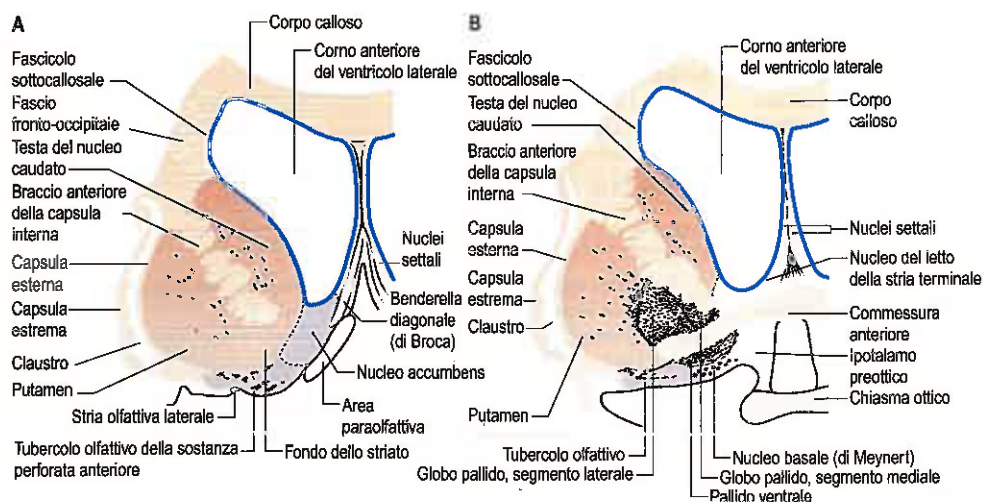


Fig. 16.6 Sezioni coronali del corpo striato e della sostanza perforata anteriore. (A) è anteriore a (B).

agiscono a livello presinaptico sui neuroni dopaminergici intensificando il rilascio di dopamina o inibendo il suo riassorbimento, rispettivamente), dipendono dalla trasmissione di dopamina nel nucleo accumbens, ha indotto a ipotizzare che le proprietà rinforzanti o ricompensanti di queste droghe siano mediate dal sistema dopaminergico mesolimbico.

CONNETTIVITÀ STRIALE

I neuroni dello striato sia dorsale sia ventrale sono cellule multipolari di dimensioni prevalentemente medie. Presentano un soma arrotondato, triangolare o fusiforme e sono frammiste a un numero inferiore di cellule multipolari più grandi. Il rapporto tra cellule medie e grandi è di almeno 20:1. I neuroni più grandi presentano estesi alberi dendritici sferici od ovoidali larghi fino a 60 μm . Anche i neuroni di dimensioni intermedie sono dotati di alberi dendritici sferici, larghi circa 20 μm , che ricevono le terminazioni sinaptiche di diverse fibre afferenti striate. I dendriti di entrambi i citotipi possono essere spinosi o non spinosi. Il neurone più comune (circa il 75% del totale) è una cellula di medie dimensioni con dendriti spinosi (i cosiddetti neuroni spinosi medi). Queste cellule utilizzano l'acido γ -aminobutirrico (GABA) come neurotrasmettitore ed esprimono anche i geni che codificano per l'encefalina o la sostanza P/dinorfina, a seconda delle diverse connessioni effe-

renti coinvolte. I neuroni encefalinergici esprimono i recettori D2 per la dopamina. I neuroni che sintetizzano la sostanza P/dinorfina esprimono i recettori D1. Questi neuroni rappresentano la principale, e forse unica, fonte delle efferenze dello striato dirette al pallido e alla *pars reticularis* della *substantia nigra*. Gli altri neuroni dello striato, di dimensioni medie, aspinosi, sono cellule intrinseche che contengono acetilcolinesterasi (AChE), colina acetiltransferasi (CAT) e somatostatina. I grandi neuroni con dendriti spinosi contengono AChE e CAT e la maggior parte di essi, forse tutti, sono cellule intrinseche. I neuroni grandi aspinosi sono tutti neuroni intrinseci.

Le sinapsi intrinseche sono probabilmente in gran parte asimmetriche (di tipo II), mentre quelle che derivano da fonti esterne sono simmetriche (di tipo I). Le afferenze aminergiche dalla *substantia nigra*, dal rafe e dal *locus coeruleus* terminano tutte formando assoni abbondantemente ramificati con espansioni e contenenti vescicole dense (che probabilmente rappresentano la riserva di trasmettitori amminici). Molte di queste espansioni non mostrano tipiche specializzazioni nella membrana sinaptica, e molte rilasciano neurotrasmettitori in maniera simile a quanto si osserva negli assoni simpatici postsinaptici periferici.

Le sostanze chimiche neuroattive, intrinseche o derivanti dalle fibre afferenti, non sono uniformemente distribuite nello striato. Ad esempio, le concentrazioni di 5-HT (5-idrossitriptamina, serotonina) e decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD) sono massime a livello caudale, mentre le quantità di sostanza P, acetilcolina (ACh) e dopamina sono mag-

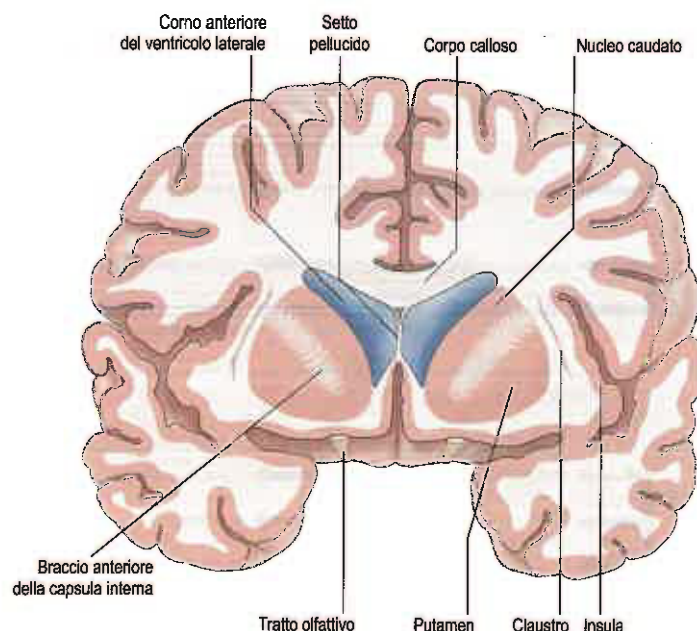


Fig. 16.7 Versante posteriore di una sezione coronale del corno anteriore dei ventricoli laterali.

giori a livello rostrale. È presente, tuttavia, un'organizzazione neurochimica a grana più fine secondo la quale lo striato è costituito da un mosaico di isole o striosomi (talvolta definiti placche), ciascuno largo 0,5-1,5 mm, raggruppati all'interno di una matrice basale. Gli striosomi contengono sostanza P ed encefalina. Durante lo sviluppo, le prime terminazioni dopaminergiche che originano dalla *substantia nigra* si trovano negli striosomi. Sebbene tale esclusività non persista dopo la nascita, gli striosomi nel nucleo caudato adulto contengono ancora una concentrazione maggiore di dopamina rispetto alla matrice. Quest'ultima contiene ACh e somatostatina, e rappresenta il target degli assoni talamostriati. Anche i recettori di almeno alcuni neurotrasmettitori sono distribuiti in maniera differenziale. Ad esempio, i recettori per gli oppiacei si trovano quasi esclusivamente negli striosomi, nei quali sono presenti anche gran parte dei recettori muscarinici. Inoltre, la distribuzione delle sostanze neuroattive all'interno degli striosomi non è uniforme. Negli esseri umani, il mosaico striosomi/matrice è più evidente nel nucleo caudato che nel *putamen*, quest'ultimo costituito prevalentemente da matrice.

Tutte le afferenze allo striato terminano con una distribuzione a mosaico. La dimensione di un raggruppamento di terminazioni è larga solitamente 100-200 μ m. Alcuni raggruppamenti di terminazioni afferenti non presentano le evidenti distribuzioni striosoma/matrice che si osservano negli assoni nigrostriati e talamostriati. In generale, le afferenze dalla neocorteccia terminano nella matrice striata e quelle dell'allocorteccia terminano negli striosomi. Tuttavia, tale distinzione non è assoluta; sebbene le afferenze dalla neocorteccia originino negli strati V e VI, quelle provenienti dalla porzione superficiale dello strato V terminano prevalentemente nella matrice striata, mentre quelle derivanti dagli strati più profondi della neocorteccia proiettano agli striosomi. Anche i corpi delle cellule striate che rappresentano una fonte di fibre efferenti formano raggruppamenti che, anche in questo caso, non sono connessi in maniera uniforme agli striosomi. Ad esempio, i corpi cellulari di alcuni assoni striatopallidali e striatonigrali sono raggruppati all'interno degli striosomi, mentre altri, sempre distribuiti in gruppi, sono situati esternamente a essi. I neuroni e i neuropili dello striato ventrale sono essenzialmente simili a quelli dello striato dorsale, ma l'organizzazione striosoma-matrice è meno ben definita e sembra essere costituita prevalentemente da striosomi.

Le principali connessioni dello striato sono riassunte nella **Figura 16.8**. Sebbene le connessioni delle divisioni dorsale e ventrale si sovrappongano, è possibile assumere in generale che lo striato dorsale sia connesso prevalentemente con aree motorie e associative della corteccia cerebrale, a differenza dello striato ventrale che sarebbe connesso con il sistema limbico e le cortecce orbitofrontale e temporale. Sia per lo striato dorsale sia per quello ventrale, il pallido e la *pars reticularis* della *substantia nigra* sono strutture efferenti essenziali. La disposizione

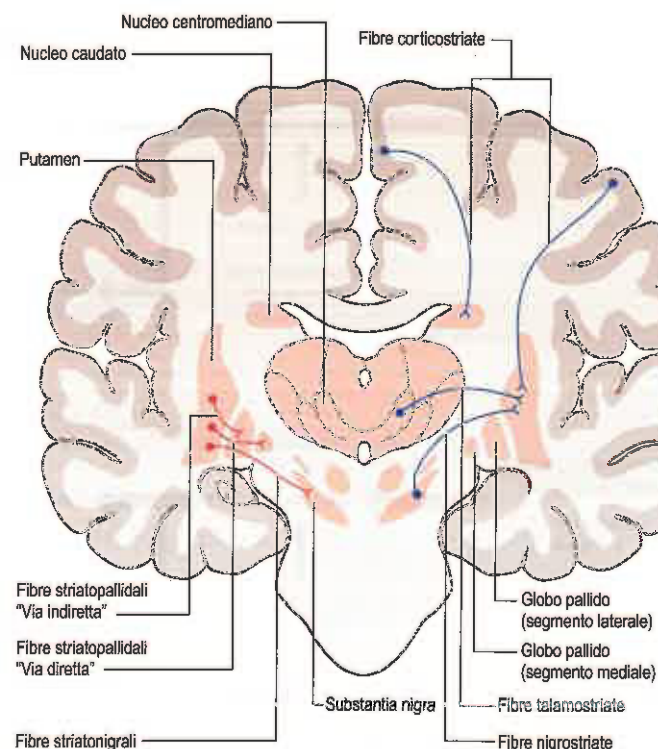


Fig. 16.8 Connessioni dello striato. Le principali proiezioni afferenti allo striato sono illustrate a destra, mentre le principali proiezioni efferenti dallo striato sono indicate a sinistra.

fondamentale è la stessa per entrambe le divisioni. La corteccia cerebrale proietta allo striato che, a sua volta, proietta al pallido e alla *pars reticularis* della *substantia nigra*. Le efferenze dal pallido e dalla *pars reticularis* della *substantia nigra* influenzano la corteccia cerebrale (l'area supplementare motoria o le cortecce prefrontale e cingolata attraverso il talamo) e il collicolo superiore (si veda oltre).

L'intera neocorteccia manda assoni glutamatergici allo striato ipsilaterale. Inizialmente, si pensava che questi assoni fossero collaterali delle fibre efferenti corticali dirette verso altre aree, ma attualmente si sa che derivano esclusivamente da piccole cellule piramidali presenti negli strati V e VI. È stato anche ipotizzato che alcune delle cellule di origine siano situate negli strati "associativi corticali" sopragranulari II e III. La proiezione è organizzata topograficamente. La maggior parte degli input diretti dalla corteccia cerebrale allo striato dorsale proviene dai lobi frontale e parietale, mentre quelli provenienti dalla corteccia occipitotemporale sono di entità relativamente minore. La corteccia associativa orbitofrontale proietta quindi alla porzione inferiore della testa del nucleo caudato, che è adiacente allo striato ventrale. La corteccia associativa frontale dorsolaterale e i campi oculari frontali proiettano al resto della testa del nucleo caudato, e gran parte del lobo parietale proietta al corpo del nucleo. Le cortecce somatosensitiva e motoria proiettano prevalentemente al *putamen*. Le loro terminazioni creano un pattern somatotopico, in cui le parti inferiore e superiore del corpo sono rappresentate, rispettivamente, lateralmente e medialmente. La corteccia motoria è unica anche per il fatto che invia assoni attraverso il corpo calloso al *putamen* controlaterale, dove questi terminano con la stessa distribuzione spaziale. Le cortecce occipitale e temporale proiettano alla coda del nucleo caudato e al *putamen* inferiore.

Lo striato riceve afferenze dai nuclei intralaminari e tali connessioni sono organizzate a livello spaziale in maniera più grossolana. Il nucleo centrale laterale, il quale riceve input dal cervelletto, proietta allo striato anteriore (soprattutto al nucleo caudato), mentre il nucleo centromediano, che riceve input sia dal cervelletto sia dal globo pallido interno (mediale), proietta al *putamen*.

Gli input aminergici diretti al nucleo caudato e al *putamen* derivano dalla *pars compacta* della *substantia nigra* (gruppo dopaminergico A9; si veda Fig. 13.17), dal nucleo retrorubrale (gruppo dopaminergico A8), dal nucleo del rafe dorsale (gruppo serotonergico B7) e dal *locus coeruleus* (gruppo noradrenergico A6). L'input nigrostriatale viene talvolta definito via dopaminergica "mesostriatale". Esso raggiunge lo striato

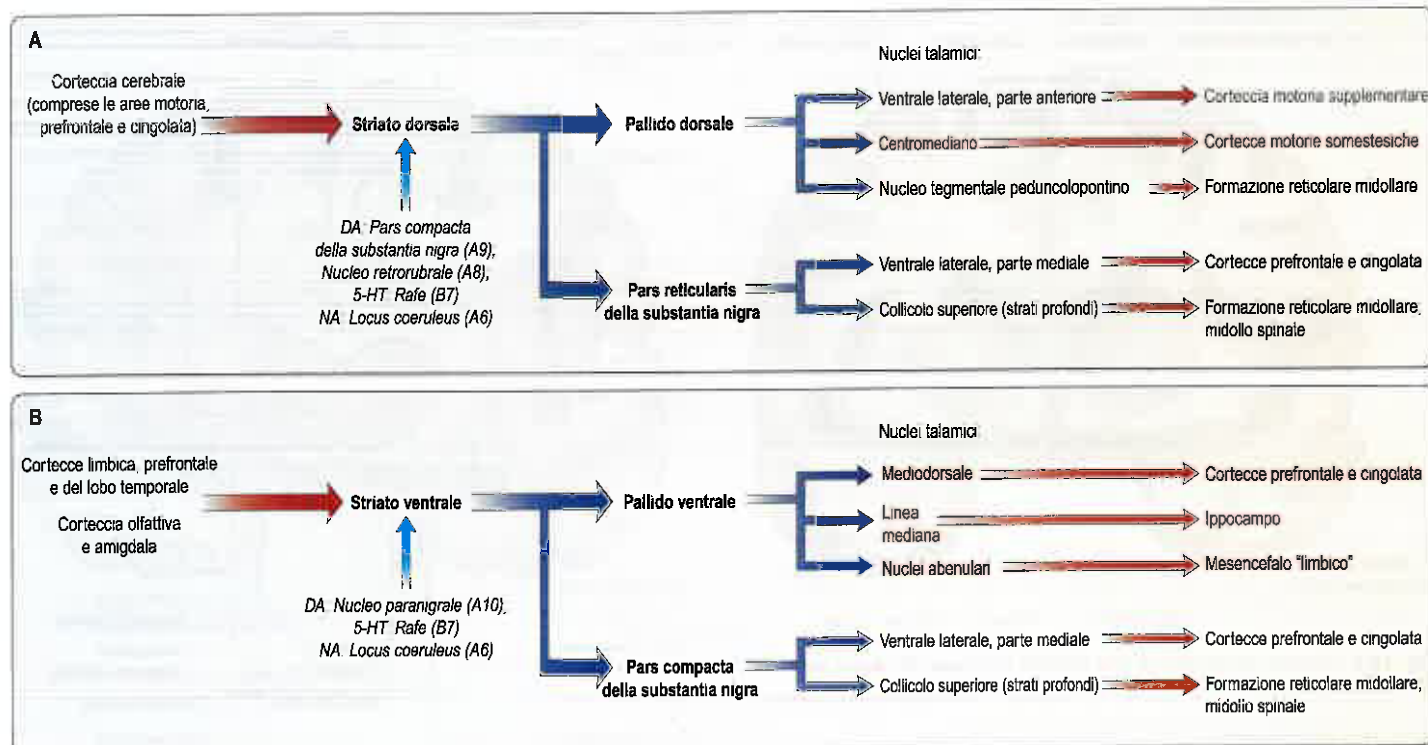


Fig. 16.9 Principali connessioni di output dei nuclei della base derivanti dalle divisioni dorsale (A) e ventrale (B) dello striato. In ciascun caso, le vie che si formano attraverso il pallido sono distinte da quelle che attraversano la *pars reticularis* della *substantia nigra*. Abbreviazioni: DA, dopamina; NA, noradrenalina (norepinefrina); 5-HT, 5-idrossitriptamina (serotonina).

attraversando i campi H di Forel nel subtalamo e passando nel fascio mediale del prosencefalo. Questi input aminergici sembrano modulare le risposte dello striato alle influenze afferenti corticali e talamiche.

Le efferenze dallo striato raggiungono entrambi i segmenti del globo pallido e la *pars reticularis* della *substantia nigra*, dove terminano mantenendo costante la loro organizzazione spaziale. Le fibre che terminano nel pallido esterno o interno originano in diverse cellule striate (si veda Fig. 16.8). Quelle che proiettano al pallido esterno derivano da neuroni che coesprimono GABA ed encefalina e danno origine alla cosiddetta "via indiretta". Tale termine si riferisce al fatto che questi neuroni striati influenzano l'attività dei neuroni di output dei nuclei della base nel pallido interno per intermediazione del nucleo subtalamico. Altri neuroni dello striato, i quali coesprimono GABA e sostanza P/dinorfina, proiettano direttamente al pallido interno e formano di conseguenza la cosiddetta "via diretta".

La proiezione striata alla *pars reticularis* della *substantia nigra* presenta anche componenti sia dirette sia indirette, attraverso il pallido esterno e il nucleo subtalamico (Figg. 16.9 e 16.10). Gli assoni della proiezione striatonigrale diretta costituiscono il sistema "a pettine" situato lateralmente e spazialmente del tutto distinto dalla via nigrostriatale dopaminergica ascendente. Le fibre striatonigrali terminano in maniera spazialmente ordinata nella *pars reticularis*.

Lo striato ventrale rappresenta il target principale delle fibre provenienti dalle corteccie limbiche, compresa l'allocorteccia, e da regioni limbiche associate (si veda Fig. 16.9). Pertanto, l'ippocampo (attraverso il fornice) e la corteccia orbitofrontale (attraverso la capsula interna) proiettano al nucleo *accumbens*, mentre le corteccie olfattiva, entorinale, cingolata anteriore e visiva temporale proiettano sia al nucleo *accumbens* sia al tubercolo olfattivo. Il tubercolo olfattivo riceve anche afferenze dall'amigdala. La contiguità delle aree corticali che proiettano allo striato ventrale e allo striato dorsale adiacente dimostra la natura imprecisa dei confini tra queste due divisioni. Tutte le regioni corticali sono adiacenti alle varie aree circostanti con le quali si sovrappongono e proiettano alle porzioni limitrofe dello striato dorsale così come a quelle dello striato ventrale. Il fondo dello striato e il nucleo caudato ventromediale sono adiacenti al tubercolo olfattivo e al nucleo *accumbens* (si veda Fig. 16.6) e ricevono connessioni dalla corteccia orbitofrontale e, in misura minore, dalle corteccie prefrontale laterale e cingolata anteriore (le quali proiettano anche alla testa contigua del nucleo caudato).

Tale continuità tra nucleo striato ventrale e dorsale, messa in evidenza dalla distribuzione delle proiezioni corticostriatali, è ulteriormente confermata considerando gli input aminergici diretti allo striato ventrale. Questi derivano dal rafe dorsale (gruppo serotoninergico B7), dal locus coeruleus (gruppo noradrenergico A6) e dall'area tegmentale ventrale (gruppo dopaminergico A10), oltre che dalla porzione più mediale della *pars compacta* della *substantia nigra* (A9) (si veda Fig. 13.17). Le proiezioni dopaminergiche costituiscono la cosiddetta via mesolimbica della dopamina, la quale proietta anche ai nuclei settali, all'ippocampo e all'amigdala, e alle corteccie prefrontale e cingolata attraverso il fascio mediale del prosencefalo. La continuità lateromediale dei gruppi cellulari A9 e 10 si riflette pertanto nelle relative posizioni delle rispettive fibre ascendenti nel subtalamo e nell'ipotalamo (campi H e fascio mediale del prosencefalo, rispettivamente), oltre che nella topografia lateromediale dello striato dorsale e ventrale (si veda Fig. 16.6), le cui fonti di afferenze corticali sono, a loro volta, contigue e sovrapposte.

Così come per lo striato dorsale, le efferenze emesse dallo striato ventrale proiettano al pallido (in questo caso, al pallido ventrale) e alla *pars reticularis* della *substantia nigra* (si vedano Figg. 16.9 e 16.10). Nell'ultimo caso, la connessione è sia diretta sia indiretta ed è mediata dal nucleo subtalamico. Le proiezioni emesse dalla *pars reticularis* sono le stesse descritte per il sistema dorsale, ma gli assoni derivanti dal pallido ventrale raggiungono il nucleo mediodorsale talamico (che proietta alla corteccia associativa cingolata e prefrontale) e i nuclei della linea mediana (i quali proiettano all'ippocampo). Gli assoni del pallido ventrale raggiungono anche il complesso abenulare del sistema limbico.

Le regioni cerebrali situate a valle dei nuclei della base, della *substantia nigra* e del nucleo subtalamico cui sembrano proiettare sia il sistema ventrale sia quello dorsale sono, di conseguenza, le corteccie associative e cingolata e il collicolo superiore profondo.

GLOBO PALLIDO

Il globo pallido (*pallidum*) è situato medialmente al *putamen* e lateralmente alla capsula interna. Esso è costituito da un segmento esterno (laterale) e uno interno (mediale) separati da una lamina midollare interna e che presentano connessioni sostanzialmente differenti. Entrambi i segmenti ricevono numerose fibre dallo striato e dal nucleo subta-

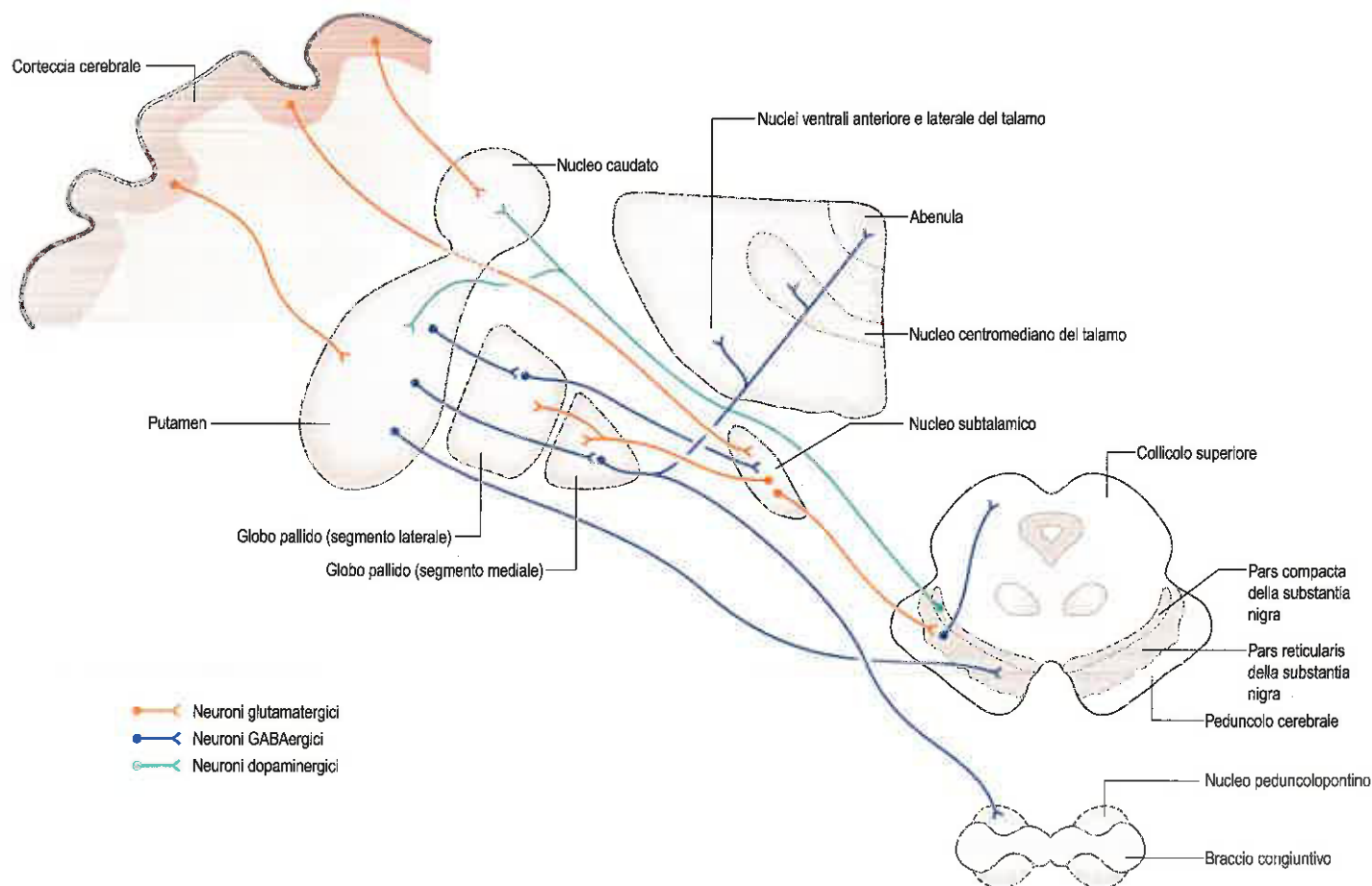


Fig. 16.10 Principali connessioni dei nuclei della base con il diencefalo e il tronco encefalico.

lamico. Il segmento esterno proietta al nucleo subtalamico come parte della "via indiretta". Il segmento interno è considerato omologo della *pars reticularis* della *substantia nigra*, con la quale condivide simili proprietà cellulari e connettive. Nell'insieme, le due strutture costituiscono dunque il principale output dei nuclei della base diretto verso altre regioni del neurasse, soprattutto al talamo e al collicolo superiore.

La densità cellulare del globo pallido è minore di un dodicesimo di quella dello striato. La morfologia della maggior parte delle cellule è identica nei due segmenti. Si tratta di grandi neuroni GABAergici multipolari estremamente simili a quelli che si trovano nella *pars reticularis* della *substantia nigra*. I campi dendritici sono discoidali, con piani disposti ad angolo retto rispetto agli assoni striatopallidali in entrata, ciascuno dei quali potrebbe, pertanto, porsi in contatto con numerosi dendriti pallidali *en passant*. Tale distribuzione, associata ai diametri dei campi dendritici (500 μm), suggerisce che all'interno del pallido è improbabile che ci sia una precisa organizzazione topografica.

Esistono due tipi principali di fibre striatopallidali, i quali proiettano al pallido esterno o interno. Le fibre che proiettano al segmento esterno costituiscono la parte iniziale della cosiddetta "via indiretta". Esse utilizzano GABA come trasmettitore principale e contengono anche encefalina. Gli assoni efferenti emessi da numerosi neuroni nel segmento esterno attraversano la capsula interna nel fascicolo subtalamico e si portano verso il nucleo subtalamico (Fig. 16.11).

Gli assoni striatopallidali destinati al pallido interno costituiscono la cosiddetta "via diretta". Come per la proiezione indiretta, queste fibre utilizzano GABA come neurotrasmettitore principale ma contengono anche sostanza P e dinorfina. Gli assoni efferenti emessi dal pallido interno proiettano attraverso l'ansa lenticolare e il fascicolo lenticolare (si veda Fig. 16.11). La prima decorre intorno al marginale anteriore della capsula interna, mentre la seconda penetra direttamente nella capsula. Dopo avere attraversato la capsula interna, entrambe le vie si uniscono nella regione subtalamica, dove seguono una traiettoria orizzontale a gomito, e si portano verso l'alto per entrare nel talamo formando il fascicolo talamico. Le fibre passano attorno alla zona incerta

e creano i cosiddetti campi "H" di Forel (si vedano Figg. 16.5 e 16.11). All'interno del talamo, le fibre pallidotamiche terminano nei nuclei ventrali anteriore e laterale e nel nucleo centromediano intralaminare. Questi, a loro volta, proiettano fibre eccitatorie (probabilmente glutamatergiche) dirette principalmente alla corteccia frontale, comprese le aree primaria e supplementare motoria. Il pallido interno proietta fibre dirette anche caudalmente al nucleo peduncolopontino, come descritto di seguito (si veda Fig. 16.10).

NUCLEO SUBTALAMICO

Il nucleo subtalamico è un nucleo a forma di lente biconvessa, situato nella regione subtalamica del diencefalo. Si trova medialmente alla capsula interna, in posizione appena rostrale rispetto al punto in cui quest'ultima si continua con il peduncolo cerebrale del mesencefalo (si vedano Figg. 16.3 e 16.5). All'interno del nucleo, piccoli interneuroni si mescolano a cellule multipolari più grandi i cui dendriti si estendono per circa un decimo del diametro del nucleo stesso. Dorsalmente, il nucleo è incapsulato da una serie di assoni, molti dei quali derivano dal fascicolo subtalamico; questi trasportano un'importante proiezione GABAergica dal segmento esterno del globo pallido come parte della via indiretta. Il nucleo riceve anche afferenze dalla corteccia cerebrale. Si tratta di una struttura unica nei circuiti intrinseci dei nuclei della base per il fatto che le sue cellule sono glutamatergiche e proiettano assoni eccitatori sia al globo pallido sia alla *pars reticularis* della *substantia nigra*. All'interno del pallido, le fibre efferenti subtalamiche terminano prevalentemente nel segmento interno, sebbene molte terminino anche nel segmento esterno.

Il nucleo subtalamico svolge un ruolo centrale nella normale funzione dei nuclei della base e nella fisiopatologia dei disturbi a essi correlati. La distruzione del nucleo, un evento che si verifica raramente in seguito a infarto, provoca la comparsa di movimenti involontari violenti e incontrollati nella parte controlaterale del corpo, noti con il termine di ballismo (emiballismo). Il nucleo subtalamico è fortemente

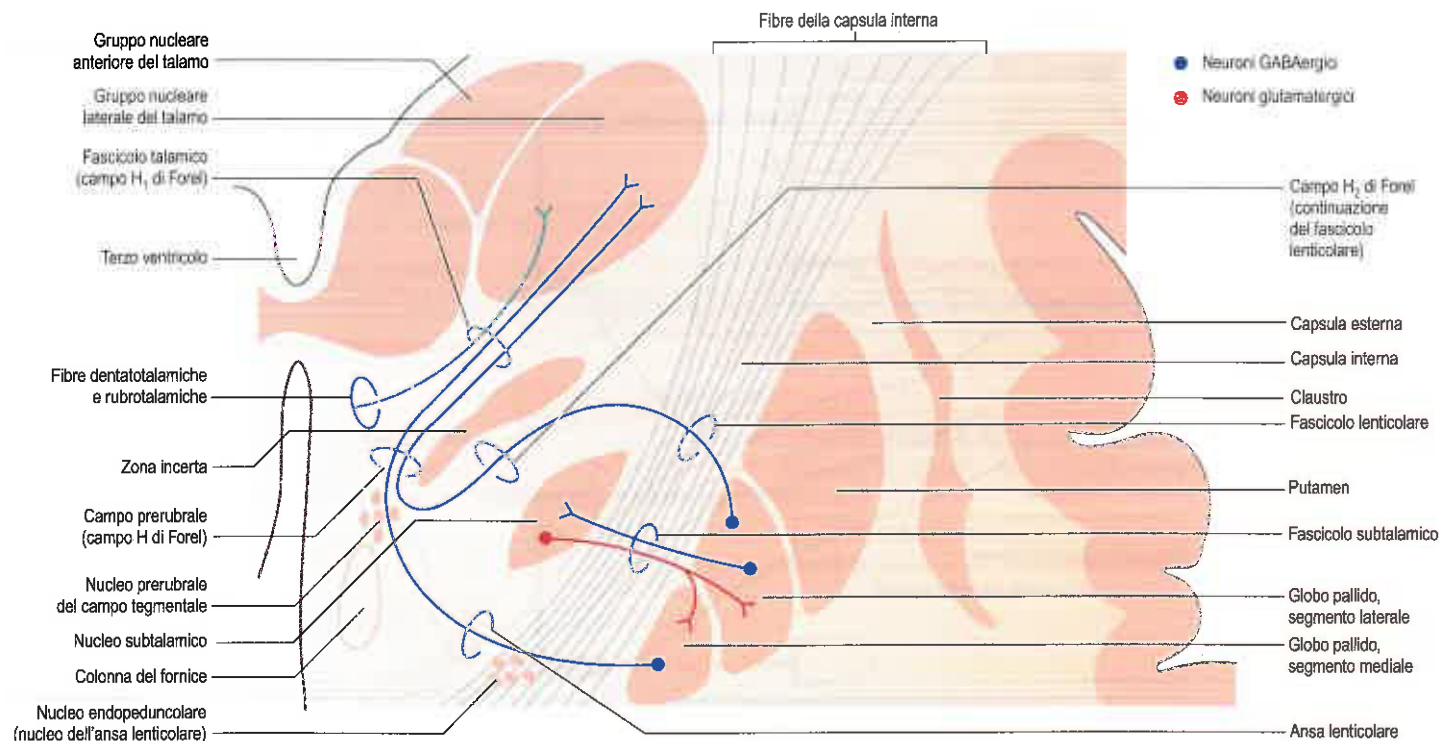


Fig. 16.11 Sezione coronale dell'encefalo che mostra le principali connessioni dei nuclei della base con il diencefalo.

coinvolto nella fisiopatologia della malattia di Parkinson e rappresenta un target funzionale nella terapia neurochirurgica di questo disturbo. (Per una descrizione dettagliata della struttura anatomica e della variabilità del nucleo subtalamico osservabile mediante risonanza magnetica [RM] ad alto campo e validata con tecniche istochimiche, si vedano Massey et al. 2012, Massey e Yousry 2010.)

SUBSTANTIA NIGRA

La *substantia nigra* (o sostanza nera) è un complesso nucleare situato in profondità a ciascun peduncolo cerebrale del mesencefalo (si veda Fig. 13.17); la sua citoarchitettura e le sue connessioni sono descritte nel Capitolo 21. In breve, essa consiste in una *pars compacta*, una *pars reticularis* e una *pars lateralis* più piccola. La *pars compacta* e la *pars lateralis* corrispondono al gruppo cellulare dopaminergico A9. La *pars compacta* proietta abbondantemente al nucleo caudato e al *putamen* e manda un numero minore di fibre al globo pallido e al nucleo subtalamico. I neuroni della *pars reticularis* e del pallido interno costituiscono complessivamente i neuroni di output del sistema dei nuclei della base. Nella malattia di Parkinson, i livelli di dopamina nella *substantia nigra* e nello striato diminuiscono drammaticamente in seguito alla degenerazione dei neuroni della *pars compacta* e delle rispettive terminazioni nel neostriato.

NUCLEO PEDUNCOLOPONTINO

Il nucleo peduncolopontino (*nucleus tegmentalis pedunculopontinus*) è situato nella porzione dorsolaterale del tegmento pontomesencefalico. Studi di ricostruzione trattografica ("tract-tracing") anterograda effettuati in primati non umani e roditori hanno rivelato la presenza di numerose connessioni afferenti ed efferenti tra il nucleo peduncolopontino e i nuclei della base, il cervelletto, la *substantia nigra*, il talamo, la corteccia cerebrale e il midollo spinale.

Il nucleo peduncolopontino riceve fibre efferenti GABAergiche dal globo pallido e dalla *substantia nigra*. In modelli animali affetti dalla malattia di Parkinson, queste proiezioni sono iperattive e il nucleo peduncolopontino è inibito. Questa osservazione, unita ad altre evidenze sperimentali, suggerisce che il nucleo peduncolopontino sia coinvolto nella fisiopatologia dei disturbi della locomozione, dell'andatura e della postura che caratterizzano la malattia di Parkinson (Mena-Segovia et

al. 2004). Detto ciò, bisogna considerare la variabilità nella connettività nucleare tra animali quadrupedi e bipedi nel valutare le prove derivanti da qualsiasi studio effettuato sui modelli animali non primati (Alam et al. 2011, Stein e Aziz 2012).

FISIOPATOLOGIA DEI DISTURBI DEI NUCLEI DELLA BASE

Si potrebbe affermare che i nuclei della base guidino l'intenzione di compiere un'azione. Per quanto riguarda il loro ruolo nel controllo del movimento, sembra che essi promuovano e supportino modelli di comportamento che risultano appropriati alle circostanze e inibiscano movimenti non voluti o inappropriati. Queste funzioni possono essere meglio chiarite considerando i disturbi dei nuclei della base, caratterizzati, a seconda della patologia specifica, da un'incapacità di avviare ed eseguire movimenti desiderati (come nella malattia di Parkinson) o un'incapacità di prevenire movimenti non desiderati (come nella malattia di Huntington).

La malattia di Parkinson è la condizione patologica più comune che colpisce i nuclei della base. Esso è caratterizzato da acinesia, rigidità muscolare e tremore a causa della degenerazione dei neuroni dopaminergici nella *pars compacta* della *substantia nigra* (i quali proiettano allo striato nella via nigrostriatale). Di conseguenza, nello striato vengono persi i terminali contenenti dopamina, i cui livelli diminuiscono drasticamente. I recettori per la dopamina, che sono localizzati sui neuroni spinosi medi e su cui agisce la via nigrostriatale, vengono risparmiati.

La dopamina sembra avere un'azione duplice sui neuroni spinosi medi dello striato. Essa inibisce i neuroni della via indiretta e stimola quelli della via diretta. Di conseguenza, quando lo striato non contiene più dopamina, la via indiretta diventa iperattiva e quella diretta viene inibita (Fig. 16.12). L'iperattività della proiezione striatale al pallido esterno provoca l'inibizione dei neuroni pallidosubtalamici e, di conseguenza, l'iperattività del nucleo subtalamico. Le efferenze subtalamiche mediano l'eccessiva trasmissione eccitatoria diretta al globo pallido e alla *pars reticularis* della *substantia nigra*. Ciò viene accentuato dalla ridotta attività della via diretta inibitoria GABAergica. L'iperattività dei segnali emessi dai nuclei della base inibisce quindi il talamo motorio e le sue connessioni talamocorticali eccitatorie. Mentre tale descrizione rappresenta poco più che una semplice caratterizzazione della fisiopatologia specifica, questo modello che spiegherebbe i sintomi parkinson-

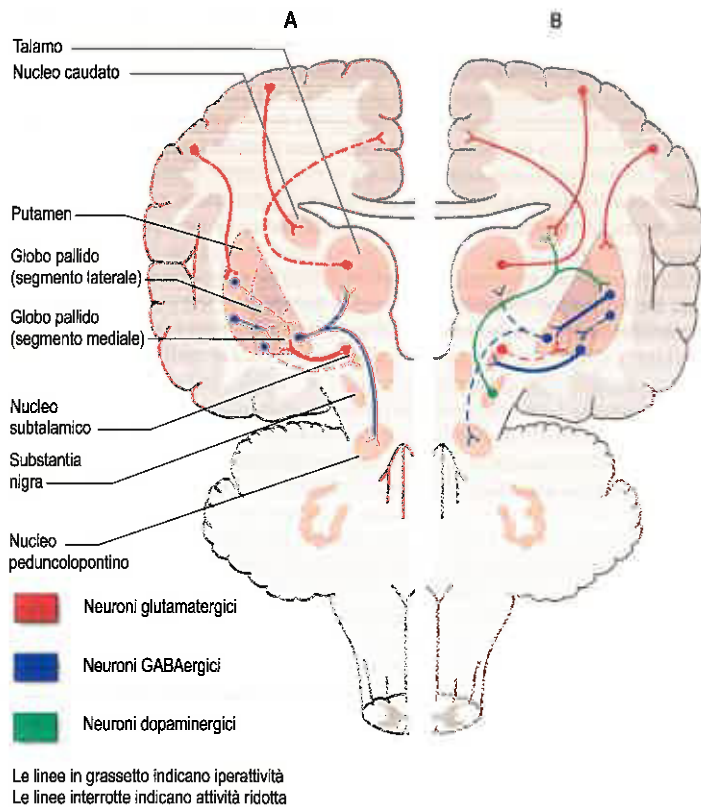


Fig. 16.12 Fisiopatologia della malattia di Parkinson (A) e delle discinesie (B). (Da Crossman AR, Neary D 2010 *Neuroanatomy*, 4th edition. Edinburgh: Churchill Livingstone, con autorizzazione.)

niani ha portato all'introduzione di nuovi approcci neurochirurgici nel trattamento della malattia di Parkinson, basati sul danno indotto e sulla stimolazione cerebrale profonda del globo pallido interno e del nucleo subtalamico (si veda oltre).

L'attuale terapia medica per la malattia di Parkinson si basa in gran parte sull'utilizzo di levodopa (L-DOPA, L-diidrossifenilalanina), il precursore metabolico immediato della dopamina, o di agonisti dopaminici. Anche se questi farmaci consentono solitamente di ottenere un miglioramento sintomatico per molti anni, alla fine portano all'insorgere di effetti collaterali, tra cui discinesie. I movimenti involontari che si verificano come conseguenza del trattamento del Parkinson a lungo termine somigliano a quelli che si osservano nella malattia di Huntington, tra cui discinesia tardiva e ballismo. Evidenze sperimentali suggeriscono che le due patologie possano condividere un meccanismo neurale comune (si veda Fig. 16.12). Si riduce, pertanto, l'attività della via indiretta, ad esempio a causa degli effetti dei farmaci dopaminergici utilizzati nella malattia di Parkinson, oppure per via della degenerazione della proiezione striatopallidale diretta al pallido esterno nel caso della malattia di Huntington. Ciò comporta una inibizione fisiologica del nucleo subtalamico da parte dei neuroni pallidosubtalamici iperattivi. Il coinvolgimento del nucleo subtalamico spiega il motivo per cui i movimenti discinetici indotti da levodopa e quelli caratterizzanti la malattia di Huntington somigliano a quelli del ballismo causati da una lesione a carico del nucleo subtalamico. L'attività ridotta del nucleo subtalamico rimuove la spinta eccitatoria esercitata dai neuroni del pallido interno, la cui attività è nota essere ridotta nella discinesia (Crossman 1990). Anche in questo caso, si tratta di un'estrema semplificazione di un modello anatomico che spiegherebbe la funzione dei nuclei della base. Mentre è vero che una ridotta attività del globo pallido interno è associata a discinesie, è noto anche che lesioni del globo pallido possono alleviarle. Questo cosiddetto "paradosso della pallidotomia" suggerisce che gli aspetti dinamici dell'attività efferente pallidale e nigrale sono fattori determinanti nello sviluppo della discinesia (Marsden e Obeso 1994). Un più recente "modello di frequenza" sulla funzione dei nuclei della base ipotizza che determinati componenti oscillano in sincronia neuronale a diverse frequenze per selezionare specifici pattern (schemi) motori volontari (Little e Brown 2014). Studi elet-

trofisiologici eseguiti su roditori, associati a registrazioni ottenute mediante stimolazione cerebrale profonda in pazienti parkinsoniani, suggeriscono che la soppressione dell'attività neuronale nella banda di frequenza beta 8-30 Hz è associata a un sollievo dell'acinesia e della rigidità parkinsoniane grazie alla stimolazione profonda sia dei centri dopaminergici sia del nucleo subtalamico.

Esistono prove secondo le quali la disfunzione dei nuclei della base sia coinvolta anche in altri complessi disturbi del comportamento di natura meno ben definita. In esperimenti animali, lesioni dei nuclei della base, soprattutto a carico del nucleo caudato, provocano un'iperattività incontrollabile (ad esempio una progressione persistente, una stimolazione continua e altri comportamenti che si ripetono in maniera costante). Questa e altre evidenze sperimentali hanno suggerito che il corpo striato consenta all'individuo di fare scelte motorie diversificate, evitando il comportamento motorio stereotipato. Studi di tomografia a emissione di positroni (PET) condotti sull'uomo hanno dimostrato che coloro che soffrono di disturbo ossessivo-compulsivo (OCD), caratterizzato da un comportamento motorio ritualistico ripetuto e da pensieri importuni, mostrano un'attività anormale nella corteccia prefrontale e nei nuclei caudati. Simili caratteristiche indicative possono essere osservate nel disturbo da deficit nell'attenzione con iperattività (ADHD) dell'infanzia e nella sindrome di Gilles de la Tourette. A tale riguardo, può essere significativo il fatto che i nuclei della base, oltre a ricevere connessioni dal lobo frontale e dalle cortece limbiche, mostrano anche un'influenza ascendente sulle cortece prefrontale e cingolata attraverso la *pars reticularis* della *substantia nigra* e sul talamo dorsomediale e ventromediale in parallelo, circuiti corticostriatotalamici funzionalmente separati, che controllano i sistemi locomotore, oculomotore, cognitivo e affettivo (Alexander et al. 1986; si veda Fig. 16.9).

Prima dell'avvento della terapia con levodopa, la neurochirurgia era il trattamento più diffuso nella cura della malattia di Parkinson. Il globo pallido e il talamo erano i target preferiti nel caso di lesioni chimiche o termiche. La pallidotomia e la talamotomia miglioravano spesso la rigidità e il tremore, ma gli effetti benefici sull'acinesia erano limitati. Con l'introduzione della terapia con levodopa, effettivamente capace di alleviare l'acinesia, si osservò un progressivo declino nel trattamento chirurgico della malattia di Parkinson. Divenne ben presto chiaro che, tuttavia, l'utilizzo di levodopa a lungo termine fosse associato a diversi effetti collaterali, tra cui discinesie, e il fenomeno di "wearing off" (deterioramento da fine dose) e di "on-off" (alternanza di momenti di motilità a momenti di blocco motorio). Progressi più recenti nella comprensione della fisiopatologia dei disturbi del movimento, e in particolare della malattia di Parkinson, hanno stimolato una rinascita dell'utilizzo della neurochirurgia per curare tali patologie.

Una lesione indotta sperimentalmente nel nucleo subtalamico di primati che erano stati resi parkinsoniani con la neurotossina MPTP alleviava drasticamente i sintomi parkinsoniani, suggerendo che il nucleo subtalamico possa rappresentare un target clinico appropriato (Pereira e Aziz 2006). Sebbene l'induzione di lesioni chirurgiche nel nucleo subtalamico a scopo terapeutico possano alleviare tremore, rigidità e bradicinesia in pazienti parkinsoniani, il rischio di effetti collaterali non è irrilevante: il nucleo subtalamico è una piccola formazione avvolta da fibre di passaggio e si trova in prossimità dell'ipotalamo e della capsula interna.

Nel 1992, Laitinen et al. reintrodussero la pallidotomia per trattare pazienti parkinsoniani allo stadio terminale, confinando però le lesioni alla porzione posteroventrale del pallido interno. Si osservò che tali lesioni erano estremamente affidabili nel tentativo di sopprimere la rigidità contralaterale e le discinesie farmaco-indotte, con un'efficacia leggermente minore sul tremore e sulla bradicinesia (Laitinen et al. 1992).

L'idea di impiantare elettrodi in profondità all'encefalo, attraverso i quali impulsi ad alta frequenza generati da un pacemaker possono inibire l'attività di cellule nelle vicinanze, era stata avanzata già nei primi anni Settanta, ma divenne una realtà diffusa soltanto alla fine degli anni Ottanta grazie ai progressi della tecnologia. L'introduzione della tecnica della stimolazione cerebrale profonda (DBS), che consente di evitare lesioni permanenti, rese la chirurgia bilaterale più sicura. Sono emerse numerose prove sperimentali a dimostrazione dell'efficacia della stimolazione bilaterale del pallido e del nucleo subtalamico in soggetti parkinsoniani (Rodriguez-Oroz et al. 2012; Figg. 16.13 e 16.14). Nella maggior parte dei casi si preferisce la stimolazione del nucleo subtalamico per alleviare l'acinesia e la rigidità, mentre la stimolazione del pallido tende a migliorare le discinesie. La stimolazione subtalamica è più efficace di quella pallidale nel consentire ai pazienti di ridurre i

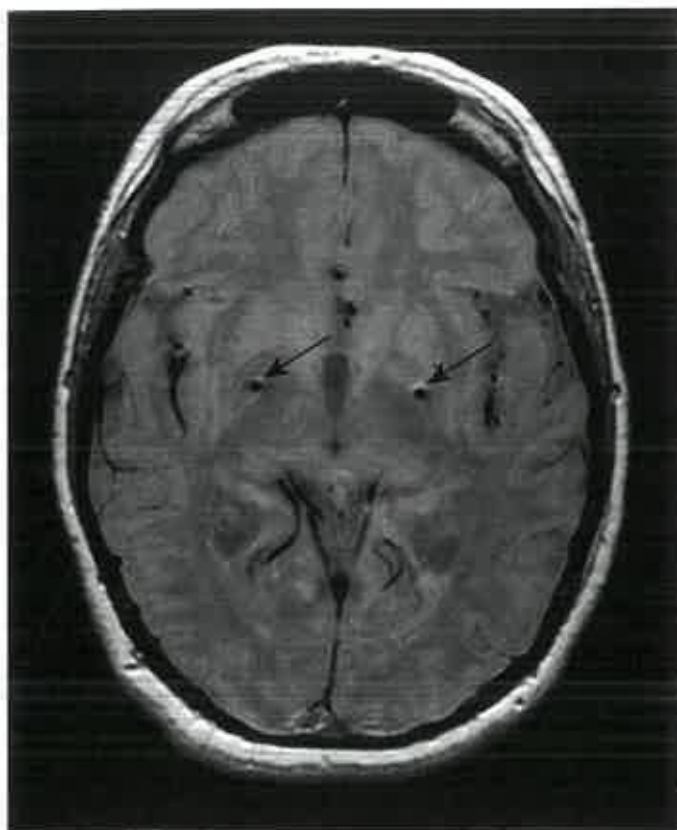


Fig. 16.13 Immagine RM che mostra il posizionamento bilaterale degli elettrodi di stimolazione cerebrale profonda (frecce) nel globo pallido di un paziente parkinsoniano. (Per gentile concessione di L. Zrinzo e del Prof. M. Hariz, National Hospital of Neurology and Neurosurgery, London, UK.)

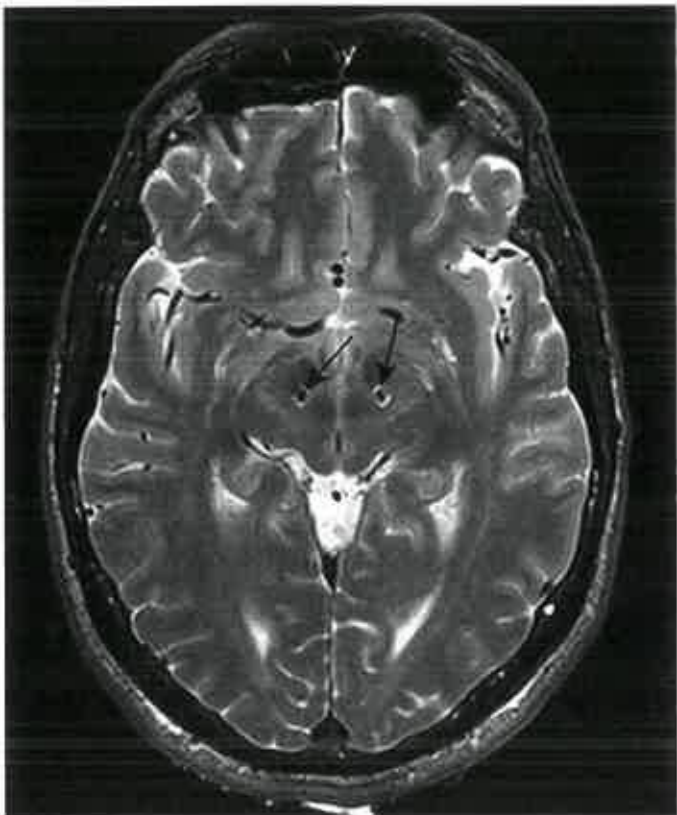


Fig. 16.14 Immagine RM che mostra il posizionamento bilaterale degli elettrodi di stimolazione cerebrale profonda (frecce) nel nucleo subtalamico di un paziente parkinsoniano. (Per gentile concessione di L. Zrinzo e del Prof. M. Hariz, National Hospital of Neurology and Neurosurgery, London, UK.)

vari trattamenti anti-parkinsoniani. Il tremore viene alleviato con maggiore efficacia mediante stimolazione del nucleo talamico intermedio ventrale controlaterale o della zona incerta.

Un'altra manifestazione tipica della disfunzione dei nuclei della base è la distonia, caratterizzata da un aumento del tono muscolare e da posture anomale. La distonia può manifestarsi come conseguenza del trattamento del Parkinson con levodopa o per malattie ereditarie (ad es. la distonia di torsione a esordio precoce o di Oppenheim, un disturbo autosomico dominante associato prevalentemente a una mutazione nel gene *DYT1* che codifica per la torsina A). Sebbene la base fisiopatologica della distonia sia poco chiara (Hallett 2006), essa è probabilmente causata da una ridotta attività nell'output dei nuclei della base. L'osservazione che una postura distonica dolorosa degli arti nei pazienti parkinsoniani risponde drasticamente alla stimolazione pallidale bilaterale portò allo sviluppo di tale tecnica nel trattamento della distonia. Poiché nella distonia i neuroni pallidali sono trattenuti a emettere impulsi a frequenze inferiori al normale, è interessante capire in che modo tale stimolazione possa agire. Inoltre, mentre nel caso della malattia di Parkinson l'effetto della stimolazione è immediato, nella distonia il miglioramento può richiedere fino a due settimane prima di manifestarsi, e ciò suggerisce che il o i meccanismi neurali alla base dell'effetto terapeutico della stimolazione in queste patologie sono diversi e implica un coinvolgimento della neuroplasticità nella distonia.

Ancora più di recente, un approccio neurochirurgico nella terapia del Parkinson ha preso in considerazione la possibilità di bersagliare il nucleo peduncolopontino, il quale manda fibre ai nuclei della base e ai rispettivi nuclei e da questi riceve ulteriori fibre. Recentemente, mediante l'impianto di elettrodi è stata applicata la tecnica DBS sul nucleo peduncolopontino di pazienti parkinsoniani acinetici resistenti al trattamento farmacologico (Fig. 16.15). La stimolazione a bassa frequenza

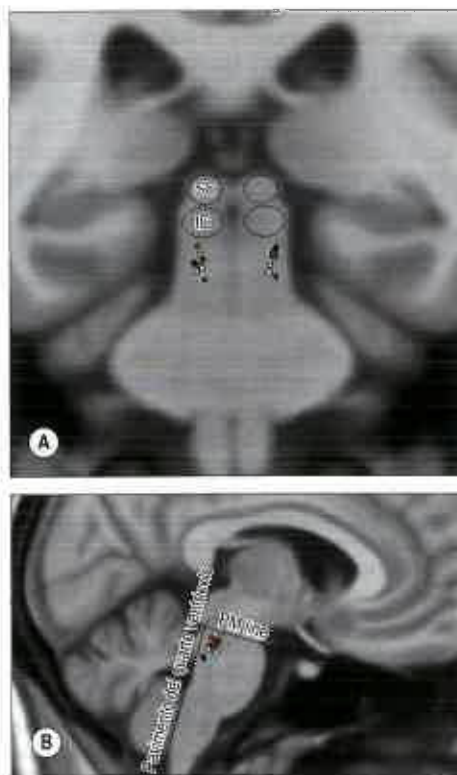


Fig. 16.15 Localizzazione delle stimolazioni rappresentate nello spazio Montreal Neurological Institute (MNI) nella stimolazione cerebrale profonda del nucleo peduncolopontino per la malattia di Parkinson. È stata sottolineata la relativa estensione del nucleo peduncolopontino sulla base dei dati di immunoistochimica per la colina acetiltransferasi. **A.** Veduta coronale. **B.** Veduta sagittale. Abbreviazioni: IC, collicolo inferiore; linea PM, linea pontomesencefalica che connette la giunzione pontomesencefalica con l'estremità caudale dei collicoli inferiori; SC, collicolo superiore. (Per gentile concessione di J. A. Hyam, Departments of Neurosurgery, Oxford University Hospitals and adapted from Thevathasan et al., Alpha oscillations in the pedunculopontine nucleus correlate with gait performance in parkinsonism. *Brain*. 2012 Jan;135(Pt 1):148-60.)

allevia l'instabilità posturale e gli episodi di "freezing" dell'andatura e di cadute che si verificano nel corso del trattamento farmacologico, sintomi che i farmaci tradizionali e la chirurgia non riescono a migliorare.

Bibliografia

- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL 1986 Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 9:357-82.
A landmark publication setting out a conceptual framework for the way in which the basal ganglia and cerebral cortex process different types of information through largely distinct parallel circuits based on known anatomical connectivity.
- Crossman AR 1990 A hypothesis on the pathophysiological mechanisms that underlie levodopa- or dopamine agonist-induced dyskinesia in Parkinson's disease: implications for future strategies in treatment. *Mov Disord* 5:100-8.
A seminal paper outlining the limitations of dopaminergic treatments of Parkinson's disease and translating an anatomical model of basal ganglia function into potential neurosurgical treatment targets.
- Hallett M 2006 Pathophysiology of dystonia. *Neural Transm Suppl* 70: 485-8.
An explanation of the abnormalities in basal ganglia function involved in dystonia.
- Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI 1992 Ventroposterolateral pallidotomy can abolish all Parkinsonian symptoms. *Stereotact Funct Neurosurg* 58:14-21.
A key paper that ignited widespread interest in functional neurosurgery for Parkinson's disease.
- Marsden CD, Obeso JA 1994 The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain* 117:877-97.
A review that highlights some limitations of the anatomical model of basal ganglia function.
- Mena-Segovia J, Bolam JP, Magill PJ 2004 Pedunculopontine nucleus and basal ganglia: distant relatives or part of the same family? *Trends Neurosci* 27:585-8.
A review presenting a persuasive argument for functional similarities and intimate reciprocal connections between pedunculopontine nucleus and other basal ganglia structures.
- Penney JB Jr, Young AB 1986 Striatal inhomogeneities and basal ganglia function. *Mov Disord* 1: 3-15.
A landmark publication, introducing some of the basic concepts behind current models of the pathophysiology of Parkinson's disease and Huntington's disease.
- Pereira EA, Aziz TZ 2006 Parkinson's disease and primate research: past, present, and future. *Postgrad Med J* 82:293-9.
A review of the non-human primate experiments that led to contemporary functional neurosurgery for Parkinson's disease that discusses the anatomical model of basal ganglia function.
- Rodriguez-Oroz MC, Moro E, Krack P 2012 Long-term outcomes of surgical therapies for Parkinson's disease. *Mov Disord* 27:1718-28.
A contemporary review and results of five-year, long-term follow-up of patients receiving deep-brain stimulation for Parkinson's disease.

Gli emisferi cerebrali sono la parte più grande e più sviluppata dell'encefalo umano. Essi contengono le cortecce motorie e sensitive primarie, ai cui più alti livelli vengono controllate le attività motorie e alle quali si proiettano i sistemi sensitivi generali e specializzati, e che forniscono il substrato neurale per l'esperienza cosciente degli stimoli sensitivi. Le aree associative sono sia modalità-specifiche sia multimodali, consentendo analisi complesse dell'ambiente interno ed esterno e del rapporto che l'individuo ha con il mondo esterno. Gli elementi del sistema limbico sono coinvolti prevalentemente nella memoria e negli aspetti emotivi del comportamento, e conferiscono all'esperienza cosciente una sfumatura affettiva, oltre a interfacciarsi con aree sottocorticali, come ad esempio l'ipotalamo, attraverso le quali vengono integrate le numerose attività fisiologiche. Altre aree corticali, soprattutto all'interno della regione frontale, regolano gli aspetti più importanti della funzione cognitiva e contribuiscono alla personalità, al giudizio, alla previsione e alla pianificazione.

La superficie esterna di ciascun emisfero è estremamente convoluta, a formare una serie di pieghe o circonvoluzioni, separate da depressioni o solchi (Fig. 17.1). La configurazione dei principali solchi e circonvoluzioni cerebrali fornisce il razionale per suddividere gli emisferi in diversi lobi: frontale, parietale, occipitale, temporale, insulare e limbico. La sostanza bianca interna contiene fibre associative limitate a ciascun emisfero, fibre commissurali che collegano aree corrispondenti tra i due emisferi, e fibre di proiezione che connettono la corteccia cerebrale di ciascun emisfero con i nuclei sottocorticali, del tronco encefalico e del midollo spinale. Alcuni di questi fasci (tratti, fascicoli) sono identificabili piuttosto facilmente a livello sia macroscopico sia microscopico; altri, invece, non sono identificabili altrettanto facilmente. Una conoscenza dettagliata delle interrelazioni anatomiche tridimensionali dei tratti della sostanza bianca è indispensabile per la pianificazione, il monitoraggio intraoperatorio e l'esecuzione di procedure di resezione neurochirurgica, come ad esempio la chirurgia tumorale, per effettuare procedure di stimolazione cerebrale profonda e trattare l'epilessia. Le conoscenze attuali di queste relazioni devono molto al lavoro pionieristico condotto da Josef Klingler e alla sua dissezione

meticolosa dei tratti della sostanza bianca effettuata su encefali fissati in formalina e sottoposti a congelamento-scongelo (Agrawal et al. 2011). Gli studi contemporanei di anatomia neurochirurgica cercano di definire e individuare questi fasci di fibre, soprattutto in aree cerebrali complesse come quelle in cui le fibre si incrociano, correlando le scoperte anatomiche ottenute utilizzando le tecniche di dissezione introdotte da Klingler con i risultati derivanti da studi di risonanza magnetica (RM) pesata in diffusione, RM funzionale (RMf), elettrostimolazione intraoperatoria e analisi comportamentali (Alarcon et al. 2014, Jin et al. 2014).

SUPERFICI, SOLCHI E CIRCONVOLUZIONI DELL'EMISFERO CEREBRALE

Ciascun emisfero ha una superficie superolaterale, una mediale e una inferiore (basale), separate rispettivamente dai margini superomediale, inferolaterale, mediale orbitario e mediale occipitale.

La superficie superolaterale è convessa e si trova dietro le ossa della volta cranica; i lobi frontale, parietale, temporale e occipitale corrispondono approssimativamente per estensione superficiale alle ossa sovrastanti da cui prendono i rispettivi nomi. I lobi frontale e parietale sono separati dal lobo temporale per interposizione di una prominente scissura laterale (o di Silvio).

La superficie inferiore è suddivisa dalla parte anteriore della scissura laterale in una piccola parte orbitaria anteriore e una più grande tentoriale posteriore. La parte orbitaria rappresenta la superficie orbitaria concava del lobo frontale e poggia sul pavimento della fossa cranica anteriore. La parte posteriore è formata dai versanti basali dei lobi temporale e occipitale, e poggia sul pavimento della fossa cranica media e sulla superficie superiore del tentorio del cervelletto, che la separa dalla superficie superiore del cervelletto. La superficie mediale è piatta e verticale, separata dall'emisfero opposto per interposizione della scissura longitudinale e della falce cerebrale. Anteriormente, l'emisfero cerebrale termina a livello dei poli frontale e temporale, e posteriormente al polo occipitale.

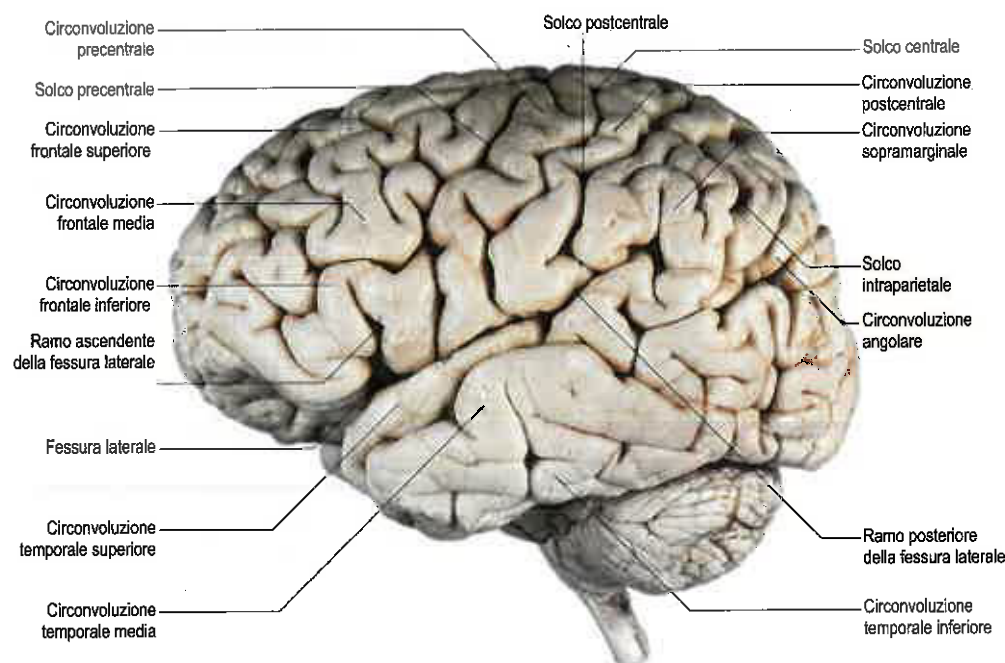


Fig. 17.1 Superficie laterale dell'emisfero cerebrale sinistro, che mostra i solchi e le circonvoluzioni principali. (Dissezione di EL Rees; fotografia di Kevin Fitzpatrick per conto di GKT School of Medicine, London; immagine elaborata da B Crossman.)

I solchi cerebrali delineano le circonvoluzioni cerebrali e rappresentano le estensioni dello spazio subaracnoideo (Butler e Hodoss 2005, Sarnat e Netsky 1981, Park et al. 2007, Chi et al. 1977, Nishikuni e Ribas 2013, Ono et al. 1990, Catani e Thiebaut de Schotten 2012, Duvernoy 1991, Naidich et al. 2013). Quando sono profondi e anatomicamente costanti, vengono definiti fessure. I solchi principali sono profondi 1-3 cm e le loro pareti ospitano piccole circonvoluzioni tra loro connesse (circonvoluzioni trasverse). I solchi che separano le circonvoluzioni trasverse hanno lunghezza e profondità variabili, e possono diventare visibili come incisure sulla superficie cerebrale. Le indentazioni causate dalle arterie corticali possono avere un aspetto simile a quello delle incisure. I solchi delle superfici superolaterale e inferiore dell'emisfero sono generalmente orientati verso la cavità ventricolare più vicina.

Sulla superficie cerebrale, i solchi possono essere lunghi o brevi, interrotti o continui. Tra i solchi che di solito sono continui vi sono la scissura laterale e il solco calloso, calcarino, parieto-occipitale, collaterale e, solitamente, anche quello centrale.

Sulla superficie superolaterale dell'emisfero, ciascuna delle regioni frontale e temporale è costituita da tre circonvoluzioni orizzontali (circonvoluzioni temporali e frontali superiore, media e inferiore). L'area centrale è composta da due circonvoluzioni leggermente oblique (circonvoluzioni pre- e postcentrale). La regione parietale è composta da due lobuli semicircolari (lobuli parietali superiore e inferiore; quest'ultimo comprendente le circonvoluzioni sopramarginale e angolare) (si veda Fig. 17.1). La regione occipitale è costituita da due o tre circonvoluzioni meno ben definite (circonvoluzioni occipitali superiore, media e inferiore). L'insula che si trova in profondità nel pavimento della scissura laterale è costituita da 4-5 circonvoluzioni diagonali (circonvoluzioni insulari brevi e lunghe).

La parte orbitaria della superficie inferiore è ricoperta dalla circonvoluzione orbitaria e dal versante basale della circonvoluzione retta, mentre la parte tentoriale della superficie inferiore è ricoperta dai versanti basali delle circonvoluzioni temporale inferiore, occipitale inferiore e linguale, e dalla circonvoluzione fusiforme. La superficie mediale dell'emisfero è caratterizzata da un anello interno molto ben definito a forma di "C" costituito prevalentemente da due circonvoluzioni continue (circonvoluzione del cingolo e paraippocampale), circondate da un anello esterno di circonvoluzioni molto meno definito (versanti mediale delle circonvoluzioni frontali retta e superiore, lobulo paracentrale, precuneo, cuneo e versante mediale della circonvoluzione linguale) (Fig. 17.2).

STRUTTURA MICROSCOPICA DELLA CORTECCIA

La struttura microscopica della corteccia cerebrale è un insieme intricato di neuroni e fibre, neuroglia e vasi sanguigni. La neocortex consiste essenzialmente di tre tipi neuronali. Le cellule piramidali rappresentano la categoria più abbondante. Le cellule non piramidali, definite an-

che stellate o a granuli, si dividono in neuroni spinosi e neuroni non spinosi. Tutti i tipi cellulari sono stati ulteriormente suddivisi in base alle dimensioni e alla forma (Fig. 17.3; si veda Fig. 3.2).

ORGANIZZAZIONE LAMINARE

La caratteristica microscopica più evidente di una sottile sezione di neocortex colorata per evidenziare i corpi cellulari o le fibre è la sua organizzazione in lamine orizzontali. L'entità con cui tale organizzazione facilita la comprensione dell'organizzazione funzionale della corteccia è discutibile, ma generalmente si fa affidamento a una descrizione della citoarchitettura per identificare le varie regioni della corteccia. La neocortex tipica è costituita da sei strati, o lamine, parallele alla superficie (Fig. 17.4). Queste lamine sono: strato molecolare o plessiforme, lamina granulare esterna, lamina piramidale esterna, lamina granulare interna, lamina piramidale interna (gangliare) e strato multiforme (o fusiforme/pleiomorfo).

STRUTTURA NEOCORTICALE

Vengono descritte cinque variazioni regionali nella struttura neocorticale (Fig. 17.5). Malgrado si dica che tutte originano dalla stessa organizzazione a sei strati, esistono due tipi di corteccia, quella granulare e quella agranulare, essenzialmente prive di alcune lamine e pertanto denominate eterotipiche. Le varianti omotipiche, in cui è possibile trovare tutte e sei le lamine, si distinguono invece in frontale, parietale e polare, denominazioni queste che le legano a specifiche regioni corticali in un modo forse fuorviante (la corteccia frontale, ad esempio, si trova anche nei lobi parietale e temporale).

Nella corteccia agranulare, le lamine granulari (II e IV) mancano o sono ridotte di spessore, ma sono sempre presenti alcune cellule stellate. La corteccia agranulare contiene una più alta percentuale di grossi neuroni piramidali, come si evidenzia dalla presenza di numerose proiezioni assionali efferenti delle cellule piramidali. Sebbene sia spesso correlata alle aree motorie corticali come la circonvoluzione precentrale (area 4), la corteccia agranulare è rinvenuta anche altrove, ad esempio a livello delle aree 6, 8 e 44 e in alcune parti del sistema limbico.

Nella corteccia granulare, gli strati granulari sono molto evidenti e contengono cellule stellate densamente impacchettate, tra le quali sono dispersi piccoli neuroni piramidali. Le lamine III e IV sono scarsamente sviluppate o poco identificabili. Questo tipo di corteccia è particolarmente associata alle proiezioni afferenti. Tuttavia, riceve anche fibre efferenti derivate dalle cellule piramidali sparse, sebbene siano meno numerose che altrove. La corteccia granulare è presente nella circonvoluzione postcentrale (area somatosensitiva), nell'area striata (area visiva) e nella circonvoluzione temporale superiore (area acustica), oltre che in una piccola area della circonvoluzione paraippocampale. Nonostante l'alta densità di cellule stellate, soprattutto nell'area striata, la cortec-

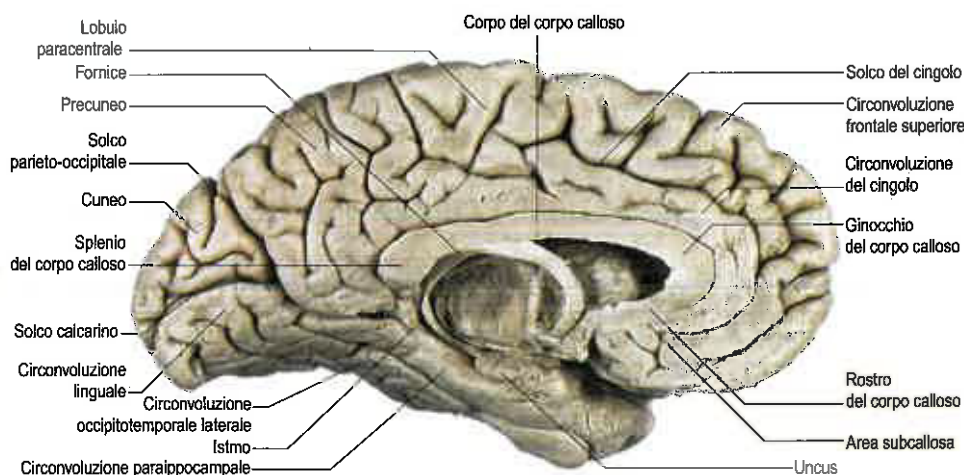


Fig. 17.2 Sezione sagittale dell'encefalo in cui è stato rimosso il tronco encefalico: sono evidenti le circonvoluzioni e i solchi principali sul versante mediale dell'emisfero cerebrale sinistro. (Fotografia di Kevin Fitzpatrick per conto di GKT School of Medicine, London; immagine elaborata da B Crossman.)

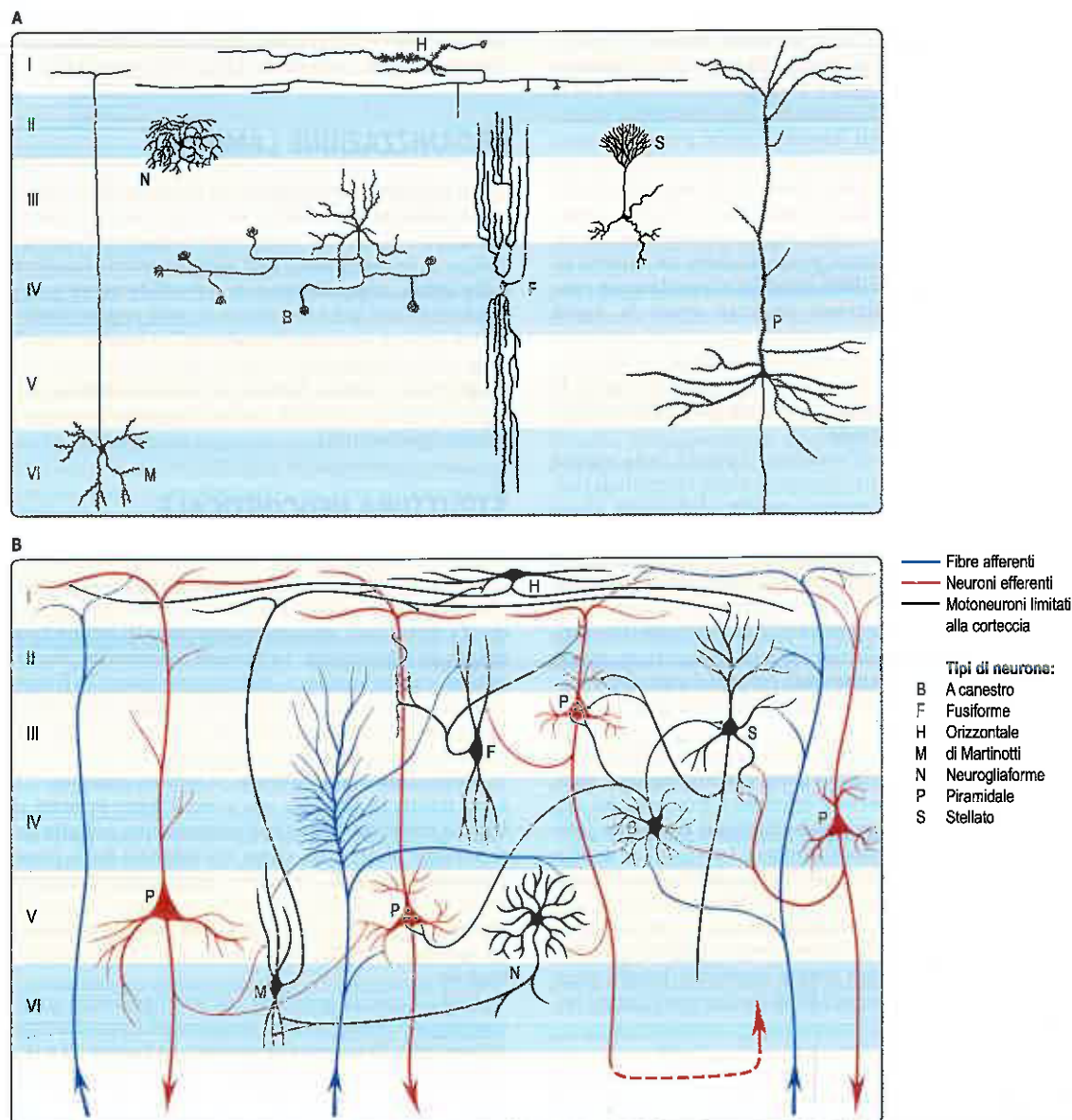


Fig. 17.3 A. Tipici neuroni neocorticali. Procedendo da sinistra a destra, sono illustrati i neuroni di Martinotti, i neurogliaformi, i neuroni a canestro, quelli orizzontali, quelli fusiformi e quelli stellati e quelli piramidali. **B.** Tipologie di neuroni neocorticali più comuni, caratterizzati da tipiche connessioni reciproche e con le fibre afferenti. Le fibre afferenti di destra e di sinistra sono connessioni associative o corticocorticali; le afferenze centrali sono fibre specificatamente sensitive. I neuroni sono raffigurati nella loro caratteristica lamina, ma in molti casi i corpi cellulari sono localizzati in più di uno strato.

cia granulare è quasi la più sottile tra i cinque tipi di corteccia. Nell'area striata, la banda esterna di Baillarger (lamina IV) è ben definita come la stria (linea bianca) di Gennari.

Gli altri tre tipi di corteccia rappresentano forme intermedie. Nella corteccia frontale si osserva un grande numero di neuroni piramidali piccoli e medi a livello delle lamine III e V, mentre gli strati granulari II e IV sono meno evidenti. La dominanza relativa di queste forme principali di neuroni varia reciprocamente in presenza di questo tipo di corteccia.

La corteccia di tipo parietale contiene cellule piramidali, nella maggior parte dei casi più piccole rispetto a quelle della corteccia frontale. In netto contrasto, le lamelle granulari sono più ampie e contengono una quantità maggiore di cellule stellate: questo tipo di corteccia occupa aree vaste nei lobi parietale e temporale. La corteccia polare si identifica tipicamente con piccole aree prossime ai poli frontale e occipitale, ed è il tipo di corteccia più sottile. In essa sono rappresentate tutte e sei le lamine, ma lo strato piramidale (III) è caratterizzato da uno spessore ridotto e non è altrettanto densamente popolato da cellule stellate come la corteccia di tipo granulare. Sia nel tipo granulare sia in quello polare lo strato multiforme (VI) è più organizzato.

È prassi riferirsi a specifiche regioni corticali non solo in base alla localizzazione anatomica in relazione ai solchi e alle circonvoluzioni, ma anche in relazione alle loro caratteristiche citoarchitettoniche (aree di Brodmann) (Fig. 17.6). Alcune aree così definite, come ad esempio le cortecce motoria e sensitiva primaria, hanno una rilevanza evidente in relazione al significato funzionale e alla connettività, mentre altre si presentano meno significative.

LAMINAZIONE E CONNESSIONI DELLA CORTECCIA

Le lamine corticali rappresentano, in qualche misura, aggregazioni orizzontali di neuroni con connessioni tipiche. Questa organizzazione è più chiaramente visibile nella laminazione delle cellule efferenti corticali (piramidali). La lamina piramidale interna (strato V) dà origine a fibre proiettive corticali, tra cui fibre corticostriate, corticobulbari (comprese le corticopontine) e corticospinali. Inoltre, dalle cellule di questo strato deriva una significativa proporzione di fibre corticocorticali a direzione retrograda, oltre a fibre corticotalamiche. Lo strato VI, detto lamina multiforme, è la maggiore risorsa di fibre corticotalamiche.

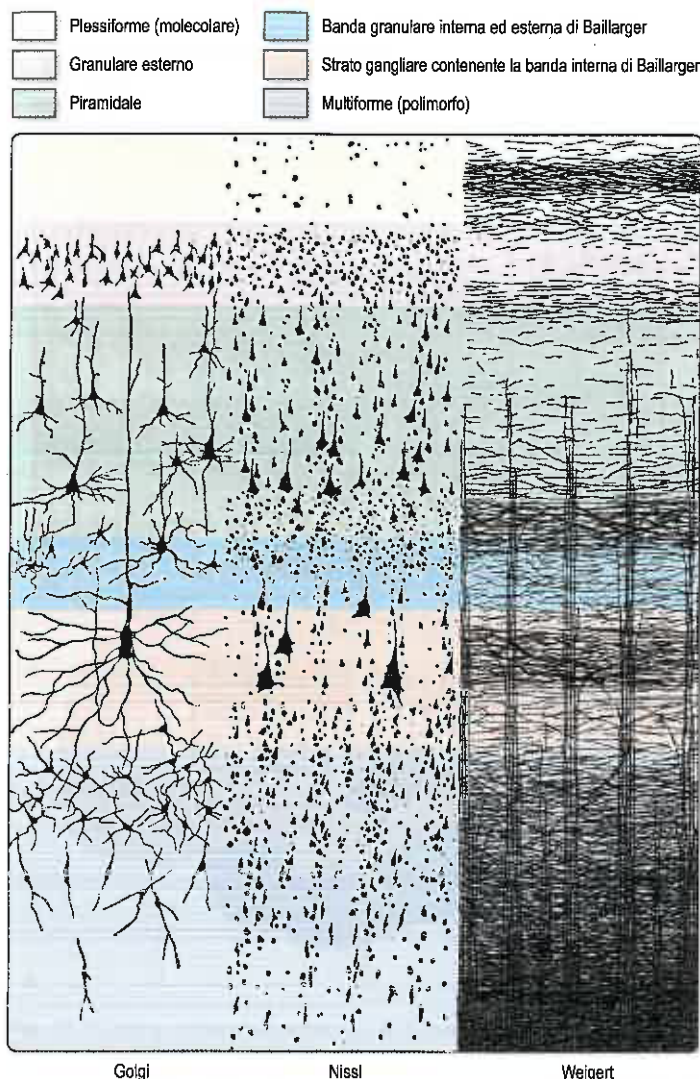


Fig. 17.4 Strati della corteccia cerebrale. Le tre colonne verticali illustrano la disposizione degli elementi cellulari rilevata con le tecniche di colorazione di Golgi (impregnazione di tutto il neurone), Nissl (colorazione dei corpi cellulari) e Weigert (colorazione delle fibre nervose).

che. Le cellule piramidali sopragranulari, più abbondanti nello strato II ma anche nella lamina II, danno origine prevalentemente a vie sia associative sia corticocorticali commissurali. In genere, le fibre corticocorticali brevi originano più superficialmente, mentre fibre corticocorticali più lunghe (sia associative sia commissurali) originano da cellule situate più in profondità nello strato III. Le fibre afferenti principali giungono agli strati I, IV e VI. Altre proiezioni quantitativamente minori arrivano alle lamine II, III e V o diffusamente a tutta la corteccia. Sotto il profilo numerico, il maggior numero di fibre afferenti arriva tendenzialmente allo strato IV. Questo pattern è riscontrato nelle principali afferenze talamiche verso la corteccia somatosensitiva e visiva. In generale, le fibre sottocorticali non talamiche afferenti alla neocortex, che sono condivise da varie aree cerebrali, terminano in tutti gli strati corticali e l'organizzazione laminare delle loro terminazioni tende a variare da un'area corticale all'altra.

COLONNE E MODULI

Esperimenti fisiologici di connettività nella neocortex hanno dimostrato la presenza di un'organizzazione interna orientata perpendicolarmente rispetto alla superficie piaie, costituita da colonne verticali (o moduli) che si approfondano nello spessore della corteccia. Il termine "colonna" è dovuto al fatto che tutte le cellule osservate con un microlettrodo inserito perpendicolarmente nella corteccia rispondono a un

singolo stimolo periferico, fenomeno che è stato dapprima identificato nella corteccia somatosensitiva. Nella corteccia visiva, strette strisce verticali (50 μ m) di neuroni rispondono a uno stimolo visivo a barra con lo stesso orientamento (colonne di orientamento) e strisce più ampie (500 μ m) rispondono preferenzialmente a stimoli captati da un occhio (colonne di dominanza oculare). Più colonne di orientamento adiacenti si aggregano all'interno di una colonna di dominanza oculare a formare un'ipercolonna che risponde a tutti gli orientamenti dello stimolo di entrambi gli occhi in un certo punto del campo visivo. Un'organizzazione colonnare funzionalmente simile è stata descritta in vaste aree neocorticali, come ad esempio nella corteccia motoria e nelle aree associative.

LOBI CEREBRALI

Ciascun emisfero cerebrale è suddiviso in sei lobi: frontale, parietale, temporale, occipitale insulare e limbico. Le caratteristiche della superficie degli emisferi mostrano una notevole variabilità interindividuale in termini di profondità e dimensioni dei solchi e del conseguente pattern di distribuzione delle circonvoluzioni (Ribas 2010). I collegamenti tra solchi sono comuni; diverse interpretazioni di questi schemi di connettività contribuiscono a suscitare pareri discordanti in letteratura, ad esempio riguardo all'utilizzo di linee di confine diverse per separare i lobi temporale, parietale e occipitale (Fig. 17.7).

Di seguito, ciascun lobo verrà descritto in base ai suoi solchi e circonvoluzioni esterni, e alla struttura corticale interna e alla connettività. Salvo diversa indicazione nel titolo, le dissezioni anatomiche descritte in questo capitolo si riferiscono alle caratteristiche dell'emisfero cerebrale sinistro.

LOBO FRONTALE

Il lobo frontale è la porzione più grande dell'emisfero cerebrale. Esso contiene l'area motoria primaria (MI) nella circonvoluzione precentrale, l'area supplementare motoria (SMA) anteriormente e medialmente, e le aree premotorie anteriormente e lateralmente. Si ritiene che, mentre il movimento è avviato dall'interno della MI, le aree supplementare motoria e premotoria diano istruzioni all'area MI. I versanti più anteriori e basali dei lobi frontali sono correlati al giudizio e agli aspetti complessi del comportamento volontario.

Solchi e circonvoluzioni del lobo frontale

Il lobo frontale è delimitato posteriormente dal solco centrale, medialmente dalla grande scissura longitudinale e inferolateralmente dalla scissura laterale (si vedano Figg. 17.1 e 17.7). L'area del lobo frontale anteriore alla circonvoluzione precentrale è suddivisa in una circonvoluzione longitudinale superiore, una media e una frontale inferiore e il polo frontale si trova davanti a tali circonvoluzioni (si vedano Figg. 17.1, 17.7 e 17.11B). La sua superficie superolaterale (dorsale) è coperta dall'osso frontale. La sua superficie basale (ventrale) poggia sulla parte orbitaria dell'osso frontale e sulla lamina cribrosa dell'osso etmoide, e mostra le circonvoluzioni orbitaria e retta. La superficie mediale guarda verso la falce cerebrale.

Il solco centrale forma il confine tra i lobi frontale e parietale. Esso demarca le aree motoria primaria e somatosensitiva della corteccia, localizzate rispettivamente nelle circonvoluzioni precentrale e postcentrale. Ha inizio nel margine superomediale dell'emisfero o in prossimità di questo, poco dietro il punto centrale compreso tra i poli frontale e occipitale, e decorre in maniera sinuosa in basso e in avanti a formare una sorta di "S" allungata, per poi terminare di solito poco al di sopra del ramo posteriore del solco laterale. Il solco centrale è di solito un solco continuo in entrambi gli emisferi.

La circonvoluzione precentrale si dispone obliquamente sulla superficie superolaterale dell'emisfero cerebrale, con il suo versante superiore che si estende alla superficie mediale. Superiormente e inferiormente si continua con la circonvoluzione postcentrale lungo le connessioni che circondano entrambe le estremità del solco centrale.

Le circonvoluzioni pre- e postcentrali sono grosso modo parallele alla sutura coronale; il solco precentrale è situato di poco posteriormente a essa. Le circonvoluzioni frontali superiore, media e inferiore

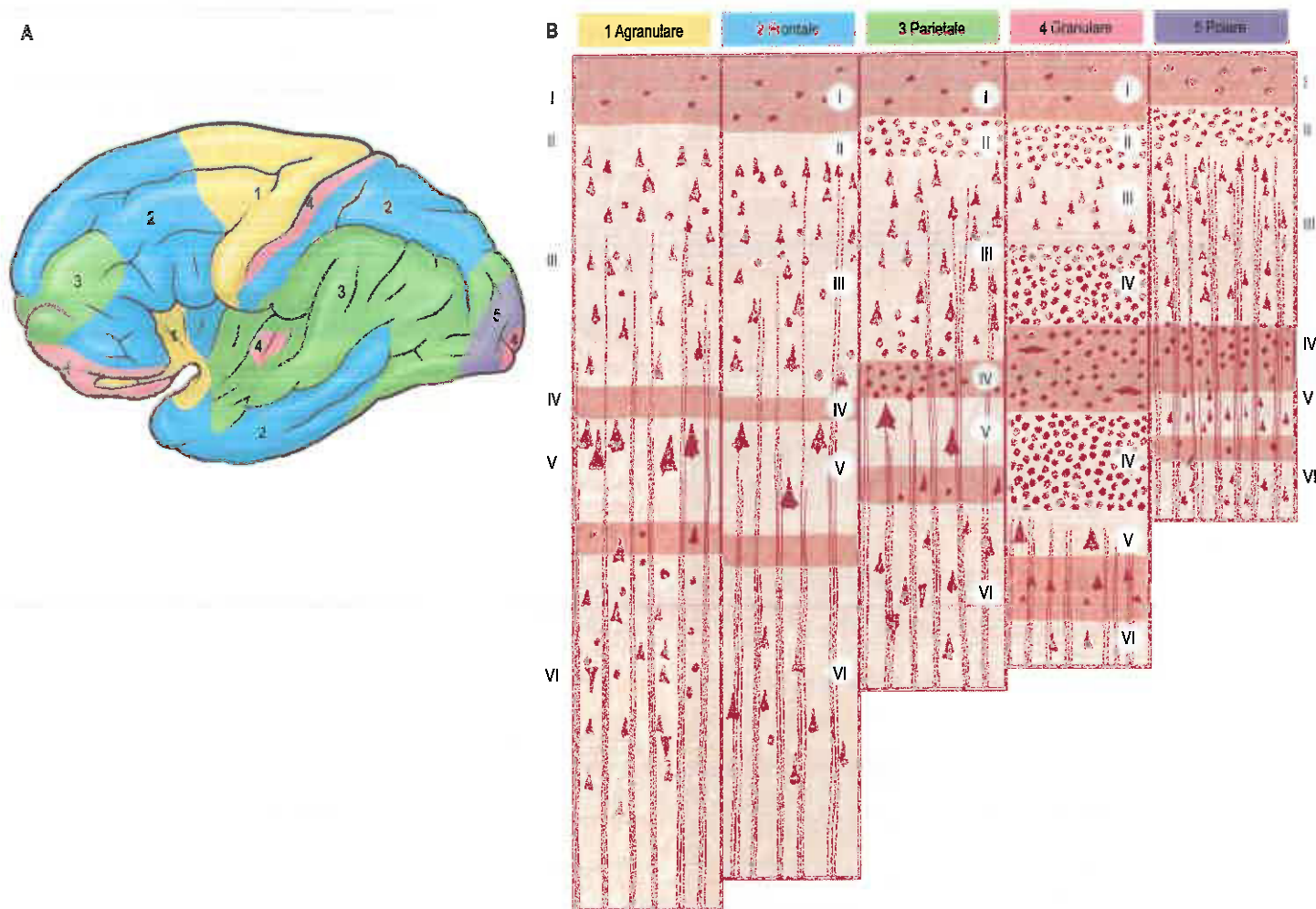


Fig. 17.5 Distribuzione (A) e caratteristiche (B) dei cinque tipi principali di corteccia cerebrale.

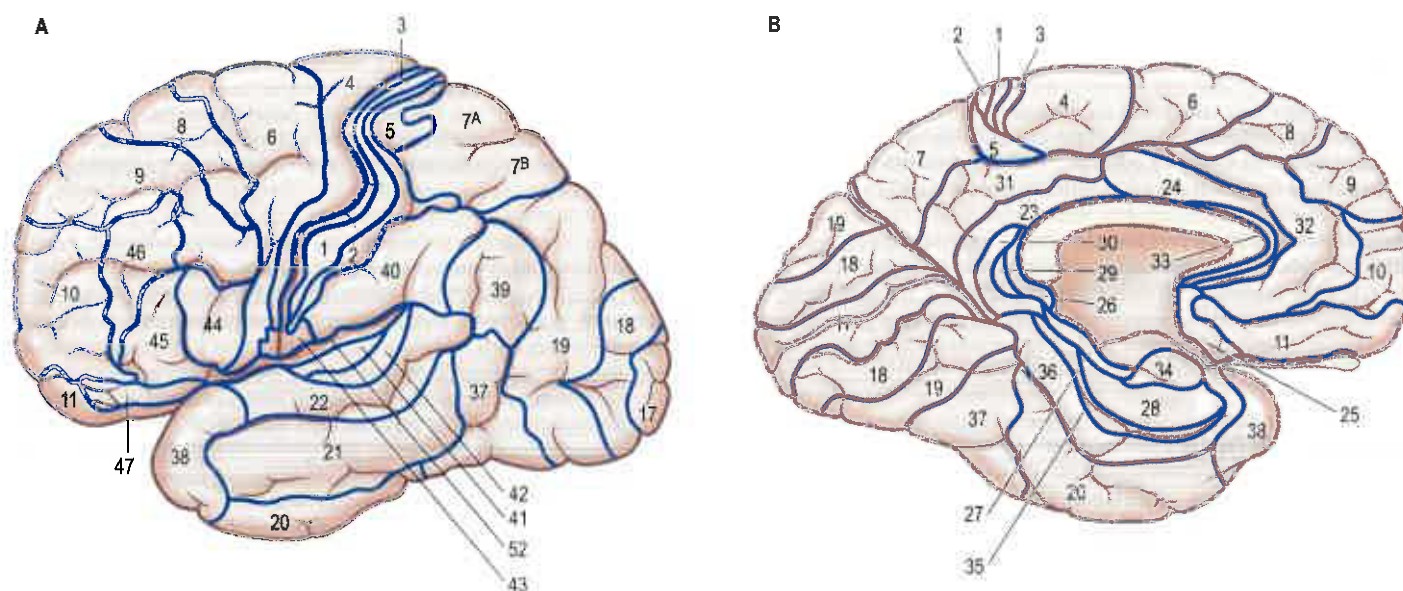
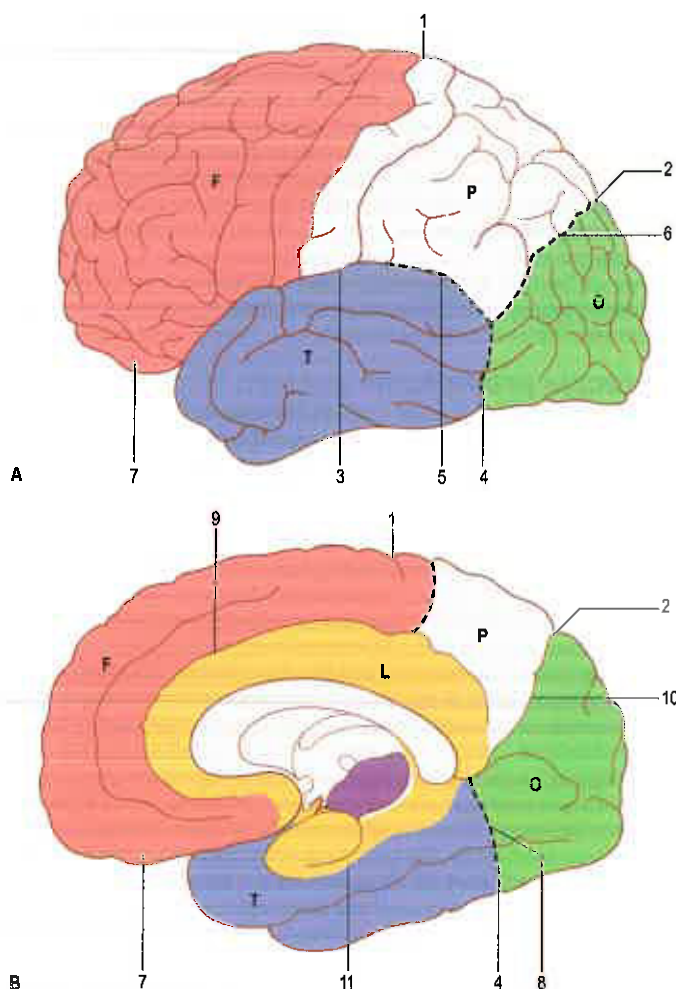


Fig. 17.6 Superfici laterale (A) e mediale (B) dell'emisfero cerebrale sinistro con la raffigurazione delle aree di Brodmann.



sono disposte longitudinalmente, davanti alla circonvoluzione precentrale, e sono separate dai solchi frontali superiore e inferiore (si veda Fig. 17.1). Esse spesso sono denominate rispettivamente F1, F2 e F3.

Sulla sua superficie mediale, il lobo frontale è delimitato inferiormente dal solco del cingolo, che inizia nella regione subcallosa e si estende sino alla circonvoluzione del cingolo. Il solco del cingolo può talvolta essere doppio anteriormente e contenere una connessione del versante anteriore della circonvoluzione del cingolo e i versanti mediale e anteriore della circonvoluzione frontale superiore. Spesso è dotato di ramificazioni laterali dirette verso il basso.

Struttura interna e connettività del lobo frontale

Corteccia motoria primaria

La corteccia motoria primaria (M1) corrisponde alla circonvoluzione precentrale (area 4) e tra le aree corticali è quella che richiede l'attività elettrica più bassa per determinare la contrazione muscolare contralaterale. Contiene una mappa topografica dettagliata (omuncolo motorio) dell'emicorpo controlaterale, in cui la testa si trova più lateralmente, la gamba e il piede sulla superficie mediale dell'emisfero nel lobulo paracentrale (Fig. 17.8). Una caratteristica sorprendente è la rappresentazione sproporzionata delle parti del corpo in rapporto alle

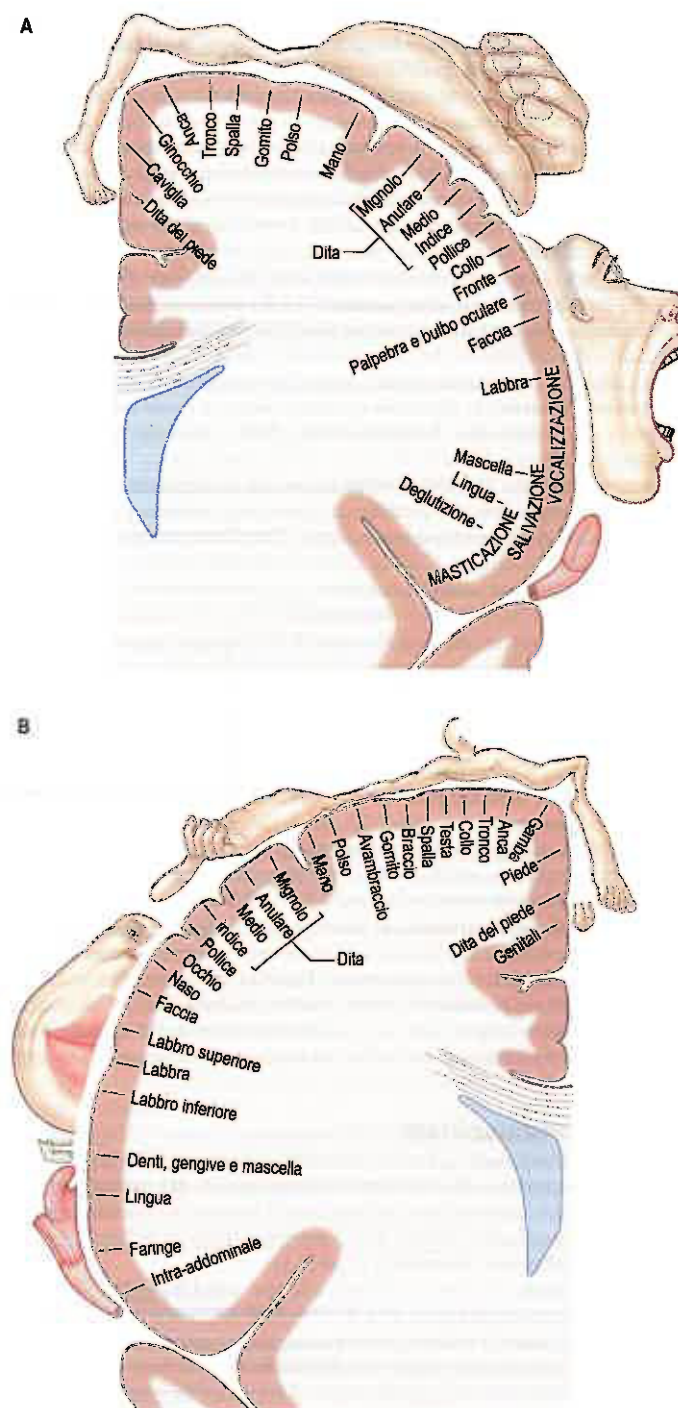


Fig. 17.8 **A.** Omuncolo motorio che mostra la rappresentazione somatotopica proporzionale nell'area motoria primaria. **B.** Omuncolo sensitivo che mostra la rappresentazione somatotopica proporzionale della corteccia somatosensitiva.

loro dimensioni fisiche: le aree grandi rappresentano i muscoli della faccia e della mano, capaci di effettuare movimenti finemente controllati o frazionati.

La corteccia dell'area 4 è agranulare e gli strati II e IV sono difficilmente identificabili. La caratteristica peculiare è la presenza nella lamina V di cellule piramidali con corpi cellulari giganti, le cellule di Betz, il cui diametro può raggiungere gli 80 μm . Questi neuroni proiettano i loro assoni ai fasci corticospinali e corticonucleari.

Le maggiori connessioni talamiche dell'area 4 sono con il nucleo posterolaterale ventrale che, a sua volta, riceve afferenze dai nuclei cerebellari profondi. Il nucleo ventrale posterolaterale contiene anche una rappresentazione topografica della metà controlaterale del corpo, che mantiene la sua proiezione punto-punto all'area 4, dove termina principalmente nella lamina IV. Altre connessioni talamiche dell'area 4 si hanno con i nuclei centromediano e parafascicolare. Questi ultimi sembrano essere la sola via attraverso la quale le efferenze originate dai nuclei della base possono poi raggiungere, passando dal talamo, la corteccia motoria primaria, poiché le proiezioni del segmento interno del globo pallido al nucleo ventrale laterale del talamo sono confinate alla divisione anteriore, senza sovrapposizione con i fasci cerebellotalamici. La parte anteriore del nucleo ventrolaterale si proietta verso le aree premotoria e supplementare motoria della corteccia ma non all'area 4.

La corteccia somatosensitiva ipsilaterale (SI) si proietta all'area 4 in maniera topograficamente organizzata e con connessioni reciproche. Le proiezioni alle aree motorie partono dalle aree 1 e 2, con un contributo minimo o senza contributo dell'area 3b. Le fibre che originano dalla SI terminano negli strati corticali II e III dell'area 4, dove contraggono sinapsi principalmente con neuroni piramidali. Vi sono evidenze che i neuroni attivati monosinapticamente dalle fibre della SI, oltre a quelli attivati polisintapticamente, prendono contatto con le cellule piramidali dello strato V, tra cui le cellule di Betz, le quali danno origine al fascio corticospinale. I motoneuroni della corteccia motoria, che possono essere attivati dalla SI, sono caratterizzati da un'attivazione ritardata, soprattutto durante l'esecuzione del movimento. Alcuni studiosi hanno suggerito che il ruolo di questa via consista nel correggere il movimento durante la sua esecuzione. Altre fibre corticocorticali ipsilaterali arrivano all'area 4 dalla corteccia somatosensitiva secondaria (SII), posteriormente al solco centrale.

I neuroni dell'area 4 sono responsabili della stimolazione periferica e hanno campi recettoriali simili a quelli della corteccia somatosensitiva primaria. Le cellule localizzate posteriormente nella corteccia motoria rispondono a stimoli recettoriali di origine cutanea, mentre i neuroni che si trovano più anteriormente rispondono a stimoli provenienti dai tessuti profondi.

La corteccia motoria riceve fibre associative frontali dalla corteccia premotoria, dall'area supplementare motoria e dall'insula. È probabile che questi fasci modulino l'attività corticale motoria in relazione alla preparazione, alla guida e all'organizzazione temporale del movimento. L'area 4 invia e riceve fibre dalla stessa area controlaterale e proietta anche all'area supplementare motoria controlaterale.

Al di là del suo contributo al fascio corticospinale, la corteccia motoria presenta diverse proiezioni sottocorticali. Le connessioni con i nuclei striato e pontino sono numerose. Proietta anche nel nucleo subtalamico. Essa invia proiezioni a tutti i nuclei del tronco encefalico, che a loro volta danno origine alle vie discendenti al midollo spinale, nello specifico alla formazione reticolare, al nucleo rosso, al collicolo superiore, ai nuclei vestibolari e al nucleo olivare inferiore.

Fascio corticospinale

Il fascio corticospinale, o fascio piramidale, permette alla corteccia cerebrale di controllare direttamente i centri motori del midollo spinale (Cap. 12). Una connessione analoga con il tronco encefalico, la proiezione corticonucleare, ricopre una funzione simile in relazione ai nuclei motori del tronco encefalico (Cap. 13).

La percentuale di fibre corticospinali che originano dalla corteccia motoria primaria oscilla tra il 20 e il 30%. Esse originano dalle cellule piramidali dello strato V ed emettono assoni corticospinali con il diametro maggiore. Alcune di esse originano diffusamente da altre parti del lobo frontale, tra cui la corteccia premotoria e l'area supplementare motoria.

Molti assoni provenienti dalla corteccia frontale, soprattutto dalla corteccia motoria, terminano a livello del corno anteriore del midollo spinale. Nei neuromeri che fanno capo ai movimenti complessi della mano e delle dita, gli assoni del fascio corticospinale terminano a livello

lo della parte laterale del corno ventrale, in stretto rapporto con i gruppi neuronali motori. Una piccola percentuale stabilisce connessioni dirette monosinaptiche con i motoneuroni α . Tra il 40 e il 60% delle fibre del fascio piramidale origina dalle aree parietali, comprese l'area 3a, l'area 5 della parte superiore del lobo parietale, e SII nell'opercolo parietale. La maggior parte delle fibre di origine parietale termina a livello degli strati più profondi del corno posteriore del midollo spinale.

I motoneuroni corticali si attivano in proporzione alla forza di contrazione muscolare; risulta invece poco chiara la relazione tra l'attivazione dei motoneuroni e l'ampiezza del movimento. La loro attività precede di 50-100 millisecondi l'avvio dell'attività elettromiografica, suggerendo un ruolo dell'attivazione corticale nel generare il movimento piuttosto che nel suo monitoraggio.

Corteccia premotoria

L'area 6 di Brodmann si trova immediatamente di fronte alla corteccia motoria primaria (Fig. 17.9). Si estende sulla superficie mediale, dove diventa contigua con l'area 24 nella circonvoluzione del cingolo, anteriormente e inferiormente al lobulo paracentrale. All'interno di questa regione corticale si trova un certo numero di aree motorie funzionali. L'area 6 laterale, che si trova sulla superficie laterale dell'emisfero cerebrale, corrisponde alla corteccia premotoria.

La corteccia premotoria, considerando le connessioni associative corticocorticali ipsilaterali, viene suddivisa funzionalmente in un'area dorsale e in un'area ventrale (rispettivamente PMd e PMv).

Le principali connessioni talamiche che arrivano alla corteccia premotoria partono dalla divisione anteriore del nucleo ventrale laterale, dalla porzione centromediana, parafascicolare e centrolaterale dei nuclei intralaminari. Alcune proiezioni sottocorticali che arrivano al corpo striato e ai nuclei pontini sono prominenti; quest'area proietta anche al collicolo superiore e alla formazione reticolare. Sia la PMd sia la PMv contribuiscono al fascio corticospinale. Le fibre commessurali collegano l'area premotoria alle aree premotoria, motoria e parietale superiore (area 5) controlaterali. Le connessioni corticocorticali ipsilaterali con l'area 5 nella corteccia parietale superiore e con l'area 7b parietale inferiore sono comuni alle divisioni sia dorsali sia ventrali della corteccia premotoria, ed entrambe proiettano nella corteccia motoria primaria. L'area premotoria dorsale riceve fibre anche dalla corteccia temporale superoposteriore e proietta nella corteccia motoria supplementare. Il campo oculare frontale (area 8) è connesso alla suddivisione dorsale della corteccia premotoria. La maggiore differenza funzionale tra le due suddivisioni della corteccia premotoria è che l'area premotoria dorsale riceve fibre dalla corteccia prefrontale dorsolaterale, mentre l'area premotoria ventrale riceve fibre dalla corteccia prefrontale ventrolaterale. Si ritiene che tutte queste connessioni siano reciproche.

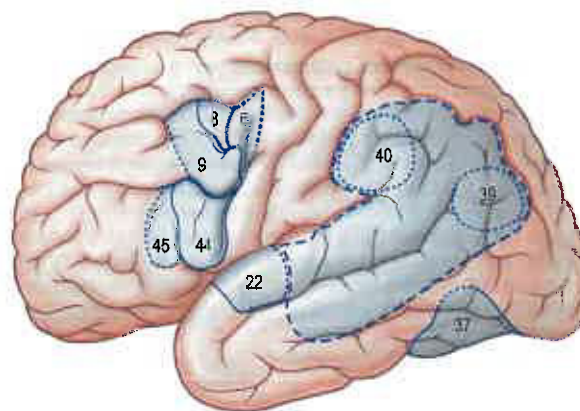


Fig. 17.9 Superficie laterale dell'emisfero cerebrale sinistro in cui vengono illustrati il campo oculare frontale (parti delle aree 6, 8 e 9), l'area motoria del linguaggio (di Broca, aree 44 e 45) e l'area di Wernicke. Il perimetro di queste aree è delimitato da una linea tratteggiata, a indicare il fatto che la loro precisa estensione resta incerta. L'area di Wernicke è rappresentata in vario modo da autorità diverse come un'ampia area parietotemporale che comprende le aree 39 e 40. Le aree 22 e 37 sono considerate da alcuni rispettivamente le aree uditive e visivo-uditive associate al discorso e al linguaggio.

L'attività neuronale nella corteccia premotoria in relazione sia alla preparazione al movimento sia al movimento stesso è stata ampiamente studiata sperimentalmente. La selezione della direzione del movimento è una caratteristica comune di molti neuroni della corteccia premotoria. Nei task comportamentali, i neuroni della corteccia premotoria dorsale mostrano inoltre attività anticipatoria, in cui la scarica e la selettività della direzione sono correlate al task, ma mostrano poche o nessuna modificazione in relazione alla stimolazione sensitiva. La PMd è importante probabilmente per settare il movimento e per contribuire alla preparazione motoria in relazione ai movimenti guidati da stimoli interni. Al contrario, la PMv è correlata maggiormente all'esecuzione di movimenti guidati da stimoli esterni, soprattutto visivi.

Campo oculare frontale

Il campo oculare frontale corrisponde a parti delle aree di Brodmann 6, 8 e 9 (si veda Fig. 17.9). Come si intuisce dal nome, il campo oculare frontale è deputato al controllo dei movimenti oculari. Esso riceve le sue principali proiezioni talamiche dal nucleo mediodorsale parvocellulare, con ulteriori afferenze dal *pulvinar* mediale, dal nucleo anteriore ventrale e dal complesso sopragenicolato-limitans, e si connette al nucleo paracentrale del gruppo intralaminare. Le vie talamocorticali al campo oculare frontale sono parte della via che origina dal collicolo superiore, dalla sostanza nera e dal nucleo dentato del cervelletto. Il campo oculare frontale ha connessioni corticocorticali ipsilaterali estese, poiché riceve fibre da molte aree visive dei lobi occipitale, parietale e temporale, tra cui l'area temporomediale (V5) e l'area 7a. Vi è anche una proiezione dalla circonvoluzione temporale superiore in corrispondenza dell'area acustica. Dal lobo frontale, il campo oculare frontale riceve fibre dalla corteccia prefrontale dorsolaterale e ventrolaterale. Il campo oculare frontale proietta alla corteccia premotoria dorsale e ventrale e all'area motoria mediale, probabilmente a livello del campo oculare supplementare adiacente all'area supplementare motoria propriamente detta. Proietta inoltre al collicolo superiore, al centro pontino dello sguardo all'interno della formazione reticolare pontina e ad altri nuclei oculomotori del tronco encefalico.

Corteccia supplementare motoria

L'area supplementare motoria (SMA; MII) è localizzata medialmente all'area 6 e si estende dalla superficie superolaterale dell'emisfero fino alla superficie mediale. L'area 24 della circonvoluzione del cingolo, adiacente all'area 6, contiene molte aree motorie che prendono il nome di aree motorie del cingolo. Un'ulteriore suddivisione funzionale, l'area presupplementare motoria, è situata anteriormente all'area supplementare motoria sulla superficie mediale della corteccia. In questo paragrafo, tali aree motorie addizionali vengono discusse insieme all'area supplementare motoria. L'area supplementare motoria riceve principalmente connessioni talamiche dalla parte anteriore del nucleo ventrale laterale che, a sua volta, è la principale area di afferenza dal segmento interno del globo pallido. Ulteriori afferenze talamiche derivano dal nucleo ventrale anteriore, dai nuclei intralaminari, soprattutto centrolaterali e centromediali, e dal nucleo mediodorsale. Le connessioni con il talamo sono reciproche. L'area supplementare motoria riceve connessioni da ampie regioni del lobo frontale ipsilaterale, tra cui la corteccia motoria primaria, l'area premotoria dorsale, la corteccia prefrontale dorsolaterale e ventrolaterale, la corteccia prefrontale mediale, la corteccia orbitofrontale e il campo oculare frontale. Queste connessioni sono reciproche, ma la maggiore via efferente ipsilaterale è diretta alla corteccia motoria. Le connessioni tra l'area supplementare motoria e il lobo parietale si determinano con l'area parietale superiore (area 5) e, in parte, con l'area parietale inferiore (area 7b). Esistono connessioni controlaterali con l'area supplementare motoria, l'area motoria e la corteccia premotoria dell'emisfero controlaterale. Le connessioni subcorticali, oltre che al talamo, sono dirette allo striato, al nucleo subtaimico e a nuclei pontini, alla formazione reticolare del tronco encefalico e al nucleo olivare inferiore. L'area supplementare motoria fornisce un contributo sostanziale al fascio corticospinale, contribuendo per il 40% circa delle fibre che originano dal lobo frontale.

L'area supplementare motoria contiene una rappresentazione somatotopica del corpo, in cui la gamba è posteriore, la faccia è anteriore e l'arto superiore è interposto tra esse. Il suo ruolo nel controllo del mo-

vimento riguarda prevalentemente attività complesse che richiedono un'organizzazione temporale di movimenti sequenziali e il recupero della memoria motoria.

È stato osservato che la stimolazione dell'area supplementare motoria nei pazienti coscienti determina una sensazione di urgenza motoria o un'anticipazione di movimento incipiente. Una regione anteriore all'area supplementare motoria per la rappresentazione del volto (aree 44, 45) è importante nella vocalizzazione e nella formulazione del discorso (si veda Fig. 17.9).

Corteccia prefrontale

La corteccia prefrontale sulla superficie laterale dell'emisfero cerebrale comprende prevalentemente le aree 9, 46 e 45 (si veda Fig. 17.9). Nei primati non umani si riconoscono due suddivisioni della corteccia prefrontale laterale: un'area dorsale corrispondente all'area 9, che probabilmente include anche la parte superiore dell'area 46, e un'area ventrale costituita dalla parte inferiore dell'area 46 e dall'area 45. Le aree 44 e 45 sono particolarmente evidenti nell'uomo, in quanto nell'emisfero dominante costituiscono l'area motoria del linguaggio (area di Broca) all'interno delle parti opercolare e triangolare della circonvoluzione frontale inferiore, situata immediatamente davanti al versante più inferiore della circonvoluzione precentrale. Entrambe le aree prefrontali dorsolaterale e ventrolaterale ricevono le maggiori afferenze talamiche dal nucleo mediodorsale, con ulteriori contributi dal *pulvinar* mediale, dal nucleo ventrale anteriore e dal nucleo paracentrale del gruppo intralaminare anteriore. L'area dorsolaterale riceve fibre associative lunghe dai segmenti posteriore e medio della circonvoluzione temporale superiore (tra cui l'area acustica associativa), dall'area parietale 7a e da gran parte della circonvoluzione temporale media. Riceve anche proiezioni dal polo frontale (area 10) e dalla corteccia prefrontale mediale (area 32) sulla superficie emisferica mediale. La corteccia prefrontale proietta all'area supplementare motoria, alla corteccia premotoria dorsale e al campo oculare frontale. Tutte queste connessioni talamiche e corticocorticali sono reciproche. Le connessioni commissurali sono dirette all'area omologa e alla corteccia parietale inferiore controlaterale. L'area prefrontale ventrolaterale riceve fibre associative lunghe dalle aree 7a e 7b del lobo parietale, dall'area acustica associativa dell'opercolo temporale, dall'insula e dalla parte anteriore del margine inferiore del solco temporale superiore. Riceve fibre di provenienza frontale dalla corteccia orbitofrontale anteriore e proietta al campo oculare frontale e alla corteccia premotoria ventrale. Si connette con l'area omologa controlaterale attraverso il corpo calloso. Queste connessioni, probabilmente, sono tutte reciproche.

La corteccia del polo frontale (area 10) riceve afferenze talamiche dal nucleo mediodorsale, dal *pulvinar* mediale e dal nucleo paracentrale. È connessa reciprocamente con la corteccia del polo temporale, con la corteccia orbitofrontale anteriore e con la corteccia prefrontale dorsolaterale. La corteccia orbitofrontale si connette con i nuclei talamici mediodorsale, anteromediale, ventrale anteriore, del *pulvinar* mediale, paracentrale e delle linee mediane. Arrivano fibre associative dalla corteccia inferotemporale, dalla parte anteriore della circonvoluzione temporale superiore e dal polo temporale. All'interno del lobo frontale, la corteccia orbitofrontale ha connessioni con la corteccia prefrontale mediale, con la corteccia prefrontale ventrolaterale e con le aree motorie mediali. Le fibre commissurali e le altre connessioni sono analoghe a quelle di tutte le aree neocorticali.

La corteccia prefrontale mediale è connessa con i nuclei talamici mediodorsale, ventrale anteriore, paracentrale, del complesso limitante il sopragenicolato della linea mediana e del *pulvinar* anteromediale. Riceve fibre dalla corteccia anteriore della circonvoluzione temporale superiore. All'interno del lobo frontale, ha connessioni con la corteccia orbitofrontale e con le aree motorie mediali della corteccia prefrontale dorsolaterale.

LOBO PARIETALE

Il lobo parietale è situato posteriormente al solco centrale sulle superfici superolaterale e mediale dell'emisfero cerebrale (si vedano Figg. 17.1 e 17.7). Questa regione fa parte della rete di connessioni coinvolte nel linguaggio complesso (si veda oltre). Posteriormente alla circonvoluzione sopramarginale e, ancora una volta, nell'emisfero dominante, la corteccia della circonvoluzione angolare è coinvolta nel processamento neuronale associato alla lettura e alla scrittura.

Solchi e circonvoluzioni del lobo parietale

Le circonvoluzioni parietali sono morfologicamente poco definite e tortuose e alcuni vengono definiti lobuli. Posteriormente, il lobo parietale è delimitato sul versante mediale dal solco parieto-occipitale e sul versante laterale da una linea immaginaria che unisce il punto in cui emerge il solco parieto-occipitale sul margine superolaterale con l'incisura preoccipitale (un piccolo solco situato sul margine inferolaterale circa 5 cm anteriormente al polo occipitale). Inferiormente è delimitato dal ramo posteriore della scissura laterale e dal suo prolungamento posteriore immaginario.

Il versante laterale del lobo parietale è suddiviso in tre aree dai solchi postcentrale e intraparietale. Il solco intraparietale si dispone in prevalenza longitudinalmente lungo la porzione media della superficie superolaterale parietale (si veda Fig. 17.1). Esso delinea il lobulo parietale superiore, continua medialmente con il precuneo, e il lobulo parietale inferiore, costituito dalle circonvoluzioni sopramarginale e angolare e da una circonvoluzione più posteriore continua con il lobo occipitale. Il versante inferiore della circonvoluzione sopramarginale all'interno del lobulo parietale inferiore dell'emisfero dominante corrisponde all'area di Wernicke che si estende lungo il versante posteriore della circonvoluzione temporale superiore.

La circonvoluzione postcentrale è situata posteriormente alla circonvoluzione precentrale, con cui è connessa lungo le estremità superiore e inferiore del solco centrale. Generalmente è più stretta della circonvoluzione precentrale. Entrambe le circonvoluzioni sono disposte obliquamente sulla superficie superolaterale dell'emisfero, appena superiormente alla scissura laterale, e le loro porzioni intermedie corrispondono approssimativamente al centro anteroposteriore di ciascun emisfero. Le porzioni superiori delle circonvoluzioni pre- e postcentrale, che costituiscono il lobulo paracentrale sulla superficie mediale dell'emisfero cerebrale, sono topograficamente correlate all'atrio ventricolare, situato posteriormente al talamo. Le porzioni inferiori di entrambe le circonvoluzioni coprono la metà posteriore dell'insula e sono topograficamente correlate al corpo del ventricolo laterale, situato posteriormente al talamo. La porzione della circonvoluzione subcentrale corrispondente alla base della circonvoluzione postcentrale si trova sopra alla circonvoluzione trasversa di Heschl, situata sulla superficie opercolare del lobo temporale (Wen et al. 1999).

Struttura interna e connettività del lobo parietale

Area somatosensitiva

La circonvoluzione postcentrale corrisponde all'area somatosensitiva primaria (SI; aree di Brodmann 5a, 3b, 1 e 2). L'area 3a si trova più anteriormente, accanto all'area motoria primaria del lobo frontale (area 4); l'area 3b si trova in profondità nella parete posteriore del solco centrale; l'area 1 si trova lungo il bordo posteriore del solco centrale; e l'area 2 occupa la porzione media della circonvoluzione postcentrale.

L'area somatosensitiva primaria contiene una rappresentazione topografica dell'emicorpo controlaterale. La faccia, la lingua e le labbra sono rappresentate inferiormente, il tronco e l'arto superiore sono rappresentati sulla superficie superolaterale e l'arto inferiore sulla superficie emisferica mediale; si delinea in questo modo il classico "omuncolo" (si veda Fig. 17.8).

Le proprietà somatosensitive della SI derivano dalle afferenze talamiche che giungono dal nucleo ventrale posteriore che, a sua volta, riceve il lemnisco mediale e i fasci spinotalamico e trigeminotalamico. Il nucleo è suddiviso in una parte ventrale posterolaterale, che riceve informazioni dal tronco e dagli arti, e in una parte ventrale posteromediale, in cui è rappresentata la testa. All'interno del nucleo ventrale posteriore, i neuroni localizzati centralmente rispondono a stimoli cutanei, mentre quelli localizzati nelle parti dorsali anteriore e posteriore, che formano un guscio intorno ai neuroni centrali, rispondono a stimoli profondi. Ciò si riflette nelle diverse proiezioni dirette al SI: il nucleo cutaneo centrale proietta all'area 3b, i neuroni dello strato profondo mandano fibre alle aree 3a e 2, e una zona interposta proietta all'area 1. All'interno del nucleo ventrale posteriore, i bastoncelli cellulari anteroposteriori rispondono con le stesse modalità e proprietà somatotopiche. Ogni aggregato cellulare sembra proiettare a una ristretta zona focale della SI di circa 0,5 mm di ampiezza, che forma strisce orientate in senso mediolaterale lungo la SI. La terminazione laminare delle fibre talamocorticali che originano dal

nucleo ventrale posteriore è differente a livello delle varie suddivisioni citoarchitettoniche della SI. A livello di 3a e 3b, questi assoni terminano prevalentemente nello strato IV e nell'adiacente parte profonda dello strato III, mentre nelle aree 1 e 2 terminano nella metà profonda dello strato III, senza coinvolgere la lamina IV. Altre fibre talamocorticali originano dal sistema intralaminare, soprattutto dal nucleo centrale laterale.

All'interno della SI si osserva una complessa rete di connettività. Sembra esservi una progressione gerarchica dell'elaborazione degli stimoli che, partendo dall'area 3b, si portano all'area 1 e all'area 2. All'esterno della circonvoluzione postcentrale, la SI mostra connessioni corticocorticali associative ipsilaterali con l'area somatosensitiva secondaria (SII), l'area 5 della parte superiore lobo parietale, l'area 4 della circonvoluzione precentrale nella corteccia motoria e l'area supplementare motoria nella parte mediale dell'area 6 del lobo frontale.

La SI mostra connessioni commessurali reciproche con la sua omologa controlaterale, a eccezione delle corteccie, che contengono la rappresentazione delle estremità distali che sono relativamente prive di tali connessioni. Le fibre callose nella SI originano principalmente dalla parte profonda dello strato III e terminano negli strati I-IV. Le cellule piramidali che contribuiscono alle proiezioni callose ricevono connessioni talamiche e commessurali monosinaptiche.

La SI si connette reciprocamente con strutture sottocorticali quali il talamo e il claustrum, e riceve afferenze dal nucleo basale di Meynert, dal *locus coeruleus* e dal rafe mesencefalico. A queste si aggiungono ulteriori proiezioni sottocorticali importanti. Le fibre corticostriate, che originano nello strato V, si portano principalmente al *putamen* ipsilaterale. Le fibre corticopontine e corticotettali dalla SI originano nello strato V. La SI proietta nei nuclei pontini principali e nel nucleo reticolare del tegmento pontino. Inoltre vi sono fibre che originano dalla SI e si portano nei nuclei della colonna dorsale e nel midollo spinale. Le cellule piramidali corticospinali si trovano nello strato V della SI. La rappresentazione topografica presente nella corteccia viene preservata in relazione ai segmenti spinali verso cui si portano le afferenze che originano dalle varie porzioni della circonvoluzione postcentrale. Ad esempio, dall'area di rappresentazione del braccio, vi sono fibre che si portano al rigonfiamento cervicale, dall'area di rappresentazione della gamba vi sono fibre che si portano al rigonfiamento lombosacrale e così via. All'interno della sostanza grigia del midollo spinale, le fibre provenienti dalla SI terminano nel corno dorsale, nelle lamine 3-5 di Rexed, quelle delle aree 3b e 1 terminano più dorsalmente, e quelle dell'area 2 più ventralmente.

L'area somatosensitiva secondaria (SII) si localizza a livello del margine superiore della scissura laterale, posteriormente al solco centrale. La SII contiene una rappresentazione somatotopica del corpo, con la testa e la faccia situate anteriormente, adiacenti alla SI, e le regioni sacrali più posteriormente. Essa è connessa reciprocamente con il nucleo ventrale posteriore del talamo ed è organizzata in maniera topografica. Alcuni neuroni talamici proiettano probabilmente sia alla SI sia alla SII mediante fibre collaterali. Altre connessioni talamiche della SII si instaurano con il gruppo posteriore dei nuclei e con il nucleo laterale centrale intralaminare. La SII proietta anche alle lamine da IV a VII del corno dorsale del midollo spinale cervicotoracico, ai nuclei della colonna dorsale, al nucleo principale del trigemino e alla sostanza grigia periacqueduttale del mesencefalo.

All'interno della corteccia, la SII si connette reciprocamente con la SI con un'organizzazione topografica e proietta alla corteccia motoria primaria. La SII proietta con una modalità topograficamente organizzata anche alla parte laterale dell'area 7 (area 7b) nella parte superiore del lobo parietale e alla parte posteriore della circonvoluzione del cingolo. Le aree SII di entrambi i lati sono interconnesse attraverso il corpo calloso, sebbene le rappresentazioni delle estremità siano anche in questo caso probabilmente escluse. Esistono altre proiezioni callose dirette alla SI e all'area 7b.

Studi sperimentali hanno dimostrato che i neuroni della SII rispondono in modo specifico a stimoli cutanei transitori (ad es. stimoli di sfioramento o di percussione), caratteristici della risposta periferica dei corpuscoli di Pacini. La SII mostra una scarsa attività in risposta a stimoli continui.

Lobulo parietale superiore e inferiore

Posteriormente alla circonvoluzione postcentrale, la parte superiore del lobo parietale è costituita dalle aree 5, 7a e 7b (si veda Fig. 17.6). L'area 5 riceve una densa proiezione a direzione anterograda da tutte le aree

citoarchitettoniche della SI in maniera topograficamente organizzata. Le afferenze talamiche giungono dal nucleo laterale posteriore e dal nucleo centrale laterale del gruppo intralaminare. Fibre corticocorticali ipsilaterali si portano dall'area 5 all'area 7, all'area premotoria, all'area supplementare motoria, alla parte posteriore della circonvoluzione del cingolo e alla corteccia granulare dell'insula. Le connessioni commesurali su entrambi i lati dell'area 5 tendono a non interessare le aree che rappresentano gli arti distali. Le cellule dell'area 5 hanno una modalità di risposta più complessa delle cellule della SI, con campi recettoriali più grandi, e risulta evidente una modalità convergente delle afferenze. L'area 5 contribuisce al fascio corticospinale.

LOBO OCCIPITALE

Sulla superficie cerebrale superolaterale, il lobo occipitale è situato posteriormente a una linea immaginaria che unisce il punto da cui emerge la scissura parieto-occipitale sul margine superomediale dell'emisfero cerebrale con l'incisura preoccipitale di Meynert (circa 5 cm anteriormente al polo occipitale) (si veda Fig. 17.7). Sulla superficie mediale, il lobo occipitale è delimitato anteriormente dal solco parieto-occipitale e dal suo prolungamento verso il tentorio del cervelletto. Lungo la superficie cerebrale inferiore, la base del lobo occipitale si continua con la base del lobo temporale. La superficie superolaterale del lobo occipitale è situata quasi completamente dietro la parte squamosa dell'osso occipitale; la sua superficie mediale guarda verso il versante più posteriore della falce del cervelletto, e la superficie inferiore poggia sul tentorio del cervelletto. I solchi e le circonvoluzioni del lobo occipitale, soprattutto della sua superficie superolaterale, mostrano un numero maggiore di variazioni anatomiche rispetto ad altri lobi: ciò si riflette in una letteratura spesso confusa, in cui lo stesso solco può essere identificato utilizzando nomi diversi, e si può attribuire lo stesso nome a due solchi palesemente diversi. La particolare complessità nelle variazioni che riguardano i solchi, e quindi anche le circonvoluzioni, in questa parte del lobo occipitale è stata attribuita alla variabilità che si osserva nelle pieghe corticali regionali che si riflette nella diversità relativa all'origine dei solchi, al grado di segmentazione, alla lunghezza, alla profondità e alla geometria intrasolcale. Per quanto riguarda i principali solchi noti, sembra esserci un consenso ragionevole che i solchi parieto-occipitale, calcarino, paracalcarino, linguale, occipitale trasverso, occipitale laterale inferiore e occipitale anteriore, insieme alle parti occipitali dei solchi occipitotemporal collaterale e laterale, siano caratteristiche costanti della superficie del lobo occipitale, a differenza dei solchi occipitale superiore, occipitale laterale superiore, occipitale inferiore, lunato e occipitopolare che sono meno costanti. (Per ulteriori dettagli, si vedano Iaria e Petrides 2007, Iaria et al. 2008, Alves et al. 2012, Malikovic et al. 2012.)

Solchi e circonvoluzioni del lobo occipitale

La superficie cerebrale superolaterale del lobo occipitale presenta due o tre circonvoluzioni (superiore, media e inferiore, oppure O1, O2 e O3, rispettivamente). Essi convergono posteriormente a formare il polo occipitale. Generalmente, sono presenti solo la circonvoluzione superiore e inferiore; l'area corrispondente alla circonvoluzione occipitale media si trova tra l'estensione inferiore del solco intraoccipitale (occipitale superiore od occipitale trasverso) e il solco laterale (od occipitale inferiore).

La circonvoluzione fusiforme o temporo-occipitale laterale si trova lungo la transizione temporo-occipitale. La sua parte posteriore od occipitale è delimitata medialmente dal solco collaterale e lateralmente dal solco occipitotemporale; di conseguenza si trova tra la circonvoluzione linguale medialmente e la circonvoluzione occipitale inferiore lateralmente. La parte occipitale della circonvoluzione fusiforme (O4) è situata sul tentorio del cervelletto appena posteriormente alla parte petrosa dell'osso temporale. Topograficamente, essa corrisponde al pavimento dell'atrio ventricolare; la parte temporale della circonvoluzione si trova sotto il cornu temporale o inferiore del ventricolo laterale.

Il solco occipitotemporale raramente si estende posteriormente sino al polo occipitale; entrambi il solco collaterale e occipitotemporale mostrano spesso rami laterali secondari e si fondono anteriormente. Il versante inferiore o basale della circonvoluzione occipitale inferiore è situato lateralmente alla circonvoluzione fusiforme e rappresenta la

porzione più inferiore del versante laterale del lobo occipitale. Lungo il margine inferolaterale dell'emisfero, la circonvoluzione temporale inferiore si continua con la circonvoluzione occipitale inferiore sull'incisura preoccipitale, e la circonvoluzione occipitale inferiore si continua con la circonvoluzione linguale lungo il polo occipitale. Lungo i versanti parietale e occipitale del margine superomediale dell'emisfero, il lobulo parietale superiore si continua con il precuneo, mentre la circonvoluzione occipitale superiore si continua con il cuneo e con la circonvoluzione linguale rispettivamente al di sopra e al di sotto del solco calcarino.

Struttura interna e connettività del lobo occipitale

Il lobo occipitale è composto quasi interamente dalle aree di Brodmann 17, 18 e 19. L'area 17, la corteccia striata, corrisponde all'area visiva primaria (VI). Altre aree visive distinte si trovano nella corteccia occipitale e temporale. Nell'area 18 si trovano le suddivisioni funzionali V2, V3 (dorsale e ventrale) e V3A. Altre aree funzionali a livello della giunzione della corteccia occipitale con i lobi parietale o temporale si trovano interamente o in parte nell'area 19.

L'area visiva primaria è localizzata prevalentemente sulla superficie mediale del lobo occipitale, ed è adiacente alle fibre nervose sottocorticali della stria di Gennari nello strato 4, da cui il nome alternativo di corteccia striata.

Esso occupa i margini superiore e inferiore e la porzione profonda della parte posteriore del solco calcarino e si estende nel cuneo e nel lobulo linguale.

La corteccia visiva primaria riceve fibre afferenti dal nucleo genicolato laterale attraverso la radiazione ottica (Fig. 17.10). Quest'ultima curva posteriormente e si distribuisce nella sostanza bianca del lobo occi-

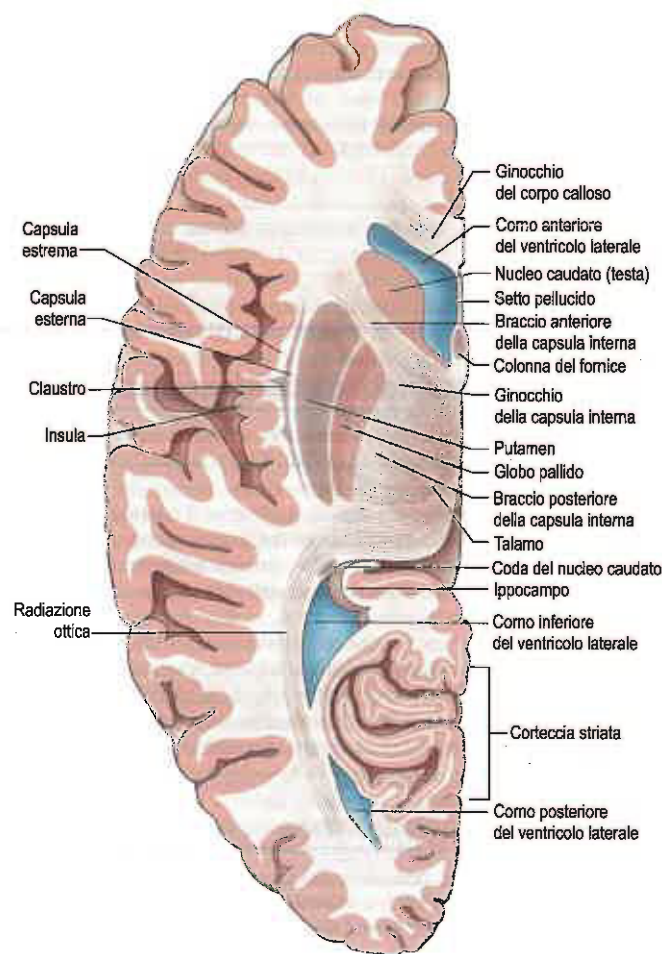


Fig. 17.10 Versante superiore di una sezione orizzontale dell'emisfero cerebrale sinistro.

pitale. Le sue fibre terminano con una modalità punto a punto nella corteccia striata. La corteccia di ogni emisfero riceve impulsi da due emiretine, che rappresentano la metà controlaterale del campo visivo binoculare. I quadranti retinici superiore e inferiore sono connessi con le aree corrispondenti della corteccia striata. Quindi, i quadranti retinici superiori (che rappresentano la metà inferiore del campo visivo) sono connessi con la corteccia visiva localizzata al di sopra del solco calcarino, mentre i quadranti retinici inferiori (che rappresentano la metà superiore del campo visivo) sono connessi con la corteccia visiva localizzata al di sotto del solco calcarino. Le parti periferiche delle retine vanno ad attivare le porzioni più anteriori della corteccia visiva. La macula si connette a una parte posteriore intorno al polo occipitale che è sproporzionatamente grande.

La corteccia striata è granulare. Lo strato IV, dove si trova la stria di Gennari, viene comunemente diviso in tre ulteriori strati. Procedendo dalla superficie in profondità, questi vengono chiamati IVA, IVB (contenente la stria) e IVC. Lo strato IVC, densamente cellulare, viene ulteriormente suddiviso in una parte superficiale IVC α e una profonda IVC β . Lo strato IVB contiene pochi neuroni, principalmente non piramidali. Le afferenze all'area 17 che derivano dal nucleo genicolato laterale terminano in modo predominante negli strati IVA e IVC. Altre afferenze talamiche, che derivano dal nucleo inferiore del *pulvinar* e dal gruppo intralaminare, si portano agli strati I e VI. Le fibre genicolocorticali terminano in bande alternanti. Gli assoni delle lamine genicolate, che ricevono informazioni dall'occhio ipsilaterale (lamine 2, 3 e 5), sono separati da quelli delle lamine che ricevono stimoli dall'occhio controlaterale (lamine 1, 4 e 6). I neuroni dello strato IVC sono monocellulari, cioè rispondono alla stimolazione di un occhio o dell'altro, ma non a entrambi. Questa segregazione orizzontale costituisce la base anatomica della dominanza oculare poiché i neuroni che vengono attivati verticalmente dalla pia madre alla sostanza bianca, sebbene siano binoculari al di fuori dello strato IV, mostrano una preferenza per la stimolazione dell'uno o dell'altro occhio. L'altra base funzionale dell'organizzazione colonnare corticale visiva è la colonna di orientamento. È stato osservato che un elettrodo che passa in profondità della corteccia perpendicolarmente alla pia reclusa una serie di neuroni che rispondono preferenzialmente a una linea retta stazionaria o in movimento orientata in una certa direzione nel campo visivo. Le cellule dotate dei campi recettivi semplici, complesso e ipercomplesso si trovano nell'area 17. Le cellule semplici rispondono in maniera ottimale a linee orientate secondo una ben precisa direzione. Le cellule complesse rispondono a linee che si trovano dovunque nel campo recettoriale, ma che hanno uno specifico orientamento. Le cellule ipercomplesse sono simili alle cellule complesse ma, in questo caso, anche la lunghezza della linea che determina lo stimolo è importante per una risposta ottimale. Esiste una relazione tra la complessità della risposta e la posizione delle cellule rispetto alle lamine. Le cellule semplici sono situate soprattutto nello strato IV, mentre quelle complesse e ipercomplesse predominano negli strati II e III o negli strati V e VI.

L'area visiva secondaria (V2) occupa la maggior parte dell'area 18 ma non corrisponde perfettamente a essa. Essa contiene una rappresentazione retinotopica completa dell'emicampo visivo, che rappresenta l'immagine speculare di quella dell'area 17, con il meridiano verticale rappresentato più posteriormente lungo il margine compreso tra le aree 17 e 18. Le principali proiezioni corticocorticali ipsilaterali a direzione anterograda dirette all'area V2 derivano dalla V1. Le proiezioni a direzione anterograda che originano da V2 sono dirette a diverse altre aree visive (con connessioni reciproche di riproiezione), inclusa l'area visiva terziaria (V3) e le sue varie suddivisioni (V3/V3d; VP/V3v; V3a), all'area visiva quaternaria (V4), alle aree nelle corteccie associative temporale e parietale e al campo oculare frontale. Le afferenze talamiche a V2 provengono dal nucleo genicolato laterale, dai nuclei inferiore e laterale del *pulvinar* e da parte del gruppo dei nuclei intralaminari. Esistono inoltre ulteriori afferenze sottocorticali simili a quelle delle altre aree corticali. Le efferenze subcorticali derivano principalmente dagli strati V e VI. Esse si dirigono al talamo, al claustrum, al collicolo superiore, al pretetto, alla formazione reticolare del tronco encefalico, allo striato e al ponte. Come per l'area 17, le connessioni callose di V2 sono limitate soprattutto alla corteccia, che contiene la rappresentazione del meridiano verticale.

L'area visiva terziaria (V3) è una piccola striscia di tessuto che si congiunge al margine anteriore di V2, pur restando probabilmente nell'ambito dell'area 18 di Brodmann. La V3 è stata suddivisa in regioni dorsali

(V3/V3d) e regioni ventrali (VP/V3v) sulla base delle afferenze dall'area V1, della mieloarchitettura, delle connessioni callose associative e delle caratteristiche dei campi recettoriali. La suddivisione dorsale, e non quella ventrale, riceve dalla V1. Dal punto di vista funzionale, la parte dorsale mostra un grado di selettività inferiore nei confronti delle lunghezze d'onda, una maggiore specificità per la direzione e campi recettoriali più piccoli rispetto alla suddivisione ventrale. Entrambe le aree ricevono una proiezione a direzione anterograda dalla V2 e sono interconnesse mediante fibre associative. Un'ulteriore area visiva, l'area V3A, è situata anteriormente alla suddivisione dorsale della V3. Essa riceve connessioni associative afferenti dalle aree V1, V2, V3/V3d e VP/V3v, e mostra un'organizzazione topografica complessa e irregolare. Tutte le suddivisioni proiettano a diverse aree visive nelle corteccie parietale, occipitale e temporale, inclusa V4, e ai campi visivi centrali.

L'area visiva quaternaria, V4, si trova nell'area 19 anteriormente al complesso V3 e riceve proiezioni ipsilaterali da V2. Essa riceve una principale proiezione a direzione anterograda ipsilaterale dalla V2. Le selettività per il colore e per l'orientamento possono essere trasmesse alla V4 e un danno bilaterale causa acromatopsia. V4 è più di una semplice area di discriminazione cromatica, giacché è coinvolta anche nel discriminare l'orientamento, la forma e il movimento degli stimoli luminosi. Essa manda una proiezione a direzione anterograda alla corteccia temporale inferiore e riceve afferenze retrograde. Si connette inoltre anche con altre aree visive localizzate dorsalmente nel lobo temporale e nel lobo parietale. Le connessioni talamocorticali si instaurano con il *pulvinar* laterale e inferiore e con i nuclei intralaminari. Altre connessioni sottocorticali si conformano al pattern generale di tutte le aree corticali. Le connessioni callose si instaurano con la V4 controlaterale e con altre aree visive occipitali.

L'elaborazione visiva nelle corteccie temporale inferiore e temporo-parietale coinvolge due vie parallele (flussi visivi dorsale e ventrale) che emanano dal lobo occipitale e sono specializzate rispettivamente nell'azione e nella percezione (Goodale e Milner 1992, Goodale et al. 2005). La via dorsale, deputata principalmente alla discriminazione visivo-spaziale, proietta dalla V1 e V2 alle aree temporali superiori e parietotemporali circostanti, e infine all'area 7a della corteccia parietale; essa media le trasformazioni sensitivo-motorie necessarie per consentire azioni guidate dalla vista e dirette verso un oggetto. L'area visiva quaternaria, V4, è un importante ripetitore per le proiezioni del flusso ventrale che è correlato all'identificazione percettiva degli oggetti. Le sue connessioni decorrono in sequenza lungo la circonvoluzione temporale inferiore e in maniera anterograda, dalla V4 alle corteccie temporali posteriore, intermedia, anteriore e inferiore. Infine, raggiungono le aree temporale polare e temporale mediale per interfacciarsi quindi con il sistema limbico.

LOBO TEMPORALE

La superficie laterale del lobo temporale è situata inferiormente alla scissura laterale, sotto la porzione squamosa dell'osso temporale. La superficie basale si trova sopra il pavimento della fossa cranica media posteriormente alla grande ala dell'osso sfenoide. La superficie opercolare si trova all'interno della scissura laterale (si veda Fig. 17.1). Lungo la superficie superolaterale dell'emisfero, il limite posteriore del lobo temporale è arbitrariamente delimitato da linee immaginarie che decorrono dalla parte superomediale del solco parieto-occipitale all'incisura preoccipitale, e da un prolungamento posteriore della scissura laterale. Dal punto di vista funzionale, il lobo temporale è correlato bilateralmente alle funzioni uditive e nell'emisfero dominante soprattutto alla comprensione del linguaggio. (Per un'ulteriore trattazione dell'anatomia microchirurgica del lobo temporale, si veda Kucukyuruk et al. 2012.)

Solchi e circonvoluzioni del lobo temporale

La superficie laterale è composta dalle circonvoluzioni temporali superiore, media e inferiore (T1, T2 e T3, rispettivamente), separate dai solchi temporali superiore e inferiore e sono tutte parallele alla scissura laterale (si vedano Figg. 17.1 e 17.7). Anteriormente, la circonvoluzione temporale media è generalmente più breve; quando ciò si verifica, le circonvoluzioni superiore e inferiore si uniscono a formare il polo temporale.

Struttura interna e connettività del lobo temporale

Le circonvoluzioni temporali superiore, media e inferiore corrispondono alle aree di Brodmann 22, 21 e 20 rispettivamente, e il polo temporale corrisponde all'area 38. La circonvoluzione temporale trasversa anteriore e l'adiacente circonvoluzione temporale superiore hanno una funzione uditiva e sono raggruppate nell'area 42 di Brodmann. La circonvoluzione anteriore corrisponde approssimativamente all'area 41.

L'opercolo temporale ospita la corteccia uditiva primaria, AI. Questa corrisponde all'area granulare 41 nella circonvoluzione temporale trasversa. Le aree circostanti costituiscono la corteccia uditiva associativa. La corteccia uditiva primaria è connessa reciprocamente con tutte le suddivisioni del nucleo genicolato mediale e può ricevere ulteriori proiezioni talamocorticali dal *pulvinar* mediale. Le fibre genicolocorticali terminano estesamente nello strato IV. La AI contiene una rappresentazione tonotopica della coclea in cui le frequenze alte sono rappresentate posteriormente e quelle basse anteriormente. Le singole cellule rispondono a singoli toni di una stretta banda di frequenze. Le cellule che vengono attraversate verticalmente da un singolo microelettrodo rispondono alla medesima frequenza.

La corteccia uditiva si connette con la corteccia prefrontale, nonostante le proiezioni della AI siano esigue. In generale, le parti posteriori dell'opercolo proiettano alle aree 8 e 9. Le parti centrali proiettano alle aree 8, 9 e 46. Le regioni più anteriori proiettano alle aree 9 e 46, all'area 12 sulla superficie orbitaria dell'emisfero e alla circonvoluzione del cingolo anteriore sulla superficie mediale. Le connessioni cortico-corticali con l'emisfero controlaterale si effettuano con l'area AI e le regioni circostanti. Le connessioni della via associativa uditiva con direzione anterograda convergono con quelle delle altre vie associative sensitive in regioni corticali nel solco temporale superiore.

L'area corticale posteriore dell'emisfero dominante, area di Wernicke, è intrinsecamente correlata alla corteccia uditiva. In particolare, è responsabile della comprensione del linguaggio ma la sua stimolazione causa un blocco del discorso. L'area di Wernicke non è anatomicamente ben definita, ma occupa soprattutto il versante posteriore della circonvoluzione temporale superiore e quello basale della circonvoluzione sopramarginale. Essa può estendersi inferiormente lungo la circonvoluzione temporale media e anteriormente sino a 3 cm dal polo temporale (Ojemann et al. 1989).

Una serie di evidenze sperimentali suggeriscono che l'area 21, la corteccia temporale media, sia polisensitiva nell'uomo e che sia connessa con le vie associative corticali acustica, somatosensitiva e visiva. L'area associativa acustica della circonvoluzione temporale superiore proietta, con una modalità complessa e analogamente alla corteccia parietale, alla circonvoluzione temporale media, la quale si connette al lobo frontale: le regioni più posteriori proiettano alla corteccia prefrontale posteriore, alle aree 8 e 9, mentre le regioni intermedie si connettono più anteriormente con le aree 19 e 46. Ancora più avanti, la circonvoluzione temporale media si connette con le aree prefrontali anteriori 10 e 46, e con le aree orbitofrontali anteriori 11 e 14. La parte più anteriore della corteccia temporale media si connette con la corteccia orbitofrontale posteriore, con l'area 12 e con la superficie mediale del polo frontale. La corteccia più anteriore della circonvoluzione temporale media si connette inoltre al polo temporale e alla corteccia entorinale. Le connessioni talamiche si instaurano con i nuclei del *pulvinar* e con il gruppo intralaminare. Altre connessioni sottocorticali seguono il pattern generale delle aree corticali. Alcune proiezioni (ad es. quelle pontine) sono ridotte al minimo, soprattutto dalla parte più anteriore del lobo temporale. La risposta fisiologica delle cellule della circonvoluzione temporale media mostra un ruolo nella convergenza delle differenti modalità sensitive e molti neuroni rispondono alla presenza di facce.

La corteccia temporale inferiore, l'area 20, è un'area associativa visiva più intensa. La parte posteriore della corteccia temporale inferiore riceve fibre corticocorticali ipsilaterali principali dalle aree visive occipitotemporali, soprattutto dalla V4. Essa contiene una rappresentazione retinotopica del campo visivo controlaterale e proietta tramite una principale via anterograda alla parte anteriore della corteccia temporale inferiore. La corteccia temporale inferiore anteriore proietta al polo temporale e alle aree paralimbiche della superficie mediale del lobo temporale. Ulteriori connessioni associative ipsilaterali del-

la corteccia temporale inferiore si instaurano con la corteccia temporale media anteriore, nelle pareti della circonvoluzione temporale superiore, e con le aree visive della corteccia parietotemporale. Le connessioni del lobo frontale si instaurano con l'area 46 nella corteccia prefrontale dorsolaterale (temporale posteriore inferiore) e con la corteccia orbitofrontale (temporale inferiore anteriore). L'area posteriore si connette anche con il campo oculare frontale. Vi sono connessioni talamiche reciproche con i nuclei del *pulvinar*; la parte posteriore è connessa principalmente con i nuclei laterali e inferiori, mentre la parte anteriore è connessa con i nuclei mediale e laterale del *pulvinar*. Vi sono connessioni intralaminari con i nuclei centromediale e paracentrale. Altre connessioni sottocorticali sono analoghe a quelle delle aree corticali in genere. Si creano connessioni callose tra le aree corrispondenti e le aree associative visive adiacenti di ciascun emisfero.

La corteccia del polo temporale riceve proiezioni anterograde da ampie aree della corteccia associativa temporale situate appena posteriormente a essa. La parte dorsale del polo temporale riceve soprattutto afferenze di tipo uditivo dalla parte anteriore della circonvoluzione temporale superiore. La parte inferiore del polo temporale riceve afferenze visive dalla parte anteriore della corteccia temporale inferiore. Si effettuano altre connessioni ipsilaterali con l'insula anteriore, la corteccia orbitofrontale posteriore e mediale e la corteccia prefrontale mediale. Il polo temporale proietta alle aree limbiche e paralimbiche. Le connessioni talamiche sono principalmente con i nuclei mediali del *pulvinar* e con i nuclei intralaminari e della linea mediana. Le altre connessioni sottocorticali sono simili a quelle delle aree corticali in genere, sebbene alcune proiezioni, come quelle per i nuclei pontini, siano relativamente minori. La risposta fisiologica dei neuroni del polo temporale e della corteccia temporale più mediale è associata al comportamento e al riconoscimento di aspetti di alto livello degli stimoli sociali.

La corteccia del lobo temporale mediale include le parti più importanti del sistema limbico, come l'ippocampo e la corteccia entorinale. Le aree neocorticali adiacenti a queste regioni limbiche sono raggruppate nella corteccia associativa temporo-mediale.

I nuclei dell'amigdala proiettano alle aree neocorticali da cui ricevono anche fibre, soprattutto alle aree del lobo temporale e probabilmente alla corteccia parietale inferiore. La densità di queste vie aumenta in direzione del polo temporale.

LOBO INSULARE

L'insula costituisce la base della cisterna silviana e si trova tra i lobi frontale e temporale (Fig. 17.11).

Solchi e circonvoluzioni del lobo insulare

L'insula dispone di entrambe le superfici laterale e anteriore. I solchi delimitanti superiore e inferiore sono dal punto di vista morfologico veri solchi che delimitano la superficie insulare laterale separandola dall'opercolo frontoparietale, dalla superficie insulare laterale e dall'opercolo temporale (Türe et al. 1999). Il limite insulare anteriore è notevolmente più profondo e morfologicamente tipico di una scissura o spazio rettilineo e separa la superficie anteriore dell'insula dall'opercolo fronto-orbitario. Anteriormente alla testa del nucleo caudato, la metà superiore del fondo del solco limitante anteriore è separata da un recesso anteriore rettilineo del ventricolo laterale per interposizione delle fibre del sottile braccio anteriore della capsula interna, mentre il fondo della metà inferiore continua verso la regione della sostanza perforata striatopallidale ventrale o anteriore (Heimer 2003).

Struttura interna e connettività del lobo insulare

Dal punto di vista citoarchitettonico si riconoscono tre zone a livello dell'insula. Anteriormente e a livello della porzione caudale dell'insula centrale, la corteccia è agranulare. È circondata da una striscia di corteccia disgranulare, in cui si riconoscono le lamine II e III, che è circondata a sua volta da una zona più esterna di corteccia granulare omotipica che si estende fino al margine caudale dell'insula.

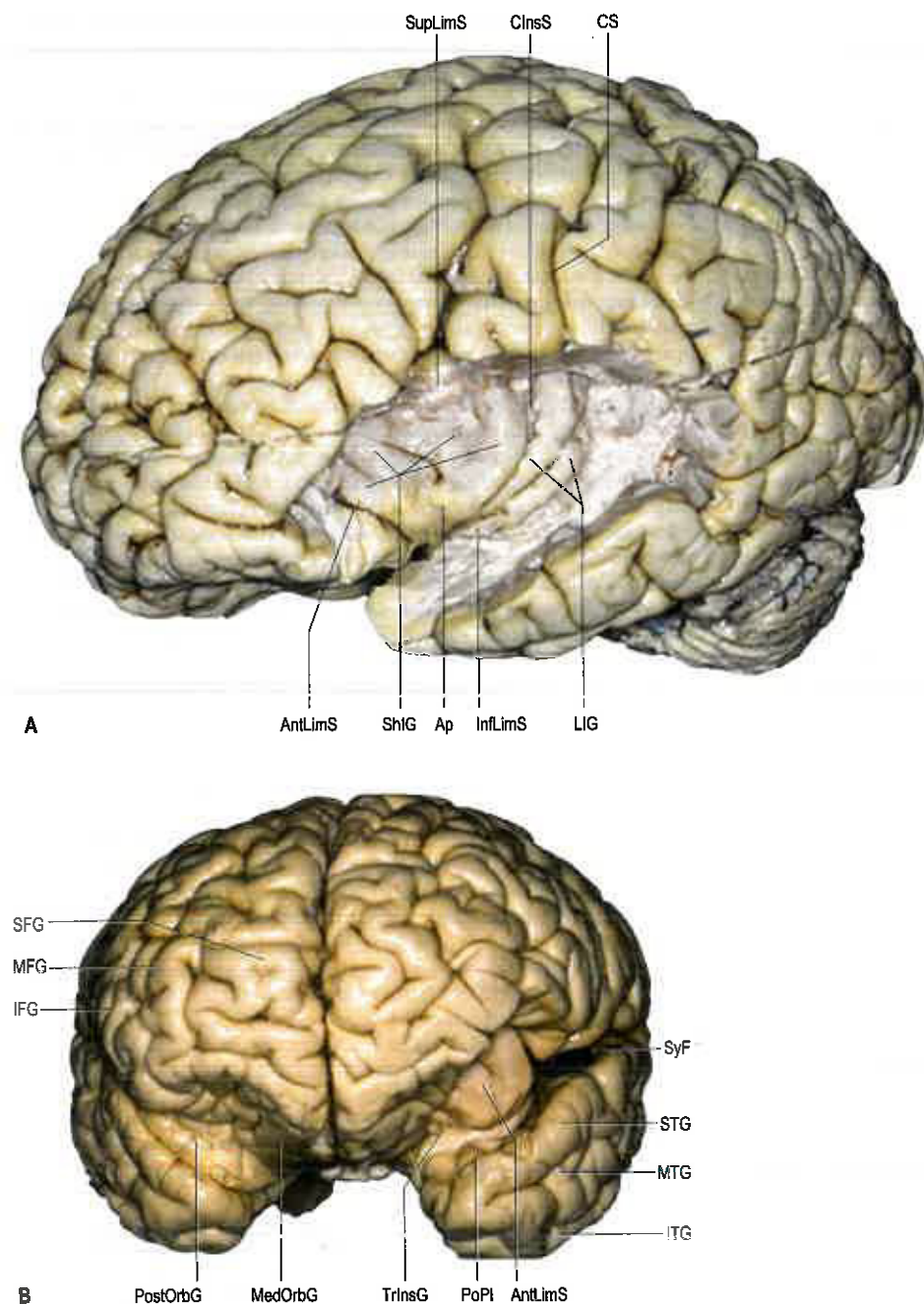


Fig. 17.11 Superfici laterale (A) e anteriore (B) dell'insula. Abbreviazioni: AntLimS, solco limitante anteriore; Ap, apice insulare; ClnsS, solco insulare centrale; CS, solco centrale; IFG, circonvoluzione frontale inferiore; InfLimS, solco limitante inferiore; ITG, circonvoluzione temporale inferiore; LIG, circonvoluzione insulare lunga; MedOrbG, circonvoluzione orbitaria media; MFG, circonvoluzione frontale media; MTG, circonvoluzione temporale media; PoPl, piano polare della superficie temporale opercolare; PostOrbG, circonvoluzione orbitaria posteriore; SFG, circonvoluzione frontale superiore; ShIG, circonvoluzione insulare breve; STG, circonvoluzione temporale superiore; SupLimS, solco limitante superiore dell'insula; SyF, scissura laterale o di Silvio; TrnsG, circonvoluzione insulare trasversa. (Per gentile concessione di Ribas GC. Solchi e circonvoluzioni cerebrali. Neurosurg Focus 2010, 28(2):E2.) Superfici laterale (A) e anteriore (B) dell'insula. Abbreviazioni: AntLimS, solco limitante anteriore; Ap, apice insulare; ClnsS, solco insulare centrale; CS, solco centrale; IFG, circonvoluzione frontale inferiore; InfLimS, solco limitante inferiore; ITG, circonvoluzione temporale inferiore; LIG, circonvoluzione insulare lunga; MedOrbG, circonvoluzione orbitaria media; MFG, circonvoluzione frontale media; MTG, circonvoluzione temporale media; PoPl, piano polare della superficie temporale opercolare; PostOrbG, circonvoluzione orbitaria posteriore; SFG, circonvoluzione frontale superiore; ShIG, circonvoluzione insulare breve; STG, circonvoluzione temporale superiore; SupLimS, solco limitante superiore dell'insula; SyF, scissura laterale o di Silvio; TrnsG, circonvoluzione insulare trasversa. (Per gentile concessione di Ribas GC. Solchi e circonvoluzioni cerebrali. Neurosurg Focus 2010, 28(2):E2.)

Le afferenze talamiche all'insula derivano dalle suddivisioni del nucleo ventrale posteriore e del corpo genicolato mediale, dalle parti orale e mediale del *pulvinar*, dal complesso sopragenicolato-limitans, dal nucleo mediodorsale e dai nuclei dei gruppi intralaminare e della linea mediana. Sembra che la corteccia agranulare anteriore sia connessa soprattutto con i nuclei mediodorsale e ventrale posteriore, mentre la corteccia posteriore granulare è connessa soprattutto al *pulvinar* e al nucleo ventrale posteriore. Gli altri nuclei talamici sembrano connettersi a tutte le aree dell'insula.

Le connessioni corticali ipsilaterali dell'insula sono molteplici. Le connessioni somatosensitive sono con la Si, SII e le aree circostanti, e con le aree 5 e 7b del lobo parietale. La corteccia insulare ha inoltre connessioni con la corteccia orbitofrontale. Molte regioni uditive del lobo temporale si interconnettono con la corteccia granulare posteriore dell'insula e più anteriormente con la corteccia disgranulare. Le connessioni dell'insula con le aree visive sono praticamente assenti. La corteccia agranulare anteriore dell'insula sembra avere connessioni soprattutto con le strutture olfattive, limbiche e paralimbiche, compresa, in particolar modo, l'amigdala.

L'insula riceve informazioni somatosensitive, viscerosensitive, omeostatiche e nocicettive da tutto il corpo. (Per una discussione sul ruolo della regione opercolo-insulare nell'elaborazione degli stimoli somatosensitivi, si veda Mazzola et al. 2012.)

LOBO LIMBICO

Limbo significa bordo o margine; il termine descrittivo limbico fu utilizzato per la prima volta nel XVI secolo (Morgane e Mokler 2006), ma solitamente viene associato a Broca, il quale descrisse le circonvoluzioni del cingolo e paraippocampale come grande lobo limbico, e considerò i diversi solchi che delimitano tali circonvoluzioni parti di un unico solco da lui denominato solco limbico (Broca 1877). Dal punto di vista filogenetico, Broca riteneva che queste strutture potessero essere associate all'olfatto e per diversi anni il termine rinencefalo ("encefalo olfattivo") venne utilizzato come sinonimo di lobo limbico, ma attualmente è caduto in disuso.

Il lobo limbico contiene le strutture corticali all'estremità più mediale dell'emisfero e comprende le circonvoluzioni del cingolo, paraippocampale e dentata, l'istmo del cingolo, l'area subcallosa (circonvoluzioni paraolfattiva e paraterminale), i solchi collaterale e rinale, l'*uncus* e la formazione ippocampale. (La *Terminologia Anatomica* restringe la rappresentazione ippocampale nel lobo limbico alla fimbria dell'ippocampo; altri autori includono la formazione ippocampale, ad esempio Chronister e Hardy 2006.)

Solchi e circonvoluzioni del lobo limbico

Nel versante interno della superficie mediale di ciascun emisfero cerebrale, la circonvoluzione del cingolo si avvolge intorno al corpo calloso e si continua posteriormente e inferiormente verso la circonvoluzione paraippocampale. Posta sopra il solco calloso e sotto il solco del cingolo, la circonvoluzione del cingolo inizia all'interno dell'area subcallosa al di sotto del rostro del corpo calloso e risale intorno al ginocchio del corpo calloso stesso, connettendosi spesso con il versante mediale della circonvoluzione frontale superiore durante il suo percorso. Essa si connette con il lobulo paracentrale mentre si dispone sul corpo calloso e, più posteriormente, con il precuneo. Posteriormente allo splenio del corpo calloso, si restringe a formare l'istmo e si continua verso la circonvoluzione paraippocampale. Anteriormente e basalmente, il solco del cingolo può continuarsi con il solco paraolfattivo anteriore al di sotto del rostro del corpo calloso; in questi casi, la circonvoluzione del cingolo si continua con le circonvoluzioni paraolfattiva o subcallosa. Il solco del cingolo può essere doppio e parallelo; la piega superiore aggiuntiva costituisce il solco paracingolato.

Anteriormente, la circonvoluzione paraippocampale si ripiega all'indietro su se stessa medialmente a formare l'*uncus*, che è inserito superiormente all'interno del versante più laterale della regione frontobasale mediante un peduncolo neurale ben definito, anteriormente al corno inferiore del ventricolo laterale. Lungo il suo prolungamento assiale, la superficie basale e mediale della circonvoluzione paraippocampale curva lateralmente, formando una superficie superiore piatta, il subicolo. Quest'ultimo è leggermente triangolare con un vertice anteriore e corrisponde al pavimento della parte laterale della scissura trasversa. Questa porzione della scissura trasversa accoglie la cosiddetta ala laterale della cisterna *ambiens*. Lateralmente, la circonvoluzione paraippocampale è contigua con la circonvoluzione fusiforme in profondità nel solco collaterale. Posteriormente, si continua con la circonvoluzione linguale e la circonvoluzione del cingolo lungo il suo istmo. Medialmente, è situata sotto il talamo lungo la scissura corioidea. Superiormente, è fissata lungo il versante inferiore del lobo insulare da fibre che ricoprono il corno inferiore.

L'*indusium griseum* è un sottile strato di sostanza grigia che poggia sul corpo calloso e ricoperto dalle strie longitudinali mediale e laterale che decorrono nel solco calloso al di sotto di ciascuna circonvoluzione del cingolo. Anteriormente, l'*indusium griseum* è connesso alla circonvoluzione paraterminale mediante il rudimento preippocampale. Posteriormente, circonda lo splenio del corpo calloso e decorre lungo la circonvoluzione fascicolare su ciascun lato.

Nell'area subcallosa, le circonvoluzioni paraolfattive anteriore e posteriore si dispongono anteriormente alla circonvoluzione paraterminale, separate dal solco paraolfattivo anteriore. Anteriormente, una piega connette la porzione più alla base della circonvoluzione del cingolo con la circonvoluzione retta, circondando l'estremità posteriore del solco rostrale superiore, denominato polo del cingolo (Yasargil 1994). La circonvoluzione paraterminale si trova sulla parete mediale dell'emisfero cerebrale posteriormente alla circonvoluzione paraolfattiva, appena di fronte alla lamina terminale, ed è delimitata anteriormente dal breve solco olfattivo posteriore verticale. Inferiormente, la circonvoluzione paraterminale si estende lungo la benderella diagonale di Broca e la stria olfattiva laterale.

La scissura corioidea si estende tra l'intero fornice e il talamo, dal punto corioideo inferiore compreso tra la testa e il corpo dell'ippocampo (in foro interventricolare. Anteriormente al punto corioideo inferiore (in corrispondenza del quale l'arteria corioidea anteriore entra nel polo temporale del ventricolo laterale (Tubbs et al. 2010)), le parti anteriore e mediale del lobo temporale e della circonvoluzione paraippocampale si uniscono con il versante basale e laterale del lobo frontale tramite un peduncolo neurale che costituisce il cosiddetto tronco temporale (si veda oltre). Posteriormente al punto corioideo inferiore, la scissura co-

rioidea è situata all'interno del corno inferiore tra la fimbria del fornice e il versante inferiore del talamo, lungo lo spazio parapeduncolare che accoglie la cisterna *ambiens*. Più posteriormente, la fessura corioidea si trova all'interno dell'atrio tra le radici e il *pulvinar*, lateralmente alla cisterna quadrigemina o pineale. Più superiormente e anteriormente, la fessura corioidea è situata tra il corpo del fornice e la superficie superiore del talamo.

Il solco collaterale è un solco lungo e profondo che si estende lungo la superficie temporale basale e occipitale, con diversi rami laterali. Il suo segmento temporale forma una protuberanza nel pavimento ventricolare, l'eminenza collaterale, localizzata lateralmente all'ippocampo. Il suo segmento occipitale corrisponde al trigono collaterale che forma la superficie piatta triangolare dell'atrio ventricolare e del corno posteriore. Il solco rinale, che non è sempre di facile identificazione, separa l'*uncus* dal resto del polo temporale. I solchi subcallosi, cingolati, subparietali, calcarini anteriori, collaterali e rinale sono spesso considerate strutture che formano la fessura limbica.

Uncus

L'*uncus* è di forma triangolare. Consta di un vertice mediale e la sua superficie anteromediale è rivolta verso la cisterna carotidea, mentre la superficie posteromediale guarda e circonda il peduncolo mesencefalico. La circonvoluzione semilunare, un'estensione laterale della stria olfattiva laterale, e la circonvoluzione *ambiens* formano due piccole prominenze sulla sua superficie mediale e anteriore. Entrambe le circonvoluzioni coprono l'amigdala e sono separati dal solco semianulare, che accoglie l'arteria corioidea anteriore. Inferiormente, il bordo libero del tentorio del cervelletto è spesso associato ad un'altra depressione. I versanti più rostrale e anteriore dell'*uncus* corrispondono alla corteccia entorinale. La metà posteriore dell'*uncus* contiene la testa dell'ippocampo ed è separata inferiormente dalla circonvoluzione paraippocampale per interposizione del solco uncale. La superficie mediale dell'*uncus* è rivolta verso la cisterna crurale. La sua superficie inferiore è coperta all'interno del solco uncale, in cui la metà posteriore dell'*uncus* accoglie la circonvoluzione uncinata anteriormente e l'apice uncale (circonvoluzione intralimbica, ippocampo inverso) posteriormente, separata dalla benderella di Giacomini. Nell'insieme, queste strutture corrispondono alla parte extraventricolare della testa dell'ippocampo. La benderella di Giacomini corrisponde alla coda della circonvoluzione dentata, che scompare sulla faccia mediale dell'*uncus*. Lungo la base cerebrale, la circonvoluzione paraippocampale è delimitata lateralmente dal solco collaterale, che la separa dalla circonvoluzione fusiforme, e più anteriormente dal solco rinale, che talvolta si continua con il solco collaterale.

Ippocampo

L'ippocampo (ippocampo propriamente detto, corno di Ammone) è un innalzamento convesso, lungo circa 5 cm, situato all'interno della circonvoluzione paraippocampale nel corno inferiore (temporale) del ventricolo laterale (Duvernoy 1998) (Figg. 17.12 e 17.13). A livello macroscopico, può essere suddiviso in una testa, un corpo e una coda (si veda Fig. 17.22B). Anteriormente, la testa è espansa e presenta due o tre solchi superficiali (piede dell'ippocampo). La superficie dell'ippocampo, l'*alveus*, è coperta dall'ependima dentro la cavità ventricolare.

La circonvoluzione dentata è costituita da piccole protuberanze corticali che formano una catena lungo la faccia mediale dell'ippocampo (Fig. 17.14). Lungo il margine mediale, è separata dal subicolo della circonvoluzione paraippocampale mediante il solco ippocampale, un solco di solito superficiale che termina anteriormente all'interno dell'*uncus* (si veda Fig. 17.12). Più superiormente e medialmente, la circonvoluzione dentata è separata dalla fimbria del fornice per interposizione del solco fimbriodentato disposto parallelamente al solco ippocampale (Fig. 17.15).

Il principale fascio in uscita dall'ippocampo, il fornice, si avvolge intorno al talamo dal quale è separato dalla fessura corioidea e dal plesso corioideo (si veda Fig. 17.2). Esso consta di diverse parti: fimbria, pilastro, corpo e colonna. Le fibre dell'*alveus* convergono a formare la fimbria lungo la porzione media del pavimento del corno inferiore del ventricolo laterale. A un certo livello sotto lo splenio del corpo calloso, la sostanza bianca della fimbria si separa dall'ippocampo formando il pilastro del fornice ipsilaterale. I due pilastri si portano in alto e in avanti sotto il corpo calloso del quale seguono l'andamento ad arco ma con una curvatura più stretta. Essi sono uniti da fibre che si incrociano

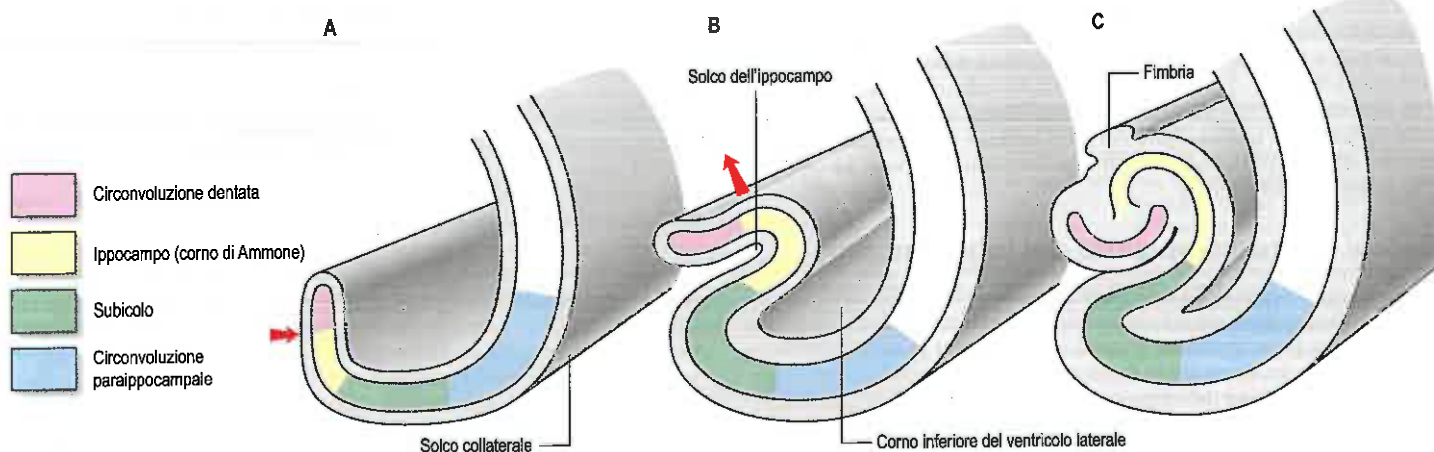


Fig. 17.12 Serie di sezioni coronali del lobo temporale e del corno inferiore del ventricolo laterale che mostrano le relazioni esistenti tra le varie componenti dell'ippocampo.

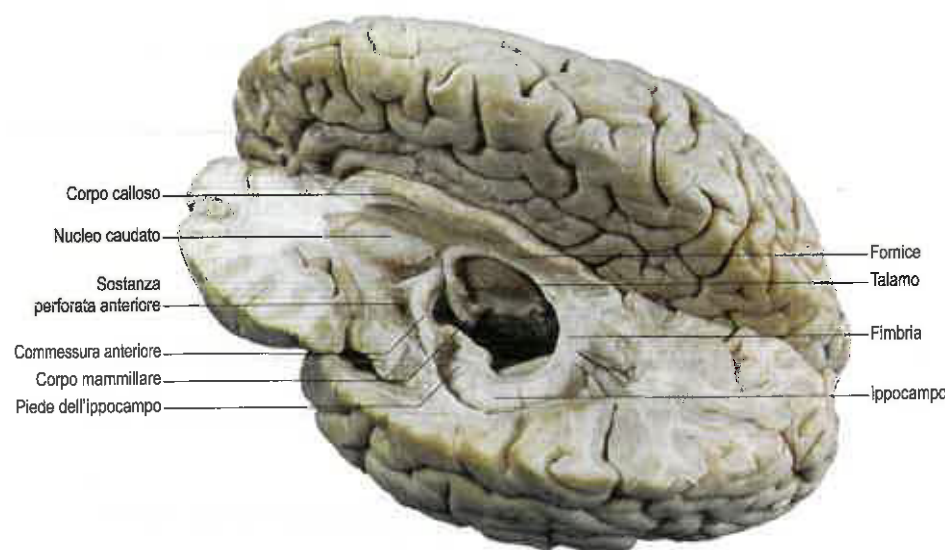


Fig. 17.13 Dissezione dell'emisfero cerebrale sinistro che mostra i vari componenti del sistema limbico. Il corpo del corpo calloso è stato sezionato sul piano sagittale, mentre i lobi frontale, temporale e occipitale sono stati sezionati sul piano orizzontale con le rispettive porzioni superiori rimosse. Il complesso lentiforme di sinistra e il talamo sono stati rimossi, mentre è stato aperto il pavimento del corno inferiore del ventricolo laterale. (Dissezione di AM Seal; fotografia di Kevin Fitzpatrick per conto di GKT School of Medicine, London; immagine elaborata da B Crossman.)

nella commessura del fornice (commessura ippocampale). Oltre questo punto, i pilastri si uniscono a formare il corpo del fornice, che si continua anteriormente nel tetto del terzo ventricolo, sotto il margine inferiore del setto pellucido e vicino alla linea mediana (Fig. 17.16). A livello del foro interventricolare (di Monro) e della commessura anteriore, il segmento più anteriore del corpo si discosta dalla sua controparte controlaterale e si porta in direzione anteriore, laterale e inferiore a formare la colonna del fornice che penetra nel parenchima ipotalamico verso il corpo mammillare ipsilaterale. A mano a mano che si separano del talamo sottostante, le colonne del fornice formano i margini anteriori del foro interventricolare.

Struttura interna e connettività del lobo limbico

Corteccia cingolata e paraippocampale

La circonvoluzione del cingolo può essere suddivisa lungo l'asse rostro-caudale in diverse aree citoarchitettonicamente discrete: corteccia pre- limbica (area 32) e infralimbica (area 25), corteccia cingolata anteriore (aree 23, 24, 32 e 33) e parte della corteccia cingolata posteriore o retrosplenica (area 29).

La circonvoluzione del cingolo contiene specifiche aree motorie e si connette in maniera estesa con le aree neocorticali del lobo frontale e con aree associative somatosensitive e visive dei lobi parietale, occipitale e temporale. Queste afferenze alla circonvoluzione del cingolo

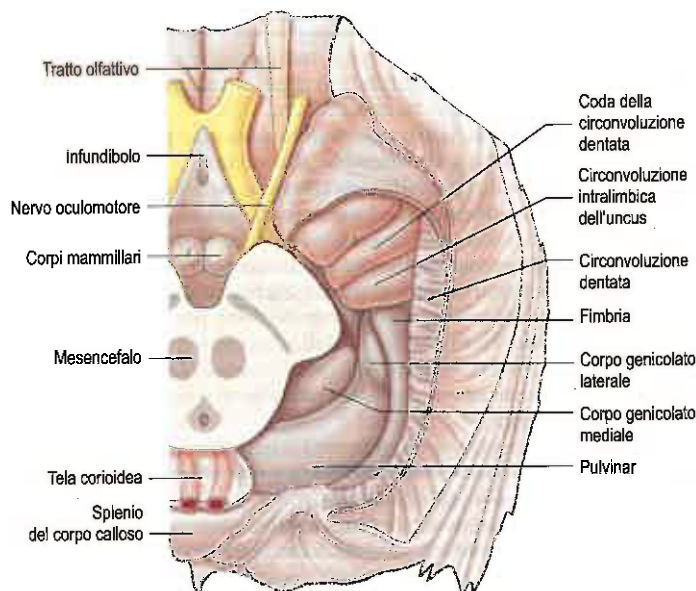


Fig. 17.14 Versante basale dell'encefalo sezionato al fine di mostrare la circonvoluzione dentata, l'uncus e la fimbria sulla sinistra.

provengono soprattutto dalle aree neocorticali della superficie laterale dell'emisfero. All'interno della corteccia cingolata, molte proiezioni passano caudalmente fino alla circonvoluzione paraippocampale. Attraverso questo sistema, le afferenze di ampie aree associative della corteccia convergono nel lobo temporale medio e nella formazione ippocampale. Esistono inoltre vie parallele che raggiungono gradualmente gli stessi punti attraverso aree corticali della superficie emisferica laterale. La circonvoluzione del cingolo anteriore sembra appartenere al circuito funzionale che media la percezione e l'elaborazione del dolore. La subregione della corteccia cingolata motoria della circonvoluzione del cingolo anteriore è una delle prime regioni encefaliche corticali ad essere attivata nell'elaborazione del dolore; la sua funzione, probabilmente, è quella di mediare azioni di richiamo per minimizzare un'ulteriore lesione. (Per ulteriori approfondimenti, si

veda Weston 2012.) L'insula si connette intensamente con subregioni anteriori e dorsali della circonvoluzione del cingolo anteriore (aree 24 e 32).

La circonvoluzione paraippocampale comprende le aree 27, 28 (corteccia entorinale), 35, 36, 48 e 49, e con i campi corticali del lobo temporale. La circonvoluzione paraippocampale ha complesse interconnessioni con la corteccia cingolata e con la formazione ippocampale. Nelle scimmie è stato dimostrato che la corteccia infralimbica (area 25) proietta alle aree 24a e 24b. L'area 25 presenta inoltre connessioni reciproche con la corteccia entorinale. Le proiezioni tra l'area paralimbica 32 e la corteccia limbica (anteriore, retrosplenica ed entorinale) sono meno evidenti. Le aree 24 e 29 sono connesse con l'area cingolata posteriore paralimbica (area 23). Nei primati, la circonvoluzione paraippocampale proietta essenzialmente a tutte le aree associative della corteccia e rappresenta una sorta di imbuto attraverso cui gli stimoli sensitivi polimodali vengono convogliati all'ippocampo.

Corteccia ippocampale

L'ippocampo è composto da un'archicorteccia trilaminare: un singolo strato di cellule piramidali interposto tra due strati plessiformi. È suddivisa in tre regioni distinte: CA1, CA2 e CA3 (si veda Fig. 17.15; Fig. 17.17).

La regione ippocampale CA3 confina con l'ilo della circonvoluzione dentata da un lato e con la regione ippocampale CA2 dall'altro. Le cellule piramidali della regione ippocampale CA3 sono le più grandi dell'ippocampo e ricevono afferenze dalle fibre muscolari che originano dalle cellule granulari della circonvoluzione dentata a livello dei loro dendriti prossimali. Lo spessore totale dello strato di cellule piramidali corrisponde a circa 10 cellule. I confini tra CA3 e CA2 non sono chiaramente delimitati. La regione CA2 è quella con lo strato di cellule piramidali più compatto.

Essa manca completamente delle afferenze dalle fibre muscolari delle cellule granulari della circonvoluzione dentata e riceve afferenze principali dalla regione sopramammillare dell'ipotalamo. La regione CA1 viene di solito descritta come la suddivisione più complessa dell'ippocampo e il suo aspetto varia lungo gli assi trasverso e rostro-caudale. Il confine CA1/CA2 non è netto e, all'altra sua estremità, CA1 si sovrappone al subicolo per un breve tratto. Circa il 10% dei neuroni presenti in questa regione è costituito da interneuroni.

Negli strati dell'ippocampo vengono generalmente descritti diversi foglietti. Iniziando dalla superficie ventricolare, si incontrano l'alveus (che contiene gli assoni dei neuroni piramidali, ippocampali e subicolari, convergenti nella fimbria del fornice), lo stratum oriens (soprattutto i dendriti basali delle cellule piramidali e alcuni interneuroni), lo strato piramidale, lo strato lucido (contenente le fibre muscolari che si mettono in contatto con i dendriti prossimali delle cellule piramidali nella regione ippocampale CA3), lo strato radiato e lo strato lacunosomolecolare. Lo strato lucido non è così evidente nell'uomo come negli altri primati e non è presente nelle regioni ippocampali CA1 e CA2.

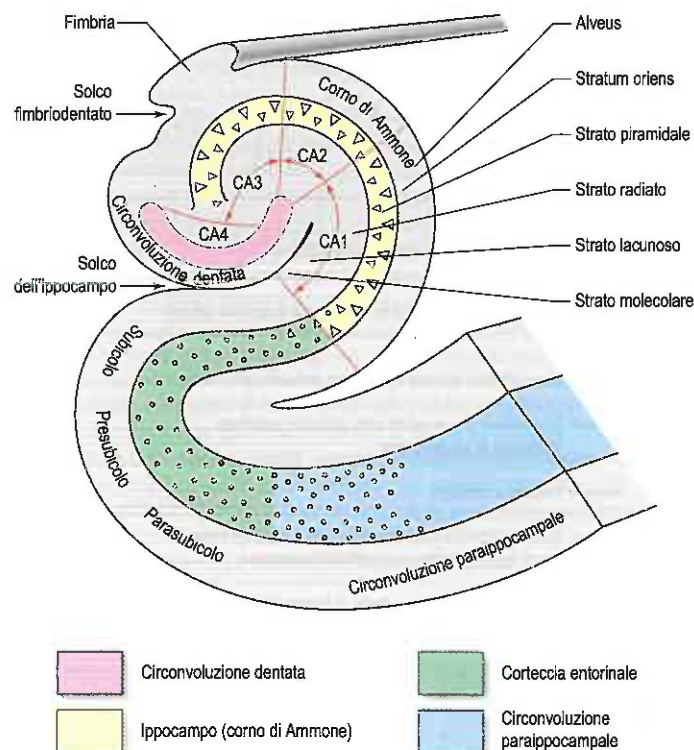


Fig. 17.15 Formazione ippocampale in cui viene illustrata la disposizione delle varie regioni cellulari.

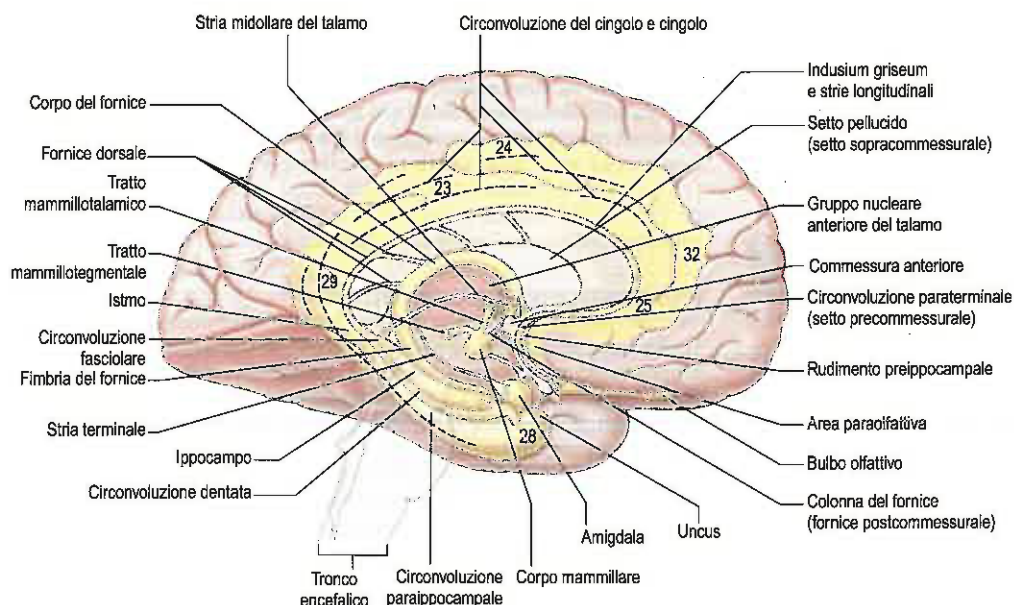
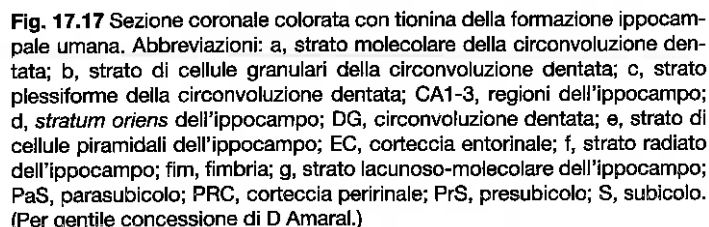


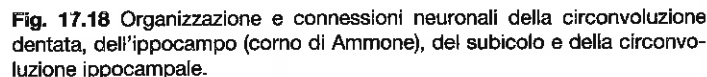
Fig. 17.16 Componenti del sistema limbico (giallo). Versante mediale dell'emisfero cerebrale sinistro. È indicata la localizzazione approssimativa di alcune aree di Brodmann.



La corteccia trilaminare della circonvoluzione dentata è la regione meno complessa dell'ippocampo (si veda Fig. 17.17). La maggior parte delle sue cellule è di tipo granulare e si trova nello strato denso delle cellule granulari. Le cellule granulari mostrano dendriti unipolari che proiettano nello strato molecolare sovrastante. Quest'ultimo riceve la maggior parte delle proiezioni afferenti alla circonvoluzione dentata, principalmente dalla corteccia entorinale (Fig. 17.18). Lo strato molecolare e quello delle cellule granulari sono talvolta definiti "fascia dentata". Lo strato polimorfo, o ilo della circonvoluzione dentata, contiene cellule che danno origine soprattutto a fibre associative ipsilaterali. Queste rimangono confinate nella circonvoluzione dentata senza proiettare in altre regioni ippocampali.

Il sistema limbico è un'estesa rete neurale sede dell'attività emotiva e motivazionale e di altre funzioni psicologiche basilari come la memoria e l'apprendimento. La complessa connettività dei suoi componenti ha sempre reso difficile la sua dissezione anatomica e funzionale. Sebbene gran parte della ricerca degli ultimi anni si sia concentrata necessariamente su primati non umani, gatti e roditori, l'utilizzo di tecniche di imaging non invasive, la stimolazione cerebrale profonda e gli studi clinici comportamentali consentono un'analisi dettagliata del sistema limbico umano sia in soggetti sani sia in soggetti patologici.

362



con il corpo mammillare, i nuclei settali, il nucleo *accumbens*, la corteccia cingolata, aree principali della corteccia abenulare prefrontale, nuclei talamici anteriori, parti dei nuclei della base, l'area tegmentale ventrale e le aree mesencefaliche limbiche, compresa la sostanza grigia periacqueduttale (Morgane e Mokler 2006). Il termine "encefalo limbico" comprende tutte queste strutture e le rispettive proiezioni al prosencefalo, al mesencefalo, al tronco encefalico inferiore e ai sistemi limbici del midollo spinale, soprattutto attraverso il fornice, la stria terminale, la via amigdalofugale ventrale e il tratto mammillotalamico. La correttezza nel continuare a considerare il sistema limbico come l'unica struttura teorica sede delle funzioni emotive è stata messa in discussione (Heimer e van Hoesen 2006, Heimer 2008). (Importanti studi condotti da Papez 1937, Klüver e Bucy 1937 e da Nauta 1958 documentano lo sviluppo delle ipotesi sul sistema limbico.)

Formazione ippocampale

La formazione ippocampale comprende la circonvoluzione dentata, l'ippocampo propriamente detto, il complesso subicolare (subicolo, presubicolo, parasubicolo) e la corteccia entorinale (area 28). Passando medialmente rispetto al solco collaterale, la neocortex della circonvoluzione ippocampale si unisce all'allocortex transazionale del subicolo (si veda Fig. 17.12). Quest'ultimo curva superomedialmente rispetto alla superficie inferiore della circonvoluzione dentata e quindi lateralmente rispetto alle lamine dell'ippocampo. Questa curvatura continua prima superiormente e poi medialmente al di sopra della circonvoluzione dentata e finisce perpendicolarmente al centro della superficie superiore della circonvoluzione dentata.

Il glutammato e/o l'aspartato sembrano essere i principali neurotrasmettitori eccitatori di tre vie nella formazione ippocampale, ossia della via perforante, che origina nella corteccia entorinale e termina principalmente a livello della circonvoluzione dentata, delle fibre muscoidi, che vanno dalle cellule granulari della circonvoluzione dentata alle cellule piramidali della regione ippocampale CA3, e delle collaterali di Schaffer delle cellule piramidali di CA3, che terminano sulle cellule piramidali di CA1. I neuroni GABAergici si trovano nelle porzioni profonde dello strato di cellule granulari della circonvoluzione dentata (cellule a canestro).

La più alta concentrazione di recettori GABA si riscontra nello strato molecolare della circonvoluzione dentata. Nell'ippocampo propriamente detto, le cellule GABAergiche si trovano soprattutto nello *stratum oriens*, ma anche nello strato delle cellule piramidali e nello strato radiato.

A livello della formazione ippocampale si riscontrano numerosi neuroni contenenti peptidi. Le cellule granulari della circonvoluzione dentata sembrano contenere il peptide oppioide dinorfina, presente anche nelle fibre muscoidi dirette alla regione ippocampale CA3. L'encefalina, o il peptide a essa correlato, può essere presente nelle fibre che originano dalla corteccia entorinale. Esiste un denso plesso di fibre immunoreattive alla somatostatina nello strato molecolare della circonvoluzione dentata nonché nello strato lacunoso-molecolare dell'ippocampo. Lo strato polimorfo della circonvoluzione dentata, lo *stratum oriens* dell'ippocampo e gli strati profondi della corteccia entorinale contengono tutti neuroni immunoreattivi alla somatostatina. I neuroni immunoreattivi al peptide vasoattivo intestinale (VIP) sono abbondanti in diverse regioni ippocampali, soprattutto negli strati superficiali della corteccia entorinale. Le cellule immunoreattive alla colecistochinina (CCK) si trovano nella regione ilare della circonvoluzione dentata, in tutti gli strati dell'ippocampo, soprattutto nello strato delle cellule piramidali, e in tutto il complesso subicolare e nella corteccia entorinale. Si riscontra una presenza massiccia di plessi di fibre immunoreattive alla CCK anche nello strato lacunoso-molecolare, nell'area subicolare e nella corteccia entorinale. Le cellule ippocampali immunoreattive alla CCK possono dare origine a proiezioni efferenti, ad esempio al setto laterale e al nucleo mammillare mediale, visto che fibre immunoreattive alla CCK sono state evidenziate nella fimbria e nel fornice.

Il complesso settale mediale e l'area sopramammillare dell'ipotalamo posteriore sono le due principali fonti di afferenze sottocorticali alla formazione ippocampale. Vi sono inoltre proiezioni dal complesso amigdaloideo e dal claustrum (all'area subicolare e alla corteccia entorinale), oltre a proiezioni monoaminergiche dalle aree tegmentali ventrali, dai nuclei del rafe mesencefalico e dal *locus coeruleus*. Le proiezioni noradrenergiche e serotoninergiche raggiungono tutte le regioni ippocampali, ma sono rappresentate soprattutto nella circonvoluzione dentata. I neuroni dell'area sopramammillare proiettano alla formazione ippocampale attraverso il fornice e la via ventrale; essi terminano massicciamente nella circonvoluzione dentata e nelle regioni CA2 e CA3 del corno di Ammone. Tutte le divisioni del complesso nucleare talamico anteriore e del nucleo dorsale laterale associato proiettano nella formazione ippocampale, soprattutto al complesso subicolare. Alcuni nuclei talamici lungo la linea mediana, soprattutto i nuclei parateniale, mediale centrale e *reuniens*, proiettano prevalentemente alla corteccia entorinale.

Complesso subicolare

L'area subicolare è generalmente divisa in subicolo, presubicolo e parasubicolo. Il subicolo è costituito da uno strato molecolare superficiale, contenente i dendriti apicali delle cellule piramidali subicolari, da uno strato di cellule piramidali e da uno strato polimorfo profondo. Il presubicolo, situato medialmente al subicolo, è contraddistinto da uno strato superficiale di cellule piramidali densamente raggruppate e forma il confine tra il complesso subicolare e la corteccia entorinale. Lo strato di cellule localizzato profondamente al parasubicolo è indistinguibile rispetto agli strati profondi della corteccia entorinale.

Le principali proiezioni sottocorticali della formazione ippocampale, dirette al nucleo settale, ai nuclei mammillari laterale e mediale, al nucleo *accumbens* e alla corteccia talamica anteriore ed entorinale originano tutte dai neuroni piramidali del complesso subicolare. Il presubicolo, in particolare, proietta al complesso nucleare talamico anteriore (nuclei anteromediale, anteroventrale e laterodorsale). Il complesso su-

bicolare riceve direttamente numerosi segnali corticali, ad esempio dalle cortecce polare temporale, peririnale e dorsolaterale e dalle circonvoluzioni paraippocampale e temporale superiore.

Corteccia entorinale

La corteccia entorinale è la porzione più posteriore della corteccia piriforme e si suddivide in aree mediale e laterale (aree di Brodmann 28a e 28b). Essa si estende in direzione rostrale sino all'estremità anteriore dell'amigdala e caudalmente si sovrappone a una parte delle aree ippocampali. Le aree laterali ricevono fibre dal bulbo olfattivo e dalle cortecce piriforme e periamigdaloidea; le regioni più caudali generalmente non ricevono segnali olfattivi primari.

La corteccia entorinale è divisibile in sei strati ed è abbastanza distinta rispetto alle altre regioni neocorticali. Lo strato I è acellulare e plessiforme. Lo strato II è uno strato cellulare stretto, costituito da isole di grosse cellule piramidali e di cellule stellate. Queste isole cellulari rappresentano una caratteristica distintiva della corteccia entorinale. Formano piccole cunette sulla superficie encefalica visibili anche a occhio nudo (verruche dell'ippocampo) e forniscono un'indicazione dei confini della corteccia entorinale. Lo strato III è costituito da cellule piramidali di dimensioni intermedie. Non vi è alcuno strato granulare interno (un'altra caratteristica tipica della corteccia entorinale), ma al suo posto si osserva una regione acellulare di fibre dense chiamata *lamina dissecans*, talvolta denominata anche strato IV. Nelle regioni in cui quest'ultima è assente, gli strati III e V sono ravvicinati. Lo strato V è costituito da grandi cellule piramidali organizzate in cinque o sei strati. Lo strato VI è distinguibile dallo strato V solo in prossimità dei confini della corteccia peririnale. Le sue cellule si continuano intorno alla banda angolare (sostanza bianca sottocorticale profonda al complesso subicolare, costituita in gran parte da assoni perforanti), per giacere al di sotto del pre- e parasubicolo.

La corteccia entorinale mostra connessioni reciproche con l'ippocampo e con le regioni neocorticali. Essa riceve afferenze da diverse regioni, compresa la circonvoluzione paraippocampale e il margine dorsale della circonvoluzione temporale superiore, e dalle cortecce peririnale (area di Brodmann 35), polare temporale, insulare agranulare, orbitofrontale posteriore, prefrontale dorsolaterale (aree di Brodmann 9, 10, 46), frontale mediale (aree di Brodmann 25 e 32), cingolata (aree di Brodmann 23 e 24) e retrosplenica. Essa proietta alle cortecce peririnale e polare temporale e alle circonvoluzioni paraippocampale e cingolata. Evidenze cliniche e studi animali suggeriscono che la corteccia entorinale svolge un ruolo essenziale nella rete corticale frontotemporale sede della memoria (Takehara-Nishiuchi 2014).

Setto

Il setto è una struttura della linea mediana e paramediana (si veda Fig. 16.5). La sua porzione superiore corrisponde ampiamente alle lamine di fibre bilaterali, un insieme di sostanza grigia dispersa e di neuroglia noto come setto pellucido, che separa i ventricoli laterali (si veda Fig. 17.16). Al di sotto di esso, la regione settale è costituita da quattro gruppi nucleari principali: dorsale, ventrale, mediale e caudale. Il gruppo dorsale è essenzialmente costituito dal nucleo settale dorsale, il gruppo ventrale corrisponde al nucleo settale laterale, il gruppo mediale contiene il nucleo settale mediale e il nucleo della benderella diagonale di Broca, mentre il gruppo caudale contiene i nuclei settali fimbriale e triangolare.

Le principali afferenze a questa regione terminano soprattutto nel nucleo settale laterale. Esse comprendono fibre dirette al fornice che originano dalle regioni ippocampali CA3 e CA1 e dal subicolo, e fibre che originano dall'area preottica, dai nuclei ipotalamici anteriore, paraventricolare e ventromediale, e dall'area ipotalamica laterale. Il setto laterale riceve una ricca innervazione monoaminergica, comprese afferenze noradrenergiche dal *locus coeruleus* e di gruppi cellulari midollari (A1, A2), afferenze serotoninergiche dai nuclei del rafe mesencefalico, e afferenze dopaminergiche dall'area tegmentale ventrale (A10).

Le fibre efferenti dal setto laterale proiettano alle aree preottiche mediale e laterale, all'ipotalamo anteriore, all'area tegmentale ventrale sopramammillare e mesencefalica, attraverso il fascio mediale del prosencefalo, e al nucleo abenulare mediale e ad alcuni nuclei talamici della linea mediana attraverso la stria midollare del talamo. Le proiezioni dall'abenula attraverso il fascicolo retroflesso al nucleo interpeduncola-

re e all'adiacente area tegmentale ventrale del mesencefalo forniscono una via attraverso la quale le strutture limbiche prosencefali possono influenzare i gruppi dei nuclei mesencefalici.

Le efferenze dai nuclei limbici settale mediale e verticale della benderella diagonale viaggiano nel fornice dorsale, nella fimbria, nelle striae sopraccallose e in una via ventrale attraverso il complesso amigdaloidale. Mentre queste proiezioni raggiungono tutte le regioni ippocampali, le terminazioni più importanti si trovano nella circonvoluzione dentata, nella regione CA3, nel presubico, nel parasubico e nella corteccia entorinale. Molte sono GABAergiche o colinergiche.

Amigdala

L'amigdala (complesso nucleare amigdaloidale) consta di tre nuclei, laterale, centrale e basale, situati nel polo temporale dorsomediale, anteriormente all'ippocampo, in prossimità della coda del nucleo caudato e parzialmente in profondità alle circonvoluzioni semilunare, *ambiens* e *uncinata* (si veda Fig. 17.16; Figg. 17.19 e 17.20). Collettivamente, questi nuclei formano le pareti ventrale, superiore e mediale dell'estremità del corno inferiore del ventricolo laterale. L'amigdala in parte si continua in alto con il margine inferomediale del claustrum. Le fibre della capsula esterna e la sostanza grigia sottostriata, compreso il nucleo magnocellulare colinergico basale (di Meynert), separano in maniera incompleta l'amigdala dal *putamen* e dal globo pallido. Lateralmente, essa si trova in prossimità del tratto ottico.

Il nucleo laterale presenta sottonuclei dorsomediale e ventrolaterali. Il nucleo basale viene generalmente suddiviso in nuclei basali magnocellulare dorsale e parvocellulare intermedio e in una benderella ventrale di cellule che appaiono scure alla colorazione istochimica, il nucleo basale paralaminare, definito così poiché fa da margine alla sostanza bianca situata ventralmente al complesso amigdaloidale. Il nucleo basale accessorio è situato medialmente alle divisioni nucleari basali e può essere suddiviso in una parte dorsale magnocellulare e una parte ventrale parvocellulare. I nuclei basali e laterali sono spesso denominati, nell'insieme, area basolaterale (gruppo nucleare) del complesso amigdaloidale. È stato suggerito che il complesso nucleare basolaterale (laterale, basale, accessorio basale) dovrebbe essere considerato una struttura quasi corticale poiché presenta caratteristiche simili alla corteccia. Sebbene tale complesso manchi di una struttura laminare, stabilisce connessioni dirette, spesso reciproche, con le adiacenti aree temporali e con altre aree della corteccia, oltre a proiettare alla corteccia motoria o premotoria. Esso riceve stimoli colinergici e non colinergici direttamente dal complesso magnocellulare del prosencefalo basale

che proietta alla corteccia e che ha connessioni reciproche con il talamo mediodorsale. La distribuzione di piccoli neuroni peptidergici nel complesso nucleare basolaterale, come ad esempio le cellule contenenti il neuropeptide Y (NY), la somatostatina (SOM) e la CCK, è simile per forma e densità a quella della corteccia del lobo temporale adiacente. I neuroni proiettivi di questa porzione di amigdala sembrano utilizzare, almeno in parte, gli aminoacidi eccitatori glutammato o l'aspartato come neurotrasmettitori. Inoltre, essi proiettano allo striato ventrale piuttosto che a regioni ipotalamiche e del tronco encefalico. Può essere dunque corretto considerare questa parte del complesso amigdaloidale come un'area polimodale similcorticale, separata dalla corteccia cerebrale per mezzo delle fibre della capsula esterna.

Il nucleo centrale è presente in tutta la metà caudale del complesso amigdaloidale. Giace dorsomedialmente al nucleo basale ed è diviso in una parte mediale e in una laterale. La parte mediale, che contiene cellule più grandi rispetto a quelle della parte laterale, somiglia all'adiacente *putamen*. I nuclei mediale e centrale sembrano estendersi nel prosencefalo basale e nella stria terminale, che si unisce al nucleo del letto della stria terminale. Questo ampio complesso nucleare viene talvolta definito "amigdala estesa" (Fig. 17.21). È formato dal complesso amigdaloidale centromediale (nucleo mediale, parti mediale e laterale del nucleo centrale), dal nucleo mediale del letto della stria terminale, e dalle colonne cellulari che attraversano la sostanza innominata sottolenticolare situata tra esse. Studi evolutivi e di cito- e chemoarchitettura suggeriscono che i sottonuclei del nucleo del letto della stria terminale sono distribuiti secondo un gradiente anteroposteriore piuttosto che mediolaterale (Crestani et al. 2013). Anche porzioni del nucleo *accumbens* mediale possono far parte dell'amigdala estesa.

Una caratteristica importante delle connessioni intrinseche tra i vari nuclei amigdaloidali è che essi originano prevalentemente nei nuclei laterale e basale, e terminano nei nuclei centrale e mediale, suggerendo la presenza di un flusso di informazioni essenzialmente unidirezionale. In sintesi, il nucleo laterale proietta a tutte le divisioni del nucleo basale, al nucleo basale accessorio, ai nuclei paralaminare e corticale anteriore e, meno diffusamente, al nucleo centrale. Esso riceve poche afferenze da altri nuclei. Le porzioni magnocellulare, parvocellulare e intermedia del nucleo basale proiettano ai nuclei basale accessorio, centrale (specialmente la parte mediale) e mediale, oltre che alla corteccia periamigdaloidale e all'area amigdalopocampale. Il nucleo basale accessorio proietta diffusamente al nucleo centrale, soprattutto alla sua divisione mediale, oltre che ai nuclei mediale e corticale. Le sue maggiori afferenze intra-amigdaloidali originano dal nucleo laterale. Il nucleo mediale proietta ai nuclei basale accessorio, corticale anteriore e centra-

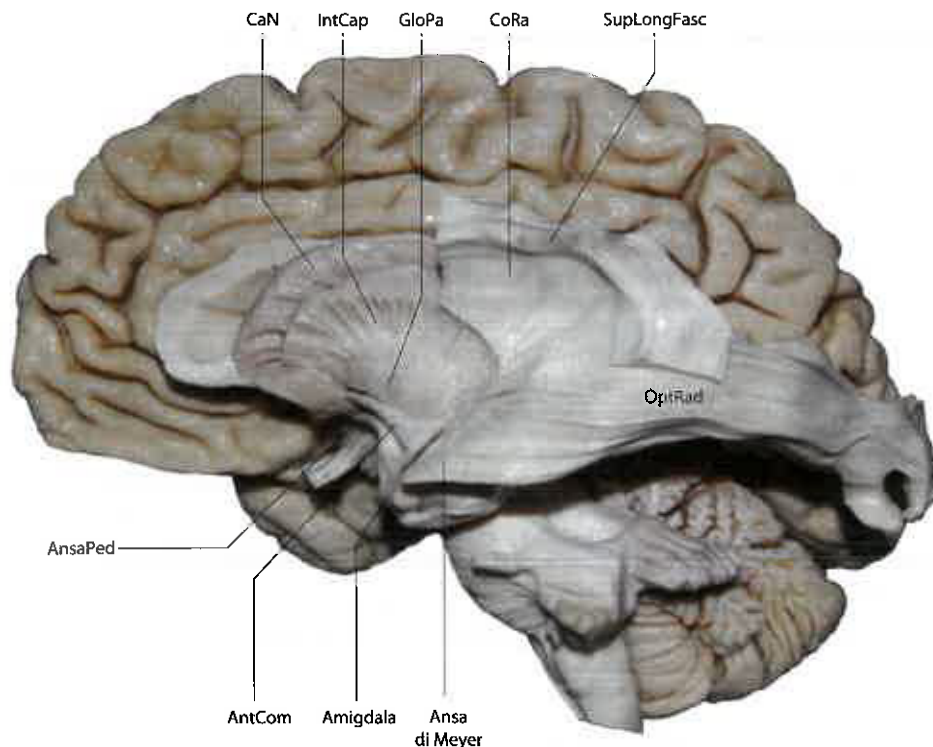


Fig. 17.19 Il fascicolo uncinato è stato rimosso per esporre la commessura anteriore e le fibre laterali della commessura anteriore sono state rimosse per esporre la radiazione ottica. Abbreviazioni: AntCom, commessura anteriore; AnsaPed, ansa peduncolare; CaN, nucleo caudato; CoRa, corona radiata; GloPa, globo pallido; IntCap, capsula interna; OptRad, radiazione ottica; SupLongFasc, fascicolo longitudinale superiore. (Per gentile concessione di Richard Gonzalo Párraga. Adattato da: Párraga RG, Ribas GC, Welling LC, Alves RV, de Oliveira E. Microsurgical anatomy of the optic radiation and related fibres in 3-dimensional images. *Neurosurgery* 2012, 71[ONS Suppl 1]:ons160-ons172.)

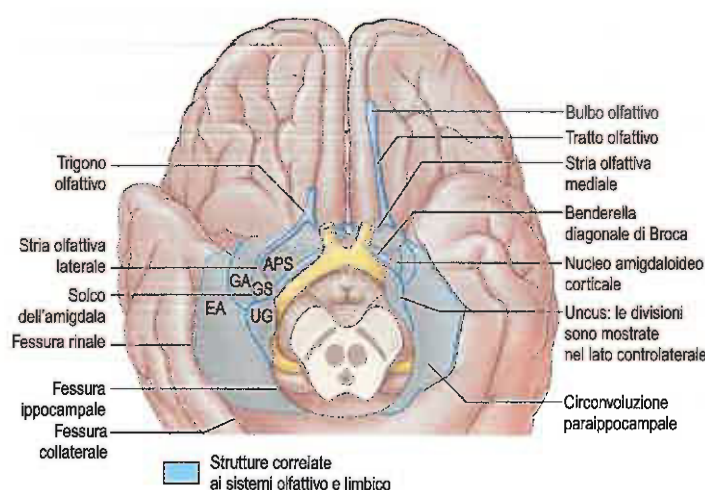


Fig. 17.20 Superficie inferiore dell'encefalo. Il tronco encefalico è stato rimosso e il polo temporale destro è stato spostato lateralmente per esporre le strutture sottostanti. Abbreviazioni: APS, sostanza perforata anteriore; EA, area entorinale; GA, circonvoluzione ambiens; GS, circonvoluzione semilunare; UG, circonvoluzione uncinata.

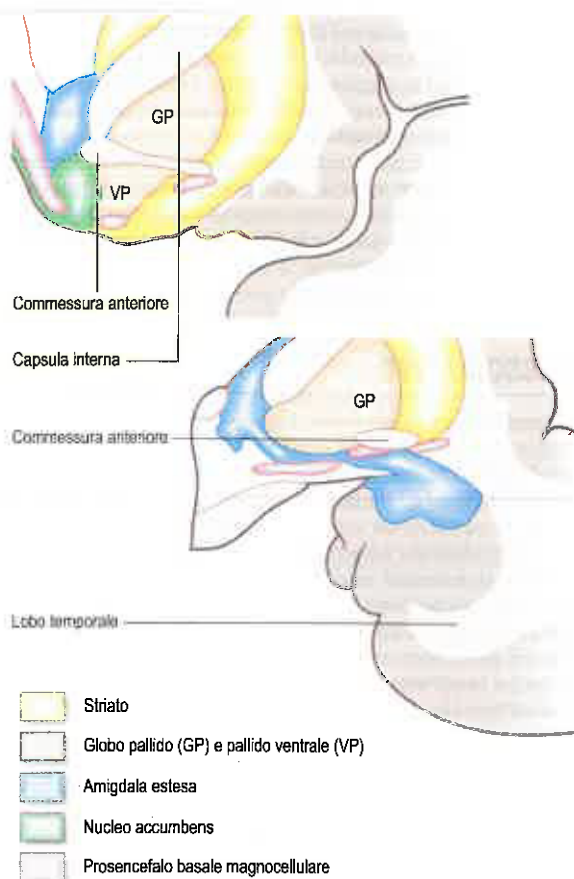


Fig. 17.21 Sezione coronale del prosencefalo basale e del polo temporale, che mostra le relazioni tra il corpo striato, il nucleo accumbens, il globo pallido, il pallido ventrale, l'amigdala estesa e il sistema basale magnocellulare del prosencefalo.

le, oltre che alla corteccia periamigdaloidale e all'area amigdalopocampale, mentre le afferenze originano soprattutto a livello del nucleo laterale. Le connessioni intrinseche del nucleo corticale sono poco note. La parte posteriore del nucleo corticale proietta al nucleo mediale, ma è stato difficile differenziare questa proiezione da quelle che originano dall'area amigdalopocampale. Il nucleo centrale proietta al nucleo corticale anteriore e a diverse zone corticali di transizione. Costitu-

isce una struttura chiave per le afferenze provenienti da molti dei nuclei amigdaloidi, specialmente dai nuclei basale e basale accessorio, e possiede importanti connessioni estrinseche.

Il complesso amigdaloidale si connette in modo particolarmente esteso con molte aree della neocortex in regioni unimodali e polimodali frontale, cingolata, insulare e temporale. Esso riceve numerose proiezioni dal tronco encefalico, compresi i nuclei peripeduncolare e parabrachiale. L'amigdala riceve una ricca innervazione monoaminergica. La proiezione noradrenergica origina prevalentemente dal *locus coeruleus*, le fibre serotoninergiche derivano dai nuclei del rafe dorsale e, in parte, da quello mediano, e le fibre dopaminergiche originano principalmente dall'area tegmentale ventrale del mesencefalo (A10). I nuclei basale e basale accessorio parvocellulare, l'area amigdalopocampale e il nucleo del tratto olfattivo laterale ricevono una densa innervazione colinergica originante dal nucleo basale magnocellulare di Meynert.

VIE OLFATTIVE

L'organizzazione del sistema olfattivo riflette la sua antica origine filogenetica. Le vie olfattive afferenti si dirigono direttamente alla corteccia olfattiva nella regione orbitofrontale della corteccia prefrontale, bypassando il talamo; molte delle regioni che esse innervano sono aree corticali primitive che vengono considerate parte del sistema limbico, un'organizzazione che sottolinea la capacità degli odori di modulare l'elaborazione e il comportamento emotivi (Gottfried 2006).

I nervi olfattivi originano dai recettori olfattivi presenti nella mucosa olfattiva. Gli assoni si raggruppano in piccoli e numerosi fascetti, coperti da una popolazione di cellule gliali peculiari e circondati da involucri meningei; essi entrano nella fossa cranica anteriore passando attraverso i fori della lamina cribrosa dell'osso etmoide. I nervi olfattivi si portano verso la superficie inferiore del bulbo olfattivo, situato nella porzione anteriore del solco olfattivo sulla superficie orbitaria del lobo frontale, per poi terminare nel bulbo olfattivo.

Bulbo olfattivo

Il bulbo olfattivo si continua posteriormente con il tratto olfattivo, attraverso il quale i segnali in uscita passano direttamente alla corteccia piriforme ipsilaterale, all'amigdala e alla corteccia entorinale rostrale. Esiste un'evidente organizzazione laminare a livello del bulbo olfattivo (Fig. 17.22). Partendo dalla superficie nella mucosa si incontrano lo strato delle fibre olfattive, lo strato glomerulare, lo strato plessiforme esterno, lo strato delle cellule mitrali, lo strato plessiforme interno e lo strato delle cellule granulari. Lo strato delle fibre olfattive è costituito da assoni non mielinizzati di neuroni olfattivi. Il continuo ricambio di cellule recettoriali fa sì che gli assoni presenti in questo strato si trovino in differenti stati di crescita, maturazione o degenerazione. Lo strato glomerulare è costituito da un sottile strato di glomeruli dove gli assoni olfattivi si dividono e formano sinapsi sui terminali dendritici dei neuroni olfattivi secondari, cioè le cellule mitrali, le cellule a ciuffo e le cellule periglomerulari. Lo strato plessiforme esterno contiene i dendriti principali e secondari delle cellule mitrali e delle cellule a ciuffo. Lo strato delle cellule mitrali è uno strato sottile costituito dai pirenofori delle cellule mitrali, ognuno dei quali invia un singolo dendrito principale al glomerulo olfattivo, i dendriti secondari allo strato plessiforme esterno e un singolo assone al tratto olfattivo. Esso contiene inoltre alcuni pirenofori di cellule granulari. Lo strato plessiforme interno contiene assoni ricorrenti e collaterali profondi di cellule mitrali e di cellule a ciuffo, oltre ai pirenofori delle cellule granulari. Lo strato delle cellule granulari contiene la maggioranza delle cellule granulari, le loro ramificazioni superficiali e profonde, oltre a numerose fibre nervose centripete e centrifughe, che passano attraverso questo strato.

Diverse le molecole odorose sono rappresentate da diverse vie di attività spaziale nel bulbo olfattivo (Shepherd 2006). I neuroni principali del bulbo olfattivo sono le cellule mitrali e le cellule a ciuffo, i cui assoni trasportano i segnali in uscita attraverso il tratto olfattivo.

Lo strato delle cellule granulari del bulbo olfattivo si estende nel tratto olfattivo sotto forma di neuroni multipolari di taglia media che vanno a costituire il nucleo olfattivo anteriore. Molti assoni centripeti provenienti dalle cellule mitrali e dalle cellule a ciuffo formano collate-

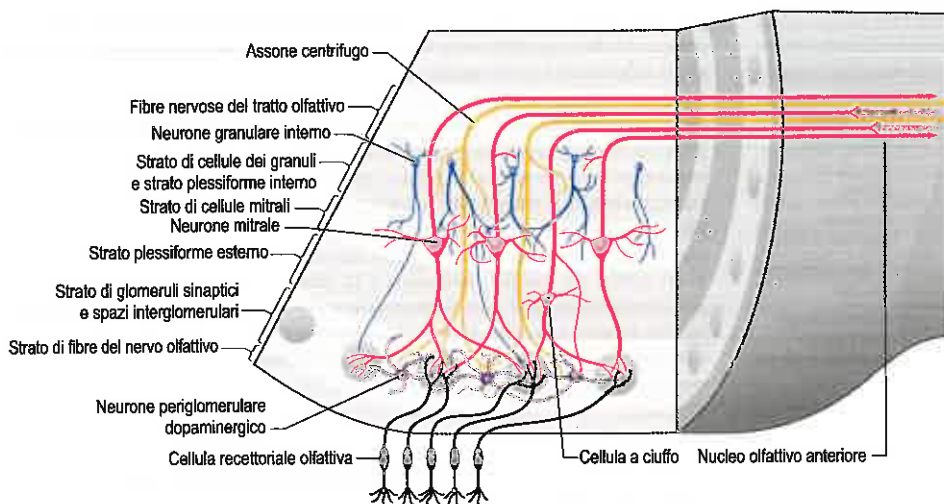


Fig. 17.22 Organizzazione del bulbo olfattivo.

rali che si portano al nucleo olfattivo anteriore; gli assoni che originano da questo nucleo si continuano insieme alle altre fibre che procedono direttamente dal bulbo alle strie olfattive.

Le fibre afferenti che giungono al bulbo olfattivo originano da varie strutture centrali. I neuroni del nucleo olfattivo anteriore e i collaterali dei neuroni piramidali della corteccia olfattiva proiettano alle cellule granulari del bulbo olfattivo. I neuroni colinergici del nucleo del braccio orizzontale della benderella diagonale di Broca, facente parte del sistema colinergico del prosencefalo basale, proiettano allo strato delle cellule granulari e allo strato glomerulare. Altre afferenze originano dal *locus coeruleus* pontino e dai nuclei del rafe del mesencefalo per giungere allo strato delle cellule granulari e allo strato dei glomeruli.

Tratto olfattivo e sostanza perforata anteriore

A mano a mano che il tratto olfattivo si avvicina alla sostanza perforata anteriore (regione striatopallidale ventrale), si appiattisce e si allarga a formare il trigono olfattivo. Le fibre del tratto continuano dai vertici caudali del trigono sotto forma di strie olfattive divergenti mediale e laterale, le quali delimitano la sostanza perforata anteriore (si veda Fig. 17.20). La stria olfattiva laterale segue il margine anterolaterale della sostanza perforata anteriore fino al *limen* dell'insula, dove curva posteromedialmente per unirsi alla circonvoluzione semilunare, a livello del margine rostrale dell'*uncus* nel lobo temporale. La circonvoluzione olfattiva laterale forma un tenue strato grigio che ricopre la stria olfattiva laterale e si unisce lateralmente alla circonvoluzione *ambiens*, parte del *limen* dell'insula. L'insieme della circonvoluzione olfattiva laterale e della circonvoluzione *ambiens* forma la regione prepiriforme della corteccia, che si porta caudalmente nell'area entorinale della circonvoluzione ippocampale. Le regioni prepiriforme e periamigdaloidale e l'area entorinale (area 28) formano insieme la corteccia piriforme: la più grande area olfattiva corticale. La stria olfattiva mediale decorre medialmente lungo il confine rostrale della sostanza perforata anteriore verso la continuazione mediale della benderella diagonale di Broca e insieme si piegano in alto sul versante mediale dell'emisfero, anteriormente all'inserzione della lamina terminale. La sostanza perforata anteriore si continua lateralmente con il peduncolo del tronco temporale e con il complesso amigdaloidale, e medialmente con la regione settale.

Le principali aree raggiunte dal tratto olfattivo laterale sono la corteccia piriforme, l'amigdala e la corteccia entorinale rostrale (Gottfried 2006). I neuroni della corteccia piriforme proiettano ampiamente a diverse regioni, tra cui la neocortex (soprattutto la corteccia orbitofrontale), l'insula agranulare, il talamo (in particolare il nucleo talamico dorsale mediale), l'ipotalamo, l'amigdala e la formazione ippocampale.

SOSTANZA BIANCA DEGLI EMISFERI CEREBRALI

L'uso della risonanza magnetica con tensore di diffusione (DTI) come strumento per esplorare l'architettura complessiva delle fibre nervose in maniera non invasiva ha consentito di ottenere una dissezione e una

visualizzazione virtuale di queste regioni nell'encefalo vivente; l'impatto di questa tecnologia, ad esempio nella neurochirurgia, è stato impressionante (Fernández-Miranda et al. 2008a, Martino et al. 2011). La vasta letteratura relativa alla trattografia dovrebbe essere consultata non solo per avere dettagli anatomici che vanno al di là dello scopo di questo volume, ma anche per un'analisi critica delle problematiche metodologiche che compromettono l'interpretazione delle ricostruzioni delle immagini, soprattutto quando le fibre cambiano direzione in maniera improvvisa o i fasci si incrociano tra loro. Nonostante sia uno strumento indubbiamente potente, la DTI non fornisce informazioni sulle connessioni funzionali o sinaptiche.

La sostanza bianca degli emisferi cerebrali è composta da tre tipi di assoni mielinici. Le fibre associative connettono diverse aree corticali nello stesso emisfero, le fibre commessurali connettono aree corticali corrispondenti tra i due emisferi e le fibre proiettive connettono la corteccia cerebrale con il corpo striato, il diencefalo, il tronco encefalico e il midollo spinale.

FIBRE ASSOCIATIVE

Le fibre associative possono essere brevi o lunghe. Esse connettono in maniera reciproca varie regioni della sostanza grigia, creando reti spazialmente definite che ne determinano la funzione. Le fibre associative (fibre arcuate o fibre "a U") possono essere interamente intracorticali, passando tra le pareti di un solco, o possono decorrere nella sottocorteccia tra circonvoluzioni adiacenti. Esse connettono gruppi di aree corticali coinvolte in funzioni simili, ad esempio nel lobo frontale, i tratti intralobari brevi connettono l'area supplementare motoria e l'area pre-supplementare motoria con la regione posteriore di Broca, la corteccia orbitofrontale posteriore con la regione polare anteriore (tratto fronto-orbitopolare) e la corteccia precentrale posteriore con la corteccia prefrontale anteriore (fascicolo longitudinale superiore frontale) (Catani et al. 2012).

I fascicoli (fasci, tratti) delle fibre associative lunghe connettono aree della corteccia ipsilaterale anatomicamente distanti ma funzionalmente molto integrate tra loro. Si presume che essi consentano una rapida propagazione anterograda degli impulsi sensitivi ai circuiti corticali necessari per svolgere funzioni comportamentali e cognitive complesse. Questi fasci comprendono i fascicoli longitudinali superiore, medio e inferiore, il fascicolo fronto-occipitale inferiore, il fascicolo uncinato, il cingolo e il fornice (Martino e de Lucas 2014). È stata osservata una variabilità individuale sia nella topografia tridimensionale sia nelle dimensioni di questi fasci.

Fascicolo longitudinale superiore

Il fascicolo longitudinale superiore (SLF) è composto da tre sottotipi di fibre: un segmento orizzontale o frontoparietale, un segmento temporo-parietale o verticale e un segmento temporo-frontale o fascicolo arcuato (Catani et al. 2005, Fernández-Miranda et al. 2008a, Martino e Brogna 2011) (Fig. 17.23; si veda Fig. 17.27).



Fig. 17.23 Ricostruzione traggografica ottenuta mediante RM con tensore di diffusione relativa ai fasci associativi di un emisfero sinistro. Legenda: 1, fascicolo fronto-occipitale inferiore; 2, fascicolo longitudinale inferiore; 3, fascicolo uncinato; 4, fascicolo arcuato; 5, segmento orizzontale del fascicolo longitudinale superiore; 6, segmento verticale del fascicolo longitudinale superiore. Ant, anteriore; Post, posteriore. (Per gentile concessione di Martino J, De Witt 5 Hamer PC, Vergani F, et al, Cortex-sparing fiber dissection: an improved method for the study of white matter anatomy in the human brain, *J Anat* 6 2011 Oct;219(4):531-41.)

Fascicolo longitudinale inferiore

Il fascicolo longitudinale inferiore collega il versante anteriore del lobo temporale con il versante posteriore del lobo occipitale e decorre prevalentemente in profondità nella circonvoluzione fusiforme (si veda Fig. 17.23). Esso consta di una via diretta e una via indiretta più laterale. La via diretta si connette con le porzioni anteriori delle circonvoluzioni temporale, fusiforme e paraippocampale, oltre che con l'amigdala e l'ippocampo (Catani e Thiebaut de Schotten 2008). La via occipitotemporale indiretta è formata da brevi fasci a forma di "U" che connettono le circonvoluzioni adiacenti nelle convessità temporale inferiore e occipitale. La funzione del fascicolo longitudinale inferiore non è stata ancora determinata, ma si ipotizza che possa essere coinvolto in attività quali l'elaborazione del linguaggio semantico, il riconoscimento dei volti e la percezione visiva.

Fascicolo fronto-occipitale inferiore

Il fascicolo fronto-occipitale inferiore decorre soprattutto lungo il lobo temporale e connette i versanti dorsolaterali dei lobi frontale e occipitale (Forkel et al. 2014, Sarubbo et al. 2013) (si veda Fig. 17.23). Due componenti del fascicolo fronto-occipitale inferiore sono stati descritti in encefali postmortem sezionati utilizzando la tecnica di dissezione delle fibre proposta da Klingler. Una parte superficiale e dorsale connette il lobo frontale, il lobulo parietale superiore e le porzioni posteriori delle circonvoluzioni occipitali superiore e media. Una sottoparte profonda e ventrale connette il lobo frontale con la porzione posteriore della circonvoluzione occipitale inferiore e con l'area temporobasale posteriore. Anteriormente, il fascicolo si fonde con altri fascicoli associativi e con le fibre più anteriori della capsula esterna, queste ultime costituite soprattutto da fibre claustroricali. Inferiormente, le fibre del fascicolo fronto-occipitale inferiore attraversano la porzione anteroinferiore della capsula esterna e il claustrum per unirsi al tronco temporale, al di sotto del versante anteriore del solco limitante inferiore dell'insula e immediatamente dietro il *limen* dell'insula e il fascicolo uncinato. Mentre il fascicolo uncinato corrisponde al terzo anteriore del tronco temporale, il fascicolo fronto-occipitale inferiore corrisponde ai suoi due terzi, sino a livello del corpo genicolato laterale al di sotto del solco limitante inferiore (Martino et al. 2010a, Martino et al. 2010b). All'interno del lobo temporale, il fascicolo fronto-occipitale inferiore si unisce allo strato sagittale che ricopre il corno temporale e all'atrio superiormente e lateralmente, portandosi appena al di sopra della radiazione ottica e inferiormente alla radiazione acustica (Türe et al. 2000). In base ai risultati ottenuti da studi sulla mappatura della regione subcorticale dell'encefalo mediante elettrostimolazione intraoperatoria, il fascicolo longitudinale superiore è correlato agli aspetti fonologici del linguaggio, mentre il fascicolo fronto-occipitale inferiore è maggiormente correlato al suo aspetto semantico (Duffau 2008).

Fascicolo uncinato

Il fascicolo uncinato è un fascio a forma di uncino che connette il lobo temporale anteromediale (circonvoluzioni temporali superiore, media e inferiore, nuclei corticali dell'amigdala) con la regione orbitofrontale (corteccia orbitaria posteriore e mediale, circonvoluzione retta e area subcallosa) (si veda Fig. 17.23). La parte ventromediale origina nel lobo temporale mediale e si connette con le aree frontali mediali. La parte dorsolaterale origina nelle circonvoluzioni temporali superiore e media e raggiunge le circonvoluzioni orbitarie (Wang et al. 2011). Le sue fibre costituiscono un tratto ben definito lungo il tronco temporale, dove occupa il suo terzo anteriore, subito dietro al *limen* dell'insula e anteriormente al fascicolo fronto-occipitale inferiore, al di sotto del versante più anteriore del solco limitante inferiore dell'insula. Sia il fascicolo uncinato sia il fascicolo fronto-occipitale inferiore si fondono con le fibre più ventrali delle capsule esterna e interna (Fernández-Miranda et al. 2008b).

Fascicolo longitudinale medio

Il fascicolo longitudinale medio decorre nella sostanza bianca all'interno della circonvoluzione temporale superiore e connette la circonvoluzione angolare (area 39) con la circonvoluzione temporale superiore (area 22) sino al polo temporale (area 38) (Makris e Pandya 2009) (Fig. 17.24). Si trova medialmente e ventralmente al segmento II del fascicolo longitudinale superiore e al fascicolo arcuato, lateralmente e superiormente al fascicolo fronto-occipitale inferiore e dorsalmente al fascicolo longitudinale inferiore. Posteriormente, è situato in prossimità del fascicolo longitudinale inferiore nello strato sagittale. La sua funzione non è nota: l'ipotesi iniziale di un suo coinvolgimento della funzione del linguaggio non è stata supportata da studi di mappatura mediante elettrostimolazione in pazienti affetti da glioma durante la resezione chirurgica (De Witt Hamer et al. 2011).

Cingolo

Il cingolo si trova in profondità nelle circonvoluzioni del cingolo e paraippocampale, e origina al di sotto del rostrum del corpo calloso nelle circonvoluzioni paraolfattive. Esso contiene fibre di lunghezza variabile; quelle più lunghe decorrono dalla circonvoluzione temporale anteriore alla corteccia orbitofrontale, mentre le fibre più corte a forma di "U" connettono i lobi mediali frontale, parietale, occipitale e temporale oltre a diverse porzioni della corteccia cingolata. Il cingolo riceve fibre dai nuclei talamici anteriori, dalla circonvoluzione frontale superiore, dal lobulo paracentrale e dal precuneo lungo la sua porzione ricurva che ne risulta notevolmente ispessita. Il cingolo termina nel presubicolo e nella corteccia entorinale della circonvoluzione paraippocampale.

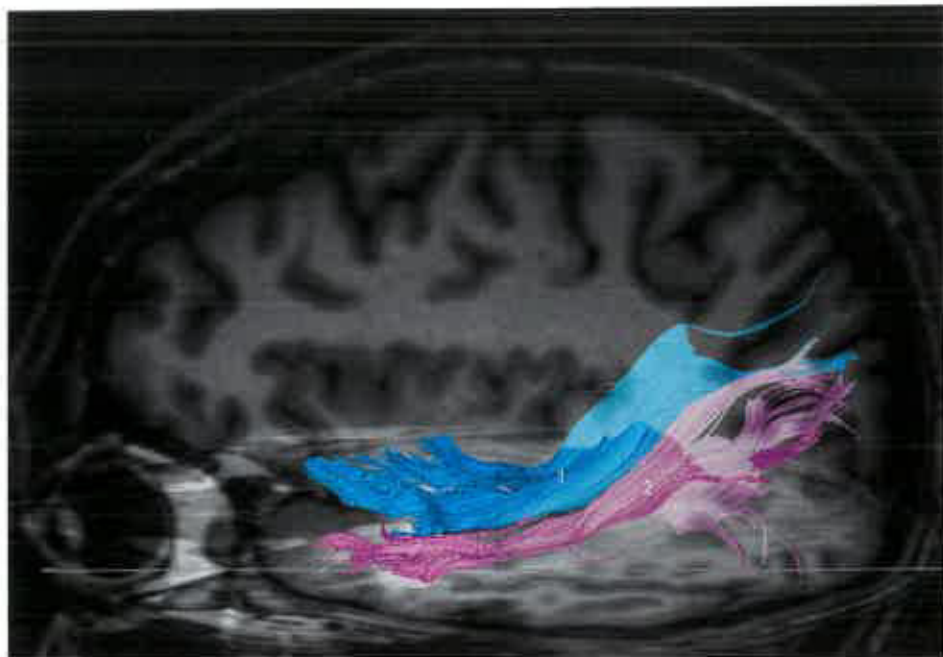


Fig. 17.24 Ricostruzione traggografica ottenuta mediante RM con tensore di diffusione relativa al fascicolo longitudinale medio (1) e al fascicolo longitudinale inferiore (2). (Per gentile concessione di Martino J, De Lucas EM. Subcortical anatomy of the lateral association fascicles of the brain: a review. Clin Anat 2014 May;27(4):563-9.)

Fornice

Il fornice è la via singola più grande che collega l'ippocampo con aree cerebrali distali. Esso contiene diverse connessioni ippocampali: alcune di queste sembrano essere esclusivamente efferenti, ad esempio quelle dirette dall'ippocampo ai nuclei talamici anteriori (nuclei talamici mediale anteriore, ventrale anteriore e dorsale anteriore), ai corpi mammillari, allo striato ventrale e alla corteccia prefrontale; altre connessioni sono reciproche, come ad esempio quelle con il setto mediale e il nucleo *reuniens*; alcune sono esclusivamente afferenti all'ippocampo, ad esempio quelle che provengono dai nuclei sopraammillare e del rafe e dal *locus coeruleus* (Aggleton et al. 2010, Jang e Kwon 2013, Jang e Kwon 2014). Come tratto della sostanza bianca della linea mediana, il fornice è particolarmente suscettibile all'insorgenza di tumori che favoriscono questa via di diffusione, come ad esempio il glioblastoma multiforme, e a lesioni da taglio rotazionale responsabili di un diffuso danno assonale (Thomas et al. 2011). La topografia del fornice viene descritta con la formazione ippocampale (Fig. 17.25).

Area di intersezione delle fibre temporoparietali

L'area di intersezione delle fibre temporoparietali è stata descritta come un importante crocevia neurale che coinvolge milioni di assoni (Martino et al. 2013). Situada in profondità alla circonvoluzione angolare e alle porzioni posteriori delle circonvoluzioni temporali sopra-marginali, superiore, media e inferiore, essa è attraversata dai fascicoli longitudinale superiore (porzione orizzontale e fascicolo arcuato), longitudinale medio, longitudinale inferiore, fronto-occipitale inferiore, dalle radiazioni ottiche e dal *tapetum*. Data la sua complessità organizzativa, una lesione all'interno dell'area di intersezione delle fibre temporoparietali può provocare disconnessioni che coinvolgono più fascicoli.

FIBRE COMMESSURALI

Corpo calloso

Il corpo calloso contiene 150-200 milioni di fibre e rappresenta il fascio di fibre più grande dell'encefalo. Esso forma un arco disposto lungo la linea mediana anteroposteriore lungo circa 10 cm che, per scopi descrittivi, viene suddiviso in quattro porzioni, ovvero rostro, ginocchio, tronco e splenio (si veda Fig. 17.2). Il ginocchio e il rostro corrispondono rispettivamente alla parete anteriore del corno frontale e al pavimento del ventricolo laterale

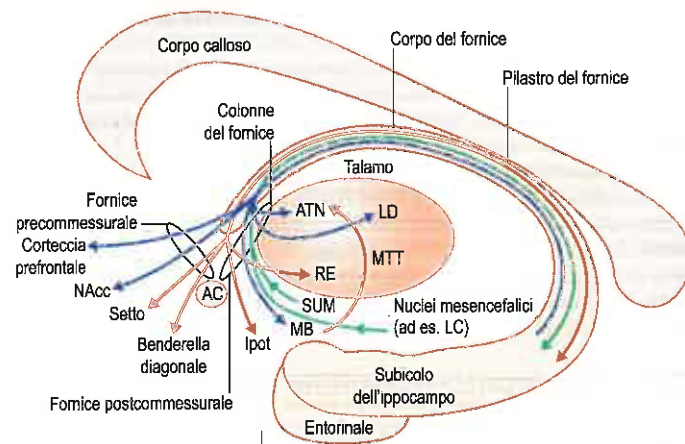


Fig. 17.25 Posizione del fornice e delle sue divisioni. Le frecce blu mostrano le connessioni del fornice esclusivamente efferenti dalla formazione ippocampale; le frecce verdi mostrano le connessioni esclusivamente afferenti alla formazione ippocampale, e le frecce rosse indicano le connessioni reciproche con il fornice. Abbreviazioni: AC, commessura anteriore; ATN, nuclei talamici anteriori; Hypoth, ipotalamo; LC, *locus coeruleus*; LD, nucleo talamico laterale dorsale; MB, corpi mammillari; MTT, tratto mammillotalamico; NAcc, nucleo *accumbens*; RE, nucleo *reuniens*; SUM, nucleo sopraammillare. (Per gentile concessione di Aggleton JP, O'Mara SM, Vann SD et al. Hippocampal-anterior thalamic pathways for memory: uncovering a network of direct and indirect actions, Eur J Neurosci 2010 Jun;31(12):2292-307.)

Il ginocchio è la porzione più anteriore ed è situato a circa 4 cm dai poli frontali. Il lato ventrale del ginocchio si incurva posteroinferiormente di fronte al setto pellucido, con uno spessore che diminuisce rapidamente, e si protrae sino all'estremità superiore della lamina terminale formando il rostro. Posteriormente al ginocchio, il tronco del corpo calloso si porta all'indietro formando un arco convesso verso l'alto, e termina posteriormente nello splenio espanso. Questa è la parte più spessa del corpo calloso e si trova a circa 6 cm dai poli occipitali. Superiormente, la regione mediana del tronco del corpo calloso forma il pavimento della fessura longitudinale con cui può porsi in contatto dal di dietro e che, situata al di sotto del margine inferiore della falce cerebrale, accoglie le arterie cerebrali anteriori. Su ciascun lato, al tronco si sovrappone la circonvoluzione del cingolo dalla quale è separato per mezzo del solco calloso. La superficie inferiore del corpo calloso è concava lungo il suo asse maggiore, ed è connessa al setto pellucido lungo il tronco, il ginocchio e il rostro. Essa si fonde con le colonne e con la

commessura del fornice al di sotto dello splenio. La superficie inferiore dello splenio ricopre la regione pineale. Gli strati del setto pellucido sono connessi superiormente al tronco calloso, anteriormente al ginocchio e inferiormente al rostro (anteriormente) e ai corpi dei fornici (posteriormente); i due strati corrispondono alle pareti mediali dei corni frontali e ai corpi dei ventricoli laterali. Entrambi gli strati del setto pellucido terminano al livello in cui i corpi dei fornici formano le colonne e si inseriscono sulla superficie inferiore dello splenio, stabilendo in tal modo il limite anatomico tra il corpo ventricolare laterale e l'atrio in ciascun emisfero (Rhoton 2003). Lo splenio del corpo calloso si trova dietro alle estremità posteriori dei talami, alla ghiandola pineale e al tetto del mesencefalo, ma è separato da esso a opera di molte strutture. Da ogni lato, le colonne posteriori del fornice e la fasciola cinerea si portano in alto verso lo splenio. Le colonne del fornice si continuano lungo la superficie inferiore del tronco del corpo calloso, ma la fasciola cinerea costeggia lo splenio e si assottiglia rapidamente per terminare nell'*indusium griseum*.

Uno strato superiore e uno inferiore della tela corioidea si portano sotto lo splenio attraverso la fessura trasversa, formando la cisterna del velo interposto all'interno del terzo ventricolo e tra i talami, appena al di sotto dei corpi dei fornici; essa contiene i rami distali delle arterie corioidee posteromediali e le vene cerebrali interne. Le vene cerebrali interne confluiscono distalmente a formare la grande vena cerebrale (di Galeno), che decorre verso l'alto intorno al versante posteriore dello splenio per aprirsi nel seno retto situato lungo la giunzione tra la falce e il tentorio del cervelletto.

Dal corpo calloso alcuni assoni proiettano al nucleo della sostanza bianca di ciascun emisfero, per poi distribuirsi alla corteccia cerebrale. Le fibre commessurali che formano il rostro si estendono lateralmente, al di sotto del corno anteriore del ventricolo laterale, connettendo le superfici orbitarie dei lobi frontali. Le fibre del ginocchio curvano in avanti, formando il *forceps minor*, per connettersi alle superfici laterale e mediale dei lobi frontali. Le fibre del tronco del corpo calloso passano lateralmente, intersecandosi con le fibre proiettive della corona radiata, per connettere le aree neocorticali degli emisferi cerebrali. Le fibre del tronco e dello splenio, che formano il tetto e la parete laterale dell'atrio e la parete laterale del corno inferiore del ventricolo laterale, costituiscono il *tapetum*, il quale decorre al di sotto della radiazione ottica nello strato sagittale. Le rimanenti fibre dello splenio curvano posteriormente nei lobi occipitali per formare il *forceps major*.

Le connessioni interemisferiche che attraversano il corpo calloso non uniscono semplicemente aree omologhe dei due emisferi. Nelle aree in cui vi è una chiara rappresentazione sensitiva controlaterale (ad es. superficie corporea, campo visivo), solo le parti che sono funzionalmente correlate alla rappresentazione della linea mediana si uniscono all'emisfero controlaterale. Ciò appare più evidente nell'area visiva, in cui la corteccia che contiene la rappresentazione della zona retinica mediana è collegata alla sua controparte dell'altro emisfero. Un'organizzazione simile è riscontrata nelle aree somatiche, dove le aree di rappresentazione del tronco, a differenza delle aree di rappresentazione degli arti distali (mano e piede), sono collegate attraverso il corpo calloso. Le connessioni che uniscono aree uguali o simili di ciascun lato sono chiamate "connessioni omotopiche". Il corpo calloso si interconnette anche con aree corticali eterogenee di entrambi i lati (connessioni eterotopiche). Queste possono servire per connettere aree funzionalmente simili ma anatomicamente diverse nei due emisferi, e/o connettere aree funzionali di un emisfero con regioni specializzate in una funzione confinata unilateralmente nell'altro emisfero.

Commessura anteriore

La commessura anteriore è un fascio compatto del diametro di circa 4 mm, contenente circa 3,5 milioni di assoni mielinici (Peltier et al. 2011). Essa si estende all'interno del prosencefalo basale e si apre a ventaglio lateralmente nel lobo temporale. Si ritiene che metta in connessione aree diverse tra cui il bulbo olfattivo e il nucleo olfattivo anteriore, la sostanza perforata anteriore, il tubercolo olfattivo e la benderella diagonale di Broca, la corteccia prepiriforme, l'area entorinale e le parti adiacenti della circonvoluzione paraippocampale, parte del complesso amigdaloidale (soprattutto il nucleo della stria olfattiva laterale), il nucleo del letto della stria terminale e il nucleo *accumbens* e le regioni anteriori delle circonvoluzioni temporali media e inferiore. La com-

messura anteriore ha la forma di un classico manubrio di una bicicletta. Essa attraversa la linea mediana appena ventralmente al recesso sopraottico del terzo ventricolo, immediatamente davanti alla componente principale della colonna del fornice che proietta al corpo mammillare, e posteriormente alle componenti minori del fornice che proiettano ai nuclei settali (si veda Fig. 17.16). In questa posizione, la commessura anteriore forma una protuberanza nel terzo ventricolo, appena sotto il foro interventricolare. La lamina terminale è connessa superiormente al segmento mediano della commessura anteriore e inferiormente alla superficie superiore del chiasma ottico; il recesso ottico del terzo ventricolo forma la fessura tra la lamina terminale e la porzione intermedia della superficie superiore del chiasma. Ciascun lato della commessura anteriore è composto da un fascio posterolaterale ben definito (la parte emisferica) e da una componente anteriore più piccola (la parte olfattiva) (Déjérine 1895). La componente anteriore curva in avanti e verticalmente attraverso la sostanza perforata anteriore portandosi verso ciascun tubercolo olfattivo. La componente emisferica curva posterolateralmente passando attraverso un solco profondo sulla superficie anteroinferiore del globo pallido (si veda Fig. 17.19), e aprendosi a ventaglio soprattutto verso la parte anteriore del lobo temporale, comprendendo la circonvoluzione paraippocampale e raggiungendo anche il lobo occipitale posteriormente.

Mentre passano sotto il solco limitante inferiore dell'insula, superiormente al corno temporale del ventricolo laterale, le fibre della commessura anteriore si uniscono al tronco temporale, fondendosi con le fibre dei fascicoli uncinate e fronto-occipitale inferiore. Esse decorrono posteriormente formando lo strato sagittale, insieme al fascicolo fronto-occipitale inferiore e alle fibre della radiazione ottica, al di sopra del versante laterale del corno temporale e dell'atrio ventricolare. All'interno del tronco temporale, le fibre della commessura anteriore sono disposte soprattutto medialmente al fascicolo uncinate; entrambi si dispongono inferiormente al fascicolo fronto-occipitale inferiore. All'interno dello strato sagittale, esse si intrecciano ma decorrono prevalentemente sotto il fascicolo fronto-occipitale inferiore, superiormente alle fibre della radiazione ottica. La linea compresa tra le commessure anteriore e posteriore, linea AC-PC, rappresenta un importante punto di riferimento negli atlanti stereotassici, utilizzati per localizzare gli obiettivi neuroanatomici nella chirurgia stereotassica.

Commessura ippocampale

La commessura ippocampale (commessura del fornice) è una sottile lamina di fibre situata tra le colonne dei fornici che connette i due ippocampi. Essa è situata sotto allo splenio cui si connette, al di sopra della regione pineale.

Commessura posteriore

La commessura posteriore si trova sotto il recesso pineale del terzo ventricolo, e incrocia la linea mediana lungo la lamina caudale del peduncolo pineale, a livello del versante superiore dell'acquedotto cerebrale. Essa contiene fibre sia decussanti sia commessurali che connettono i nuclei diencefalici e mesencefalici, ovvero i nuclei dorsali e interstiziali della commessura posteriore situati nella sostanza grigia periventricolare, il nucleo di Darkschewitsch della sostanza grigia periacqueduttale, il nucleo interstiziale di Cajal localizzato all'estremità rostrale del nucleo oculomotore e strettamente connesso con il fascicolo longitudinale mediale, e i nuclei talamici posteriori, pretettali, tetti e abenulari.

Commessura abenulare

La commessura abenulare si trova tra le abenule, piccole protuberanze dei talami localizzate alle estremità distali delle strie midollari. Essa contiene fibre sia decussanti (ad es. quelle tettoabenulari) sia commessurali (che connettono i nuclei abenulari). I nuclei abenulari ricevono segnali olfattivi dai nuclei settali, e li trasmettono principalmente al nucleo interpeduncolare del mesencefalo e al nucleo salivatorio rostrale nel pavimento del quarto ventricolo per stimolare la salivazione (Peltier et al. 2011). La ghiandola pineale è connessa superiormente alla commessura abenulare e inferiormente alla commessura posteriore, e di conseguenza il recesso pineale del terzo ventricolo si viene a trovare tra queste due commessure.

FIBRE PROIETTIVE

Le fibre proiettive collegano la corteccia cerebrale con i livelli più bassi dell'encefalo e del midollo spinale. Includono numerose proiezioni da e verso la corteccia. Le proiezioni corticopete convergono da tutte le direzioni a formare la densa massa di sostanza bianca sottocorticale della corona radiata (Fig. 17.26). Un vasto numero di fibre passa al corpo striato e al talamo, intersecando lungo il percorso le fibre commessurali del corpo calloso. La corona radiata si continua con la capsula interna, che contiene la maggior parte delle proiezioni corticali.

Capsula interna

La capsula interna ha la forma di una "V" in sezione orizzontale (immagini assiali), con il vertice (ginocchio) situato medialmente tra la testa del nucleo caudato e il talamo. A scopo descrittivo, la capsula interna viene suddivisa arbitrariamente in cinque parti: braccio anteriore, situato tra il putamen e la testa del nucleo caudato, il ginocchio che si avvicina al vertice, il braccio posteriore, situato tra il putamen e il talamo, la porzione retrolenticolare o retrolenticolare, localizzata posteriormente al putamen, e la porzione sottolenticolare (o sottolenticolare), situata inferiormente al putamen (si veda Fig. 17.10; Figg. 17.27 e 17.28).

Le fibre efferenti corticali della capsula interna convergono mentre si portano in basso. Le fibre che derivano dal lobo frontale tendono a decorrere posteromedialmente, mentre quelle temporali e occipitali si portano in direzione anterolaterale. Molte fibre corticofughe, anche se non tutte, proiettano al peduncolo cerebrale del mesencefalo. A questo livello, le fibre corticospinali e corticobulbari si trovano nella porzione centrale del peduncolo. Le fibre frontopontine sono localizzate medialmente, mentre quelle corticopontine, provenienti dai lobi temporale, parietale e occipitale, si trovano lateralmente.

Il braccio anteriore della capsula interna contiene fibre frontopontine che originano dalla corteccia del lobo frontale. Esse sinaptano con le cellule dei nuclei pontini. Gli assoni di queste cellule entrano nell'emisfero cerebellare opposto attraverso il peduncolo cerebellare medio.

Le radiazioni talamiche anteriori interconnettono i nuclei talamici mediali e anteriori, oltre a vari nuclei ipotalamici e strutture limbiche con la corteccia frontale. È consuetudine ritenere che il ginocchio della capsula interna contenga fibre corticobulbari, che derivano soprattutto

dall'area 4 e terminano in gran parte nei nuclei motori dei nervi cranici controlaterali. Le fibre anteriori della radiazione talamica superiore, che collegano il talamo alla corteccia, si estendono anche nel ginocchio della capsula interna. Il braccio posteriore della capsula interna comprende il tratto corticospinale o piramidale. Le fibre che rappresentano gli arti superiori sono anteriori, e le regioni più posteriori contengono fibre che rappresentano il tronco e gli arti inferiori.

Le fibre del tratto corticospinale che originano all'interno della circonvoluzione precentrale sono disposte a ventaglio per tutta la corona radiata e convergono verso il ginocchio della capsula interna e il braccio posteriore (si vedano Figg. 17.19 e 17.26; Fig. 17.29). La transizione delle fibre corticospinali tra la corona radiata e la capsula interna è definita medialmente dal versante superiore del corpo del nucleo caudato e dalle fibre dello splenio, che nell'insieme formano il margine superolaterale del corpo del ventricolo laterale, e lateralmente dal versante superiore del putamen e dal solco insulare superiore. Per unirsi alla capsula interna e per poter convergere, le fibre del tratto corticospinale subiscono una rotazione interna di circa 90°, poiché gli assi maggiori della circonvoluzione precentrale, del ginocchio della capsula interna e del braccio posteriore sono pressoché perpendicolari. Per tutta la loro convergenza e rotazione, le fibre mantengono la loro disposizione motoria somatotopica, che deriva dalla rappresentazione corticale omuncolare, e terminano disponendosi in direzione anteroposteriore (cranio-caudale) lungo il ginocchio e la porzione anteriore del braccio posteriore della capsula interna. Dal punto di vista radiologico e chirurgico, la topografia di questa importante porzione della capsula interna può essere stimata dalla posizione del foro interventricolare (di Monro) situato medialmente e adiacente al ginocchio della capsula interna, il quale contiene il fascio corticonucleare.

Altri assoni discendenti comprendono le fibre frontopontine, specialmente quelle provenienti dalle aree 4 e 6, e le fibre corticobulbari, che connettono il lobo frontale al nucleo rosso. Gran parte del braccio posteriore contiene anche fibre della radiazione talamica superiore (radiazione somatosensitiva) che risalgono alla circonvoluzione postcentrale.

La parte retrolenticolare della capsula interna contiene le fibre parietopontine, occipitopontine e occipitotettali. Essa comprende anche la radiazione talamica posteriore e la radiazione ottica, oltre a interconnessioni tra i lobi occipitale e parietale e le parti caudali del talamo, soprattutto il *pulvinar*.

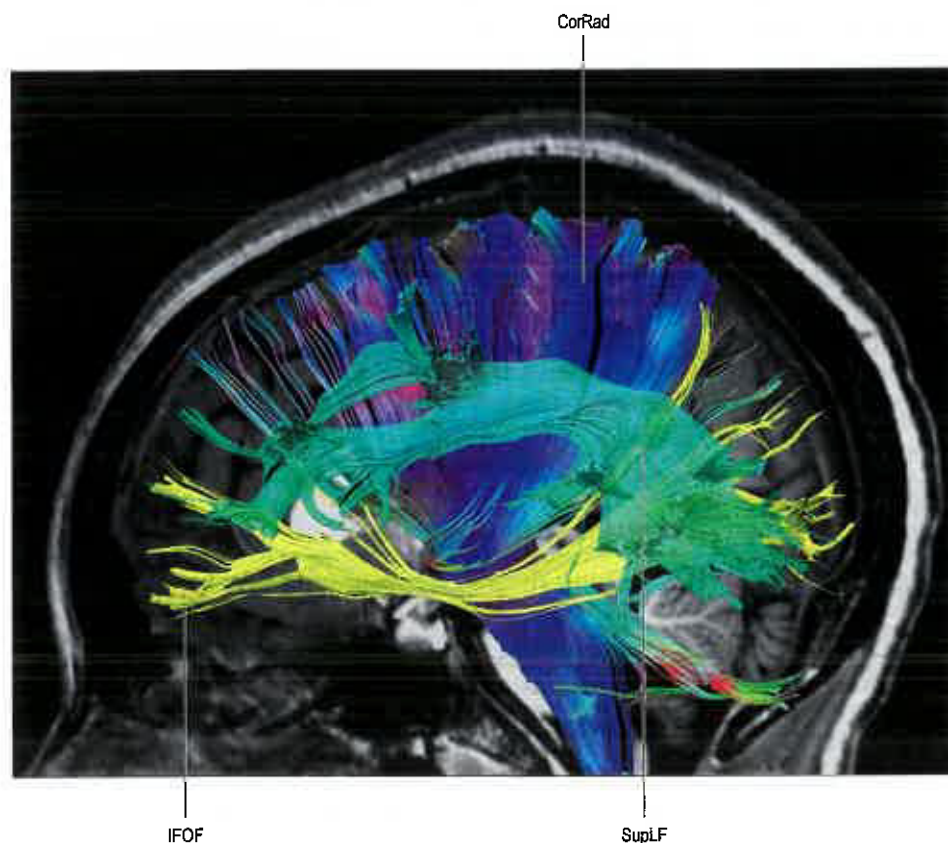


Fig. 17.26 Ricostruzione mediante RM con tensore di diffusione della corona radiata (CorRad), del fascicolo longitudinale superiore (SupLF) e del fascicolo fronto-occipitale inferiore (IFOF). (Per gentile concessione del Prof. Edson Amaro Jr MD, Department of Radiology, University of São Paulo Medical School.)

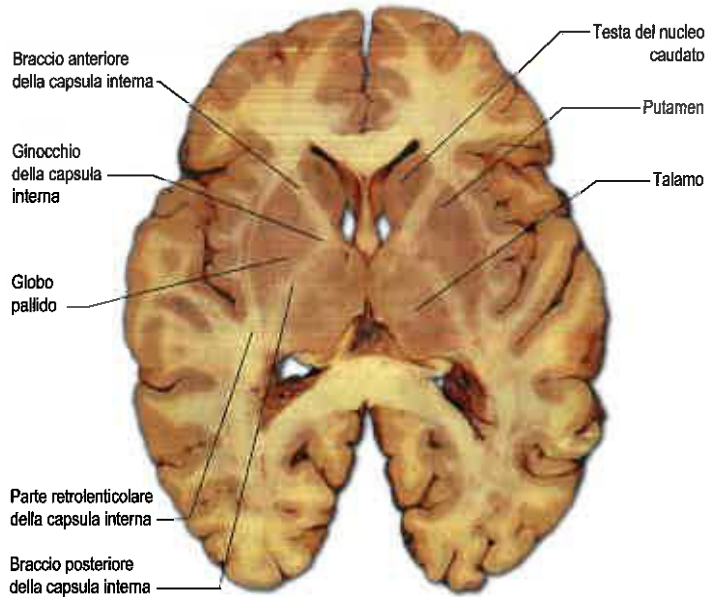


Fig. 17.27 Sezione orizzontale dei poli frontale e occipitale degli emisferi cerebrali. (Immagine modificata da B Crossman.)

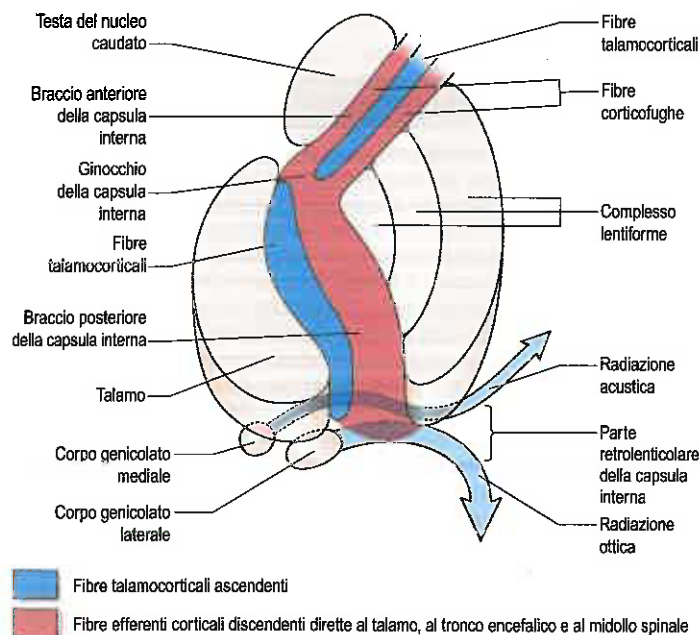


Fig. 17.28 Sezione orizzontale della capsula interna che mostra le sue principali componenti fibrose.

Le fibre della radiazione ottica originano dal corpo genicolato laterale e dal *pulvinar*, uniscono le porzioni retrolenticolare e sottolenticolare della capsula interna, decorrono nello strato sagittale sopra il corno inferiore e l'atrio ventricolare, e proiettano posteriormente, passando superiormente e inferiormente al corno posteriore come parte del peduncolo talamico posteriore per raggiungere i labbri superiore e inferiore del solco calcarino. All'interno del lobo temporale, le fibre della radiazione ottica sono situate lungo le parti più profonde delle circonvoluzioni temporali superiore e media a circa 2 cm dalla superficie cerebrale, inferiormente al segmento verticale del fascicolo longitudinale superiore, e sempre superiormente al solco temporale inferiore. In sezioni coronali, la radiazione ottica appare prevalentemente piatta anteriormente e a forma di virgola posteriormente. Le sue fibre sono suddivise in fasci anteriore, centrale e posteriore.

La porzione sottolenticolare della capsula interna contiene le fibre temporopontine e alcune fibre parietopontine, la radiazione acustica proveniente dal corpo genicolato mediale e diretta alle circonvoluzioni



Fig. 17.29 Ricostruzione mediante RM con tensore di diffusione dei tratti corticospinali dell'emisfero cerebrale destro (rosso) e sinistro (verde). (Per gentile concessione del Prof. Edson Amaro Jr MD, Department of Radiology, University of São Paulo Medical School.)

ni temporali superiore e trasversa (aree 41 e 42), e alcune fibre che connettono il talamo con il lobo temporale e l'insula. Le fibre della radiazione acustica si distribuiscono anterolateralmente al di sotto e al di dietro del complesso lentiforme a raggiungere la corteccia, e sono disposte superiormente al corno inferiore, all'atrio e alla radiazione ottica.

VISIONE D'INSIEME DELLA CONNETTIVITÀ CORTICALE

Tutte le aree neocorticali mostrano connessioni assonali con altre aree corticali dello stesso emisfero (fibre associative), dell'emisfero opposto (fibre commessurali), e con strutture sottocorticali (fibre proiettive). Dall'area somatosensitiva primaria, acustica e visiva originano connessioni corticocorticali ipsilaterali verso le aree associative rispettivamente dei lobi parietale, occipitale e temporale, che poi si proiettano in maniera graduale verso l'area limbica temporomediale, principalmente verso la circonvoluzione paraippocampale, la corteccia entorinale e l'ippocampo. L'area somatosensitiva primaria (SI) proietta quindi alla corteccia parietale superiore (area 5 di Brodmann) che, a sua volta, proietta alla corteccia parietale inferiore (area 7). Da qui le connessioni passano alla corteccia prospiciente il solco temporale superiore, poi alla circonvoluzione paraippocampale posteriore, fino ad arrivare alla corteccia limbica. In modo simile, per il sistema visivo, la corteccia visiva primaria (area 17) proietta alla corteccia parastriata (area 18) che, a sua volta, proietta alla regione peristriata (area 19). Gli impulsi decorrono poi in direzione della corteccia temporale inferiore (area 20), della corteccia prospiciente il solco temporale superiore e della corteccia temporomediale nella circonvoluzione paraippocampale posteriore fino all'area limbica. Per quanto riguarda il sistema uditivo si osserva una progressione simile, che va dalla corteccia acustica primaria alle aree associative temporali fino alla corteccia temporomediale.

Oltre a queste connessioni tra le aree somatosensitive e le aree associative, ve ne sono altre con alcune regioni del lobo frontale. Prendendo come esempio il sistema somatosensitivo, la corteccia somatosensitiva primaria (SI) nella circonvoluzione postcentrale si connette reciprocamente con la corteccia motoria primaria (area 4) della cir-

convoluzione precentrale. Nella stazione successiva per la progressione degli impulsi, il lobulo parietale superiore (area 5) è connesso alla corteccia premotoria (area 6), che a sua volta è connessa all'area 7 nel lobulo parietale inferiore. Quest'ultimo presenta connessioni reciproche con la corteccia associativa prefrontale sulla superficie laterale dell'emisfero (aree 9 e 46) e con le aree associative temporali che, a loro volta, si connettono alle aree associative prefrontali più anteriori e, da ultimo, alla corteccia orbitofrontale. Connessioni simili esistono tra le aree visiva e uditiva dei lobi occipitale e temporale con le aree associative frontali. Le connessioni tra le aree sensitive e le aree associative sono reciproche.

Tutte le aree neocorticali sono connesse, seppur con densità diversa, a regioni sottocorticali. La prima di queste connessioni è rappresentata dal talamo. Tutte le aree neocorticali ricevono afferenze da più nuclei talamici e tali connessioni sono tutte reciproche. La stragrande maggioranza delle aree corticali, talvolta tutte, proietta allo striato, al tetto, al ponte e alla formazione reticolare del tronco encefalico. Inoltre, tutte le aree corticali sono connesse reciprocamente con il claustrum; la corteccia frontale si connette alla parte anteriore del claustrum mentre il lobo occipitale alla sua parte posteriore.

Tutte le aree corticali ricevono proiezioni colinergiche con modalità topograficamente organizzata dal prosencefalo basale, fibre noradrenergiche dal *locus coeruleus*, fibre serotoninergiche dai nuclei del rafe del mesencefalo, fibre dopaminergiche dal mesencefalo ventrale e fibre istaminergiche dall'ipotalamo posteriore.

Aree corticali differenti hanno connessioni afferenti ed efferenti peculiari. Alcune mostrano connessioni uniche, ad esempio il tratto corticospinale origina da cellule piramidali in un'area ristretta intorno al solco centrale.

Aree corticali anche molto distanti, ma funzionalmente correlate, condividono gli stessi pattern di connessione con i nuclei sottocorticali e con la neocortex. Ad esempio, aree contigue del corpo striato, del talamo, del claustrum, del prosencefalo basale colinergico, del collicolo superiore e dei nuclei pontini si connettono ad aree anatomicamente molto distanti della corteccia prefrontale e parietale, le quali sono a loro volta direttamente connesse tra loro. Vi sono invece altre regioni corticali funzionalmente distinte, come la corteccia temporale e parietale, che non mostrano connessioni sottocorticali contigue.

TRONCO TEMPORALE E STRATO SAGITTALE

Il tronco temporale deriva dall'aspetto delle fibre del lobo temporale in sezioni coronali dell'encefalo (Horel 1978, Choi et al. 2010). Man mano che queste fibre convergono verso la parte mediale del lobo temporale lungo il versante inferiore del solco limitante inferiore dell'insula, formano una sorta di tronco di un albero inclinato. I termini tronco temporale e strato sagittale sono utilizzati per concettualizzare la distribuzione dei fasci fibrosi all'interno del lobo temporale. Essi sono importanti soprattutto nell'interpretazione delle neuroimmagini e nella microneurochirurgia del lobo temporale. Sebbene la loro esatta composizione sia stata oggetto di dibattito, in linea generale, il tronco temporale è situato anteriormente al corno inferiore e connette le strutture temporali anteromediali alla porzione basolaterale del lobo frontale dell'emisfero. Lo strato sagittale corrisponde a fibre che decorrono lungo il solco limitante inferiore dell'insula, formando il tetto e le pareti laterali del corno inferiore e dell'atrio ventricolare.

NUCLEO CENTRALE DELL'ENCEFALO

Il nucleo centrale dell'encefalo, situato tra l'insula e la linea mediana, contiene tutte le fibre della sostanza bianca e i nuclei della sostanza grigia che connettono la corteccia cerebrale con i nuclei sottocorticali del tronco encefalico e del midollo spinale. Esso comprende quindi le capsule estrema, esterna e interna, il claustrum, il *putamen*, il globo pallido, il nucleo caudato, l'amigdala, il diencefalo, la sostanza innominata, il fornice, la commessura anteriore, il tratto mammillotalamico, il fascicolo retroflesso, i peduncoli talamici, comprese le radiazioni ottica e acustica, l'ansa peduncolare, il fascicolo talamico e il fascicolo lenticolare. Su entrambi i lati, il nucleo centrale è connesso al resto dell'emisfero cerebrale mediante un istmo cerebrale, un fascio di fibre della sostanza bianca situato tra il margine dorsolaterale del nucleo

caudato e l'intera circonferenza del solco circolare dell'insula. Le fibre rostrali del corpo calloso sono comprese nella porzione frontale dell'istmo cerebrale.

La capsula estrema è situata dietro ai solchi limitanti superiore e inferiore dell'insula. Essa si estende tra la circonvoluzione frontale inferiore (area di Broca) e la circonvoluzione temporale superiore, sino a raggiungere il lobulo parietale inferiore (area di Wernicke); il suo strato esterno contiene fibre a forma di "U" che connettono le singole circonvoluzioni insulari e gli opercoli frontoparietale e temporale. La capsula estrema è stata descritta come una formazione distinguibile dai fascicoli adiacenti (fascicolo uncinato, capsula esterna, fascicolo longitudinale medio, fascio arcuato, componenti dei fascicoli longitudinali superiore e inferiore) (Makris e Pandya 2009); in alternativa, viene descritta come una struttura con una porzione più profonda costituita da fibre dei fascicoli occipitofrontale e uncinato (Wang et al. 2011).

Il claustrum (che significa spazio chiuso o nascosto) è una sottile lamina di sostanza grigia situata sotto la capsula estrema, lungo tutta la porzione rostrocaudale del corpo striato (Fernández-Miranda et al. 2008b) (si veda Fig. 17.10). La sua porzione ventrale è più sottile e popolata da piccole isole di sostanza grigia all'interno della sostanza bianca, mentre la sua porzione dorsale è più spessa e meglio definita. Si sa poco in merito alle connessioni e al significato funzionale del claustrum nell'encefalo umano e sono state avanzate diverse ipotesi (Mathur 2014, Smythies et al. 2014). La capsula esterna si trova sotto il claustrum ed è composta prevalentemente da fibre che originano nel claustrum; anteriormente, le sue fibre si intrecciano con quelle dei fascicoli uncinato e occipitofrontale inferiore (Fernández-Miranda et al. 2008b).

ASIMMETRIA CEREBRALE

Nell'uomo i due emisferi cerebrali non sono semplicemente immagini speculari l'uno dell'altro. Molte informazioni sulla lateralizzazione della funzione cerebrale provengono da pazienti in cui è stato effettuato un intervento di separazione del corpo calloso (commessurotomia) per il trattamento dell'epilessia refrattaria, e dallo studio di quei rari soggetti affetti da agenesia (parziale o totale) del corpo calloso. La commessurotomia provoca la sindrome dello "split-brain" o "cervello diviso", che ha fornito un'ulteriore prova a supporto dell'ipotesi che le capacità o funzioni cerebrali sono associate prevalentemente a uno o all'altro emisfero. Le conoscenze sulla lateralizzazione delle funzioni sono progredite grazie alle tecniche di imaging funzionale dell'encefalo, come la tomografia a emissione di positroni (PET) e la RMf.

L'emisfero sinistro predomina nelle funzioni verbali e linguistiche, nelle abilità matematiche e nel pensiero analitico. L'emisfero destro è prevalentemente non verbale. Esso risulta maggiormente coinvolto nel pensiero spaziale e olistico o gestaltico, nell'apprezzamento della musica e in alcuni tipi di emozione. Anche la memoria mostra una lateralizzazione: quella verbale è fondamentalmente una funzione dell'emisfero sinistro, mentre la memoria non verbale è rappresentata nell'emisfero destro. Tali asimmetrie sono relative, non assolute, e variano di grado a seconda delle funzioni e degli individui. Inoltre, esse valgono soprattutto per gli uomini destrimani. Gli uomini prevalentemente mancini o ambidestri formano un gruppo eterogeneo che mostra, più o meno, una lateralizzazione ridotta o anomala, piuttosto che una semplice inversione della situazione nei destrimani. La rappresentazione del linguaggio, ad esempio, può trovarsi nell'uno o nell'altro emisfero o in entrambi. In media, le donne mostrano una minore asimmetria funzionale rispetto agli uomini.

Alcune asimmetrie cerebrali anatomiche appaiono evidenti a livello sia istologico sia macroscopico. Una delle più evidenti è quella nel *planum* temporale, solitamente più grande a sinistra che a destra. Leggere asimmetrie nel lobo temporale superiore sono state osservate a livello di dimensione e forma complessive, del pattern dei solchi e della citoarchitettura, oltre che a livello neuronale. Sembra ragionevole presumere che tali differenze sottintendano parte dell'asimmetria funzionale relativa alla rappresentazione del linguaggio.

Asimmetrie nelle dimensioni delle aree cerebrali, della citoarchitettura o della neurocitologia sono riscontrate sia nella corteccia cerebrale sia a livello sottocorticale. In molti encefali, ad esempio, il polo frontale destro e il polo occipitale sinistro sono più ampi dei corrispettivi

controlaterali. L'area 45 di Brodmann nel lobo frontale inferiore, corrispondente all'area di Broca, contiene una popolazione di neuroni piramidali di grandi dimensioni che sono stati rinvenuti solamente nell'emisfero sinistro. La superficie corticale che circonda il solco centrale è più ampia nell'emisfero sinistro, soprattutto nelle aree che contengono le mappe somatosensitive e motorie primarie del braccio, e ciò suggerisce che una manifestazione cerebrale della preferenza a usare una mano corrisponda a un maggior numero di circuiti neuronali nelle parti corrispondenti della corteccia. Asimmetrie istologiche si riscontrano anche in aree che generalmente non sono considerate strettamente correlate al linguaggio o all'utilizzo di una o dell'altra mano. La corteccia entorinale sinistra presenta un numero di neuroni notevolmente maggiore rispetto a quella destra.

FUNZIONI COGNITIVE

Le funzioni cognitive, o funzioni corticali superiori della percezione, dell'analisi spaziale, del movimento specializzato appreso, del linguaggio, della memoria, della risoluzione dei problemi (tutte funzioni esecutive) e delle emozioni, risiedono negli emisferi cerebrali. Secondo Mesulam, sono cinque le reti neurali organizzate più importanti per la pratica clinica: una rete perisilviana dominante sinistra per il linguaggio, una rete parietofrontale dominante destra per la cognizione spaziale, una rete occipitotemporale per il riconoscimento di visi e oggetti, una rete limbica per la memoria ritentiva e una rete prefrontale per l'attenzione e il comportamento (Mesulam 2011, Catani et al. 2005).

L'organizzazione delle funzioni cognitive è altamente localizzata e coinvolge le aree associative della neocortex e del sistema limbico. Le aree associative parietali sono associate al riconoscimento percettivo degli oggetti grazie a stimoli cinestesici e visivi, e all'orientamento visuo-spaziale del corpo e delle sue parti nello spazio. Lesioni focali estese (soprattutto dell'emisfero cerebrale destro) e lesioni bilaterali (ad es. nella malattia di Alzheimer) causano un disorientamento visivo nello spazio, con una incapacità di muoversi nell'ambiente circostante, localizzare oggetti e vestirsi in relazione alle varie parti del corpo. Lesioni focali acute (soprattutto nell'emisfero cerebrale destro) portano al mancato riconoscimento del corpo e dello spazio nel lato opposto rispetto alla lesione ("neglect"). Il mancato riconoscimento degli oggetti attraverso il tatto o la vista sono definiti rispettivamente agnosia tattile o agnosia visiva. Le connessioni corticali parietotemporali si dimostrano particolarmente importanti per il riconoscimento visivo degli oggetti e le lesioni a carico di tali connessioni conducono all'incapacità di identificare, riprodurre e accoppiare oggetti (agnosia visiva appercettiva).

Le parti superoanteriori dei lobi parietali e le rispettive connessioni con le aree premotorie, comprese le aree supplementari motorie, sono coinvolte nell'esecuzione di movimenti appresi durante lo sviluppo e con l'esperienza (prassi). Lesioni di queste aree portano alla perdita dei movimenti appresi della faccia, della bocca e degli arti nel lato opposto alla lesione (aprassia ideomotora).

La neocortex temporale anteriore (circonvoluzioni temporali media e inferiore) è coinvolta nell'attribuzione di un significato agli stimoli percettivi. Lesioni bilaterali di queste aree (come ad esempio nella demenza semantica) comportano la perdita di riconoscimento delle parole e degli stimoli. Lesioni unilaterali a carico dell'emisfero sinistro inficiano in particolare la comprensione del significato delle parole e l'attribuzione di un nome agli oggetti (afasia semantica o transcorticale), mentre lesioni a carico dell'emisfero destro portano soprattutto al mancato riconoscimento degli stimoli visivi (agnosia visiva associativa) e dei volti (prosopagnosia), e fanno sì che gli oggetti possano essere riprodotti o accoppiati, ma non identificati per il loro significato o per il loro nome.

Le aree premotorie (corteccia associativa frontale, corteccia associativa parietale e temporale) si combinano a formare l'area del linguaggio nella corteccia che circonda la fessura laterale dell'emisfero sinistro dominante (Ojemann et al. 1989). Lesioni focali a carico dell'area del linguaggio conducono alla perdita della comunicazione verbale (afasia) e alla perdita della capacità di leggere (alessia), di scrivere (agrafia) e di calcolare (acalculia). Le sindromi afasiche di Broca, di conduzione e di Wernicke corrispondono a lesioni a carico delle aree corticali frontale, parietale e temporale, rispettivamente. Lesioni della cortec-

cia parietale immediatamente posteriore all'area del linguaggio (circonvoluzione angolare) possono determinare alessia, agafia e acalculia in assenza di afasia.

La corteccia associativa prefrontale e le sue connessioni al sistema limbico, e in particolare all'amigdala, sono essenziali per la risoluzione dei problemi (funzioni esecutive) e per gli aspetti motivazionali affettivi del comportamento. Lesioni bilaterali di queste aree (come si verificano, ad esempio, nei casi di demenza frontotemporale) portano alla "sindrome frontale", caratterizzata da un radicale cambiamento della personalità, con perdita di giudizio e di "insight" (intuizione), insieme alla perdita della sensibilità personale e sociale (simpatia ed empatia). Il coinvolgimento limitato delle aree frontali orbitarie e delle connessioni limbiche determina iperattività e disinibizione (comportamento pseudopsicopatico). La diffusione di lesioni alla superficie dorsolaterale dell'area prefrontale causa uno stato inerte e apatico (pseudodepressione). Lesioni focali unilaterali a carico delle aree prefrontali non sono generalmente associate a ovvi cambiamenti cognitivi o comportamentali.

Si ritiene che l'allocortex limbica e le sue connessioni comprendenti il circuito di Papez (ippocampo, corpo mammillare, nucleo anteriore del talamo e circonvoluzione del cingolo) siano responsabili della capacità di fissare la memoria autobiografica (episodica). Le strutture mesencefaliche medie, come il nucleo *reuniens* e la corteccia retrosplenica, possono avere anche funzioni mnemoniche indipendenti dall'ippocampo, e ciò suggerisce che possano esserci vie disinaptiche parallele che consentono il controllo prefrontale dell'attività dell'ippocampo (Aggleton 2014). Lesioni bilaterali (ad es. nei pazienti affetti dalla malattia di Alzheimer) o in seguito a encefalopatia alcolica (psicosi di Korsakoff) portano alla perdita della capacità di apprendere nuove nozioni (amnesia anterograda) o ricordare esperienze relativamente recenti (amnesia retrograda), sebbene vengano preservate le informazioni percettive del mondo esterno e del linguaggio (memoria semantica) in quanto le aree associative neocorticali del lobo temporale non sono interessate dalle lesioni.

I pazienti che soffrono di epilessia cronica e che si sono sottoposti alla sezione chirurgica del corpo calloso per ridurre la sintomatologia convulsiva non mostrano particolari difficoltà in circostanze normali. Tuttavia, quando questi pazienti con "disconnessione interemisferica" si sottopongono a batterie di test neuropsicologici, le due metà dell'encefalo sembrano comportarsi in maniera relativamente autonoma; l'informazione visiva diretta all'emisfero cerebrale destro, ad esempio, da sola non evoca una risposta verbale e, di conseguenza, i soggetti in questione non riescono ad attribuire un nome agli oggetti o a leggere parole che vedono solo nel loro campo visivo sinistro. Una lesione singola nello splenio del corpo calloso che interrompe i tratti di sostanza bianca che collegano le cortecce visive di entrambi gli emisferi con la circonvoluzione angolare sinistra, o lesioni a carico dello splenio e della corteccia visiva primaria, o anche lesioni che coinvolgono lo splenio e il nucleo genicolato laterale, mediante infarto a carico del territorio vascolare dell'arteria cerebrale posteriore, tumori o malattie demielinizzanti come la sclerosi multipla, causano la sindrome da disconnessione posteriore o "alessia senza agafia". La disconnessione dei processi visivi nell'emisfero destro dai processi verbali dell'emisfero sinistro dominante fa sì che l'area adibita al linguaggio sia privata dei suoi stimoli visivi pur rimanendo intatta, e di conseguenza questi soggetti riescono a parlare e scrivere senza difficoltà ma non sono in grado di comprendere materiale scritto (alessia).

Bibliografia

- Catani M, Thiebaut de Schotten M 2012 Surface neuroanatomy. In: Atlas of Human Brain Connections. New York: Oxford University Press.
An atlas with detailed anatomical description and anatomical-radiological relationships of the cerebral sulci, gyri and white matter fibres.
- Ono M, Kubik S, Abernathy CD 1990 Atlas of Cerebral Sulci. Stuttgart: Thieme.
A classic atlas providing an extensive and detailed study of the cerebral sulci.
- Rhoton AL Jr 2003 Cranial anatomy and surgical approaches. Neurosurgery 53:1-746.
An anthology of Albert Rhoton Jr group's publications on intracranial regional anatomy, with illustrations of dissections performed by his neurosurgical Fellows over the last four decades.

- Ribas GC 2010 The cerebral sulci and gyri. *Neurosurg Focus* 28:E2 1–28.
An extensive review of historical and morphological literature relating to the sulci and gyri of the cerebral hemispheres.
- Sperry RW 1974 Lateral specialization in the surgically separated hemisphere. In: Schmidt FO, Worden FG (eds) *The Neurosciences. Third Study Program*. Cambridge, MA: MIT Press, pp. 5–19.
A seminal study of the functional specializations of the right and left cerebral hemispheres, based on careful examinations of patients submitted to callosotomies for the treatment of uncontrolled epilepsy.

- Türe U, Yasargil MGH, Al-Mefty O et al 1999 Topographic anatomy of the insular region. *J Neurosurg* 90:730–3.
A detailed and very instructive study of the insular and peri-insular anatomy.
- Türe U, Yasargil MGH, Friedman AH et al 2000 Fiber dissection technique: lateral aspect of the brain. *Neurosurgery* 47:417–27.
A singular article on modern fibre dissection, with detailed description of the fibre systems of the lateral aspect of the human brain hemisphere.
- Yasargil MGH 1994 *Microneurosurgery*, vol IVa. Stuttgart: Georg Thieme.
Fine cerebral neuroanatomical descriptions and illustrations that form part of a major microneurosurgical textbook.

TESTA E COLLO

18. Testa e collo: visione d'insieme e anatomia di superficie	380
Cute e fasce	380
Faccia e cuoio capelluto	380
Collo	380
Ossa e articolazioni	380
Cranio e mandibola	380
Vertebre cervicali	380
Osso ioide e cartilagini laringee	380
Muscoli	380
Vascolarizzazione e drenaggio linfatico	381
Vascolarizzazione arteriosa	381
Circolo carotideo	381
Arteria succlavia	381
Vascolarizzazione venosa	381
Drenaggio linfatico	382
Innervazione	382
Nervi cranici	382
Riflessi	382
Nervi spinali	383
Nervi parasimpatici	383
Ganglio ciliare	383
Ganglio sottomandibolare	383
Ganglio pterigopalatino	384
Ganglio otico	384
Nervi simpatici	384
Anatomia di superficie	384
Anatomia di superficie della testa	384
Punti di repere scheletrici	384
Tessuti molli e visceri	387
Anatomia di superficie del collo	389
Punti di repere scheletrici e cartilaginei	389
Tessuti molli e visceri	390
Decorso dei vasi	391
Decorso dei nervi	392
TESTA E COLLO	
19. Cranio	393
Veduta frontale (anteriore)	393
Veduta posteriore	395
Veduta superiore	395
Veduta laterale	396
Veduta inferiore	398
Parte anteriore della faccia inferiore	398
Parte media della faccia inferiore	398
Parte posteriore della faccia inferiore	400
Parte laterale della faccia inferiore	400
Fosse craniche anteriore, media, posteriore	400
Singole ossa disarticolate	400
Articolazioni	401
Anatomia neonatale, pediatrica e geriatrica	401
Il cranio alla nascita	401
Crescita postnatale	402
Crescita della teca cranica	402
Crescita della base cranica	402
Crescita dello scheletro facciale	402
Ossa suturali	403
Craniosinostosi	403
Anomalie congenite del cranio	403
Identificazione attraverso l'esame del cranio	403
Determinazione del sesso	404
Determinazione dell'età	404
Determinazione dell'origine etnica	405
Riproduzione facciale (ricostruzione)	405
Sovrapposizione facciale	405

20. Regione intracranica	407
Superficie interna della teca cranica	407
Fosse craniche anteriore, media, posteriore	407
Fossa cranica anteriore	407
Fossa cranica media	408
Fossa cranica posteriore	409
Meningi	410
Dura madre	410
Setti durali	411
Innervazione della dura madre cranica	412
Seni venosi durali	412
Arterie e vene meningei e vene diploiche	418
Aracnoide e pia madre	420
21. Collo	421
Cute	421
Vascolarizzazione e drenaggio linfatico della cute	421
Innervazione cutanea	421
Ossa, articolazioni e cartilagini	422
Osso ioide	422
Corpo	422
Grandi corna	422
Piccole corna	422
Ossificazione	423
Articolazioni	423
Triangoli del collo	423
Triangolo anteriore del collo	423
Triangolo digastrico	423
Triangolo sottomentale	423
Triangolo muscolare	423
Triangolo carotideo	423
Triangolo posteriore del collo	424
Triangolo occipitale	424
Triangolo sopraclavicolare	424
Fascia cervicale	424
Fascia cervicale superficiale	424
Fascia cervicale profonda	424
Foglietto superficiale o strato di rivestimento della fascia cervicale profonda	425
Foglietto medio della fascia cervicale profonda (o fascia cervicale media)	425
Foglietto profondo della fascia cervicale profonda	426
Guaina carotidea	426
Membrana sovrappleurica (fascia di Sibson)	426
Spazi tissutali e diffusione delle infezioni e delle sostanze iniettate	426
Muscoli	427
Muscoli del triangolo anteriore del collo	429
Muscoli sottoioidei	429
Muscoli vertebrali anteriori	430
Muscoli vertebrali laterali	431
Muscoli vertebrali posteriori	431
Vascolarizzazione e drenaggio linfatico	432
Arterie del collo	432
Arteria carotide comune	432
Arteria carotide esterna	433
Arteria carotide interna	435
Arteria succlavia	436
Vene del collo	440
Gruppi linfonodali cervicali	443
Drenaggio linfatico del collo	443
Diffusione delle patologie maligne nel collo	444
Portali linfovenosi cervicali	444
Innervazione	445
Rami ventrali cervicali	445
Plesso cervicale	445

SEZIONE 3 TESTA E COLLO

Plesso brachiale	446	Terzo superiore della faccia	472
Rami cervicali dorsali	447	Terzo medio della faccia	472
Nervi cranici	447	Terzo inferiore della faccia (mandibola)	473
Nervo glossofaringeo	447	Linee di Campbell	474
Nervo vago	448	Base cranica	474
Nervo accessorio	450	Osteotomie	474
Nervo ipoglosso	450	Muscoli della faccia	475
Tronco simpatico cervicale	451	Gruppo muscolare epicranico	475
Ganglio cervicale superiore	451	Gruppo muscolare circumorbitario e palpebrale	479
Ganglio cervicale medio	451	Gruppo muscolare nasale	480
Visceri	452	Gruppo muscolare buccolabiale	480
Ghiandola salivare sottomandibolare	452	Movimenti del volto e delle labbra	483
Ghiandola tiroide	452	Muscoli masticatori	484
Superfici e rapporti	453	Vascolarizzazione e drenaggio linfatico della faccia e del cuoio capelluto	484
Vascolarizzazione e drenaggio linfatico	453	Vascolarizzazione arteriosa	484
Innervazione	453	Arteria faciale	484
Imaging	453	Arteria temporale superficiale	484
Struttura microscopica	453	Rami facciali dell'arteria mascellare	485
Tiroidectomia	454	Rami facciali dell'arteria oftalmica	486
Ghiandole paratiroidei	455	Arteria occipitale	486
Vascolarizzazione e drenaggio linfatico	455	Arteria auricolare posteriore	486
Innervazione	455	Vascolarizzazione venosa	486
Struttura microscopica	455	Vena sopratrocleare	486
Radice del collo	456	Vena sopraorbitaria	486
Esofago - Porzione cervicale	456	Vena faciale	486
Trachea - Porzione cervicale	457	Vena temporale superficiale	486
22. Faccia e cuoio capelluto	458	Vene buccale, mentale e infraorbitaria	487
Cute	458	Vene auricolare posteriore e occipitale	487
Cuoio capelluto	458	Drenaggio linfatico della faccia e del cuoio capelluto	487
Sopracciglia	458	Innervazione	487
Tessuto buccolabiale	458	Nervo trigemino	487
Guance	458	Nervo oftalmico	488
Labbra	458	Nervo mascellare	488
Linee di tensione nella cute a riposo e lembi cutanei sul volto	459	Nervo mandibolare	489
Tessuti molli	459	Nervo faciale	489
Strati fasciali	459	Nervi cervicali	491
Fascia del cuoio capelluto	459	Ghiandola parotide	491
Strati fasciali e piani tissutali nel volto	460	Strutture all'interno della parotide	492
Ossa della faccia e della volta cranica	461	Capsula parotidea	492
Osso parietale	461	Dotto parotideo	492
Ossificazione	461	Vascolarizzazione e drenaggio linfatico	492
Osso frontale	461	Innervazione	492
Parte squamosa	461	TRATTO AERODIGESTIVO SUPERIORE	
Parte nasale	462	23. Cavità orale	494
Porzioni orbitarie	462	Guance	494
Ossificazione	463	Vascolarizzazione e innervazione	494
Osso etmoide	464	Labbra	495
Lamina cribrosa e crista galli	464	Vascolarizzazione e innervazione	495
Lamina perpendicolare	464	Vestibolo della bocca	495
Labirinti etmoidali	464	Mucosa orale	495
Ossificazione	466	Mucosa di rivestimento	495
Cornetto nasale inferiore	467	Mucosa masticatoria e gengive	495
Ossificazione	467	Vascolarizzazione e drenaggio linfatico	495
Osso lacrimale	467	Innervazione	496
Ossificazione	467	Mucosa orale specializzata	496
Osso nasale	467	Istmo delle fauci	496
Ossificazione	467	Pavimento della bocca	496
Vomere	467	Palato	497
Ossificazione	467	Palato molle	497
Osso zigomatico	468	Palato duro	497
Ossificazione	468	Vascolarizzazione e drenaggio linfatico del palato duro	498
Osso mascellare	468	Innervazione del palato duro	498
Corpo	468	Lingua	498
Processo zigomatico	470	Porzione orale	498
Processo frontale	470	Porzione faringea	499
Processo alveolare	470	Muscoli della lingua	499
Processo palatino	470	Vascolarizzazione e drenaggio linfatico della lingua	501
Seno mascellare	470	Arteria linguale	501
Ossificazione	470	Vene linguali	501
Osso palatino	471	Drenaggio linfatico	501
Lamina orizzontale	471	Innervazione della lingua	502
Lamina perpendicolare	471	Nervo linguale	502
Processo piramidale	471	Nervo glossofaringeo	502
Processo orbitario	471	Nervo ipoglosso	502
Processo sfenoidale	472	Innervazione sensitiva speciale della lingua	502
Ossificazione	472	Innervazione autonoma della lingua	505
Fratture dello scheletro faciale	472		

Denti	505	Vascolarizzazione e drenaggio linfatico	540
Introduzione e terminologia	505	Arteria mascellare interna	540
Morfologia dei denti	505	Vene mascellari e plesso venoso pterigoideo	542
Denti decidui	506	Drenaggio linfatico	542
Eruzione del dente	507	Innervazione	542
Allineamento dei denti e occlusione	507	Nervo mandibolare	542
Variazioni nel numero, nella dimensione e nella forma dei denti	507	Ganglio otico	544
Struttura generale dei tessuti dentari	508	Corda del timpano	544
Smalto	508	Diffusione delle infezioni dalla fossa infratemporale	544
Dentina	509	Fossa pterigopalatina	544
Polpa dentaria	509	Arteria mascellare	545
Cemento	510	Disposizione spaziale del contenuto neurovascolare nella fossa pterigopalatina	545
Legamento periodontale	511	Nervo mascellare	545
Osso alveolare	512	Ganglio pterigopalatino	547
Vascolarizzazione e drenaggio linfatico dei denti e delle strutture di sostegno	513	25. Naso, cavità nasale e seni paranasali.	549
Arterie alveolari superiori	513	Naso	549
Arteria alveolare inferiore	513	Naso esterno	549
Vascolarizzazione arteriosa dei legamenti periodontali	514	Cute e tessuti molli	549
Drenaggio venoso dei denti	514	Aree di tessuti molli del naso	549
Drenaggio linfatico dei denti	515	Ossa e cartilagini	550
Innervazione dei denti	515	Scheletro osseo del naso esterno	550
Nervi alveolari superiori	515	Scheletro cartilagineo del naso esterno	551
Nervo alveolare inferiore	516	Muscoli	551
Sensazione di dolore ai denti	516	Vascolarizzazione cutanea e drenaggio linfatico	552
Ghiandole salivari	516	Innervazione cutanea	552
Parotide	517	Cavità nasale	552
Ghiandola salivare sottomandibolare	517	Vestibolo nasale	553
Porzione superficiale della ghiandola sottomandibolare	517	Volta	553
Porzione profonda della ghiandola sottomandibolare	517	Pavimento	553
Vascolarizzazione e drenaggio linfatico	518	Parete mediale	553
Innervazione	518	Porzione ossea del setto	553
Ganglio sottomandibolare	518	Porzione cartilaginea del setto	553
Dotto sottomandibolare	518	Parete laterale	553
Ghiandola salivare sottolinguale	518	Cornetto inferiore e meato inferiore	554
Vascolarizzazione, innervazione e drenaggio linfatico	518	Cornetto medio e meato medio	554
Dotti sottolinguali	518	Cornetto superiore e meato superiore	554
Ranula	518	Cornetto nasale supremo	554
Ghiandole salivari minori	519	Funzioni dei cornetti nasali	554
Struttura microscopica	519	Ostruzione nasale	555
Dotti	519	Mucose nasale e olfattiva	555
Cellule mioepiteliali	519	Mucosa nasale	555
Cellule basali	520	Mucosa olfattiva	555
Linfonodi	520	Vascolarizzazione e drenaggio linfatico della cavità nasale	556
Controllo dell'attività delle ghiandole salivari	520	Arterie	556
Cambiamenti nelle ghiandole salivari correlati all'età	521	Vene	557
Spazi tissutali adiacenti alle ossa mascellari e alla mandibola	521	Drenaggio linfatico	558
Spazi tissutali virtuali adiacenti alla mandibola	521	Innervazione della cavità nasale	558
Spazi tissutali virtuali adiacenti alle ossa mascellari	522	Innervazione trigeminale	558
Ascessi dentari	523	Innervazione autonoma	558
24. Fosse infratemporale e pterigopalatina e articolazione temporomandibolare	524	Nervi olfattivi	558
Fossa infratemporale	524	Seni paranasali	559
Ossa	524	Sviluppo dei seni paranasali e varianti anatomiche durante l'infanzia	559
Osso sfenoide	524	Seno frontale	559
Mandibola	528	Seno sfenoidale	560
Spazi tissutali	531	Seni etmoidali	562
Articolazione temporomandibolare	532	Seno mascellare	562
Capsula fibrosa	532	Imaging dei seni paranasali	563
Legamenti	532	Diffusione delle infezioni dai seni	563
Legamento temporomandibolare (laterale)	532	26. Faringe	565
Legamento sfenomandibolare	533	Rinofaringe	567
Legamento stilomandibolare	533	Limiti	567
Membrana sinoviale	533	Tonsilla faringea	568
Superfici articolari	533	Tuba uditiva	569
Disco articolare	533	Orofaringe	570
Funzioni del disco articolare	534	Limiti	570
Rapporti	534	Palato molle	570
Vascolarizzazione e innervazione	535	Tonsilla palatina	571
Movimenti della mandibola	535	Anello di Waldeyer	572
Sviluppo dell'articolazione temporomandibolare	537	Laringofaringe	572
Muscoli	537	Limiti	572
		Fascia faringea	572
		Spazi tissutali della faringe	572
		Diffusione delle infezioni	573
		Neoplasie dello spazio parafaringeo	573
		Muscoli del palato molle e della faringe	573
		Plesso faringeo	577

SEZIONE 3 TESTA E COLLO

Anatomia della deglutizione	578	28. Sviluppo della testa e del collo.....	603
Fase preparatoria orale	578	Faringe embrionale e archi faringei.....	604
Fase di transito/trasferimento orale	578	Elementi scheletrici degli archi faringei	606
Fasi orali durante la deglutizione del cibo solido	578	Muscoli degli archi faringei	607
Fase faringea.....	579	Nervi degli archi faringei	607
Riflesso faringeo.....	579	Vasi sanguigni degli archi faringei	608
Fase esofagea.....	580	Ectoderma e solchi faringei.....	609
Centro generatore dello schema per la deglutizione	580	Endoderma e tasche faringei	609
Influenza corticale sulla deglutizione	580	Faccia, cavità nasali e palato, cavità orale e lingua	611
Deglutizione nel neonato	580	Faccia	611
27. Laringe	582	Cavità nasali e palato	612
Scheletro della laringe	582	Cavità orale	613
Epiglottide	582	Lingua	613
Funzioni dell'epiglottide	584	Ghiandole salivari	613
Cartilagine tiroidea	584	Tessuti linfoidi	614
Cartilagine cricoidea	584	Denti e gengive	614
Arco cricoideo	584	Cavità orale dopo la nascita	615
Lamina cricoidea	584	Anomalie dello sviluppo	616
Stenosi sottoglottica.....	584	Malformazioni che coinvolgono la cresta neurale	616
Cartilagine aritenoidea	584	Schisi faciale e palatale	616
Cartilagini corniculate	585	Formazione del collo	616
Cartilagini cuneiformi.....	585	Ghiandole del collo	617
Cartilagini triticee.....	585	Ghiandola tiroide.....	617
Calcificazione delle cartilagini laringee	585	Ghiandole paratiroidi.....	617
Articolazioni	585	Timo	618
Articolazione cricotiroidea.....	585	Complesso faringeo caudale	619
Articolazione cricoaritenoidica.....	585	Faringe, laringe, esofago e trachea	619
Articolazioni aricomulate	586	Vasi sanguigni nel collo	619
Innervazione delle articolazioni cricotiroidea,	586	Cranio	619
cricoaritenoidee e aritenocorniculate	586	Condrocranio	620
Tessuti molli	586	Teca cranica	622
Legamenti e membrane estrinseci	586	Ossa membranose della faccia e dello splancnocranio	623
Membrana tiroidea	586	Imaging ecografico prenatale della testa e del collo	623
Legamenti joepiglottico e tiroepiglottico	586	Crescita postnatale del cranio.....	623
Legamento cricotracheale	586	SENSI SPECIALI	625
Legamenti e membrane intrinseci	586	29. Orecchio esterno e medio	625
Membrana quadrangolare	586	Osso temporale	625
Membrana cricotiroidea e cono elastico	586	Parte squamosa	625
Cavità laringea	587	Parte petromastoidea.....	625
Struttura microscopica della laringe	587	Parte timpanica.....	627
Porzione superiore	588	Processo stiloideo	627
Adito laringeo (<i>aditus</i>).....	588	Meato acustico esterno	628
Piega ariepiglottica.....	588	Ossificazione.....	628
Vestibolo laringeo.....	588	Orecchio esterno	628
Porzione media	588	Padiglione auricolare	628
Pieghie e legamenti vestibolari	588	Cute	629
Ventricolo della laringe.....	588	Struttura cartilaginea.....	629
Sacculo della laringe	588	Legamenti	630
Rima della glottide	590	Muscoli auricolari	630
Porzione inferiore	590	Vascolarizzazione e drenaggio linfatico	630
Esame laringoscopico.....	590	Innervazione	631
Ostruzione e trauma della laringe	590	Meato acustico esterno.....	631
La laringe nel neonato	590	Vie esterne di accesso chirurgico all'orecchio medio	631
Spazi paraluminari	591	Orecchio medio	632
Spazio pre-epiglottico.....	591	Limiti della cavità timpanica	634
Spazio paraglottico	591	Tetto	634
Spazio sottoglottico	591	Pavimento.....	634
Muscoli	591	Parete laterale	634
Muscoli intrinseci.....	592	Membrana timpanica	634
Vascolarizzazione e drenaggio linfatico	594	Parete mediale	636
Arterie e vene	594	Parete posteriore	637
Arteria laringea superiore	594	Parete anteriore	637
Arteria cricotiroidea	594	Occlusione della tuba uditiva nei bambini	638
Arteria laringea inferiore	594	Catena degli ossicini dell'orecchio	638
Vene laringee superiore e inferiore.....	595	Martello	638
Drenaggio linfatico	595	Incudine	638
Diffusione linfonodale dei tumori laringei	595	Staffa.....	639
Innervazione	595	Legamenti degli ossicini	639
Nervo laringeo superiore	596	Articolazioni degli ossicini	639
Nervo laringeo ricorrente	596	Muscoli	639
Innervazione autonoma	597	Vascolarizzazione e drenaggio linfatico.....	640
Anatomia del linguaggio	597	Innervazione.....	640
Visione d'insieme del linguaggio	597	Plesso timpanico	640
Controllo muscolare del flusso aereo	598	Nervo faciale	641
Fonazione	598	Mucosa timpanica	641
Articolazione	600	30. Orecchio interno	644
Produzione delle vocali	601	Labirinto osseo	644
Produzione delle consonanti	601	Vestibolo	644

Canali semicircolari	645	Arteria oftalmica	683
Chiocciola	645	Ramo infraorbitario dell'arteria mascellare interna	684
Struttura microscopica del labirinto osseo	646	Vascolarizzazione venosa	684
Composizione dei liquidi dell'orecchio interno	646	Vene oftalmiche superiore e inferiore	684
Meato acustico interno	646	Vena infraorbitaria	685
Labirinto membranoso	646	Drenaggio linfatico	685
Apparato vestibolare	647	Innervazione	685
Utricolo	647	Nervo oculomotore	685
Sacculo	648	Nervo trocleare	686
Canali semicircolari	648	Nervo abducente	686
Struttura microscopica del sistema vestibolare	648	Nervo ottico	686
Condotto e sacco endolinfatico	649	Nervo oftalmico	686
Condotto cocleare	650	Nervo mascellare	687
Membrana basilare	650	Ganglio ciliare	687
Organo di Corti	652	Rami orbitali del ganglio pterigopalatino	687
Membrana tectoria	654	Palpebre, congiuntiva e apparato lacrimale	688
Vascolarizzazione	654	Palpebre	688
Vascolarizzazione arteriosa	654	Congiuntiva	690
Arteria uditiva interna (o labirintica)	654	Apparato lacrimale	691
Vascolarizzazione venosa	654	Ghiandola lacrimale	691
Innervazione	654	Film lacrimale preoculare	692
Nervo vestibolococleare	654	Via di drenaggio lacrimale	692
Nervo vestibolare	655	34. Occhio	694
Anatomia dell'equilibrio e della postura	655	Tonaca esterna	695
Nervo cocleare	656	Sclera	695
Anatomia dell'udito	658	Angolo di filtrazione e drenaggio dell'umore acqueo	695
Sordità (cofosi)	661	Cornea	696
31. Sviluppo dell'orecchio	663	Epitelio corneale	697
Orecchio interno	663	Membrana limitante anteriore (membrana di Bowman)	697
Orecchio medio		Stroma	697
(cavità timpanica e tuba faringotimpanica o uditiva)	664	Membrana limitante posteriore (membrana di Descemet)	698
Orecchio esterno	665	Endotelio	698
Ipoacusia ereditaria	665	Innervazione della cornea	698
32. Sviluppo dell'occhio	666	Giunzione sclerocorneale (limbo)	698
Componenti embrionali dell'occhio	666	Uvea	698
Differenziazione degli elementi funzionali dell'occhio	666	Coroide	698
Sviluppo della retina nervosa	667	Sopracoroide	698
Nervo ottico	668	Strato dei vasi (stroma vascolare)	699
Corpo ciliare	668	Coriocapillare	699
Iride	668	Lamina vitrea (membrana di Bruch)	699
Cristallino	669	Corpo ciliare	699
Corpo vitreo	669	Epitelio ciliare	700
Segmento anteriore	669	Stroma ciliare	700
Cornea	669	Muscolo ciliare	701
Coroide e sclera	669	Strato sopracciliare	702
Differenziazione degli annessi oculari	670	Iride	702
Muscoli estrinseci	670	Strato marginale anteriore	702
Palpebre	670	Stroma	702
Apparato lacrimale	670	Strati epiteliali	702
Occhio del neonato e dell'infante	670	Muscoli dell'iride	702
33. Orbita e annessi oculari	672	Vascolarizzazione dell'iride	704
Cavità orbitaria	672	Cristallino, umore acqueo e corpo vitreo	704
Tetto	672	Umore acqueo	704
Parete mediale	672	Cristallino	705
Pavimento	672	Capsula del cristallino	706
Parete laterale	673	Epitelio del cristallino	707
Fessure e fori orbitali	673	Fibre del cristallino	707
Foro ottico	673	Rifrazione oculare	707
Fessura orbitaria superiore	673	Corpo vitreo	708
Fessura orbitaria inferiore	673	Retina	709
Fori etmoidali	674	Struttura microscopica	709
Anello tendineo comune	674	Cellule della retina	709
Tessuto connettivo e corpo adiposo dell'orbita	674	Modificazioni presenti nella retina centrale	714
Setto orbitario	675	Vascolarizzazione	715
Fascia del bulbo oculare	675	Innervazione efferente (retinopeta) della retina	715
Corpo adiposo dell'orbita	676	Papilla del nervo ottico	715
Muscoli estrinseci	676	Zona prelaminare	716
Muscolo elevatore della palpebra superiore	676	Zona laminare	716
Muscoli retti	677	Zona postlaminare	716
Muscoli obliqui	678	Disco ottico	716
Muscoli accessori (minori) delle palpebre	678	Vascolarizzazione	716
Movimenti oculari	678	Via visiva	716
Azioni dei muscoli estrinseci	678	Difetti del campo visivo	718
Movimenti che spostano o stabilizzano lo sguardo	679		
Controllo nervoso dello sguardo	681		
Vascolarizzazione e drenaggio linfatico	683		
Vascolarizzazione arteriosa	683		

Questo capitolo espone una panoramica dell'anatomia topografica della testa e del collo, descritta in dettaglio nei Capitoli 19-34, e dà cenni di anatomia di superficie di interesse clinico.

CUTE E FASCE

FACCIA E CUOIO CAPELLUTO

La fascia superficiale del cuoio capelluto è fissa, densa, fibroadiposa e intimamente adesa alla cute e ai muscoli sottostanti, al muscolo epicranico e all'aponeurosi epicranica. La fascia si continua posteriormente, con la fascia superficiale che riveste la nuca e, lateralmente, si prolunga sino alla regione temporale, dove diviene più lassa. Nella faccia, superficialmente al piano del nervo faciale e dei suoi rami, si riconoscono tre strati fasciali (uno composto da tessuto fibroadiposo sottocutaneo, uno costituito dal sistema muscolo-aponeurotico superficiale [SMAS] e l'ultimo rappresentato dalla fascia parotideo-masseterina). Il sistema muscolo-aponeurotico superficiale sul versante laterale del capo, al di sopra dell'arcata zigomatica, pur giacendo sullo stesso piano della fascia temporo-parietale non si fonde con essa. Esso è posto superficialmente rispetto alla fascia temporale e si fonde superiormente con l'aponeurosi epicranica. La parotide è circondata da una capsula fibrosa che deriva dalla fascia cervicale profonda.

COLLO

La fascia cervicale superficiale è uno strato di tessuto connettivo lasso tra il derma e la fascia profonda ed è unita a entrambi. Essa contiene tessuto adiposo in quantità variabile e il platysma, ma è difficile dimostrare che costituisca uno strato distinto. La fascia cervicale profonda è classicamente distinta in tre foglietti (lo strato superficiale, o di rivestimento, lo strato medio e lo strato profondo) che circondano i muscoli e gli organi del collo con estensione variabile. Una dipendenza della fascia cervicale profonda forma la guaina carotidea che avvolge le arterie carotide comune e carotide interna, la vena giugulare interna, il nervo vago e l'ansa cervicale. Gli strati fasciali del collo definiscono una serie di "spazi" anatomici virtuali sopra o sotto l'osso ioide (Cap. 23). In condizioni normali i tessuti all'interno di questi spazi sono intimamente adesi o separati da scarso tessuto connettivo. Tuttavia, processi infettivi misconosciuti possono attraverso queste potenziali vie di disseminazione diffondersi nella testa e nel collo, tra gli spazi anatomici della faccia sino al mediastino. Essi costituiscono inoltre utili piani di clivaggio per il chirurgo.

OSSA E ARTICOLAZIONI

CRANIO E MANDIBOLA

Il cranio è composto da 28 diverse ossa, la maggior parte delle quali pari (Cap. 19). Può essere suddiviso in tre parti: il cranio, che consiste nella calotta cranica e nella base cranica, che insieme circondano e proteggono il cervello; il delicato massiccio facciale, composto principalmente da ossa sottili, alcune delle quali contengono cavità pneumatiche denominate seni paranasali; e la mandibola. La cavità cranica contiene il cervello con le porzioni intracraniche dei nervi cranici, i vasi sanguigni responsabili della vascolarizzazione e del drenaggio cerebrali, il midollo emopoietico alloggiato nelle ossa sovrastanti, le meningi (dura, aracnoide e pia madre) e il liquido cefalorachidiano nello spazio subaracnoideo. La cavità cranica è suddivisa in maniera incompleta da setti durali, in particolare la falce cerebrale, che separa i due emisferi cerebrali, e il tentorio del cervelletto, teso tra il cervelletto e i

lobi occipitali. Quasi tutto il sangue refluo dal cervello e dalla teca cranica defluisce attraverso i seni venosi che si formano tra l'endostio e la dura madre sino a gettarsi nella vena giugulare interna. Internamente la base cranica si suddivide nelle fosse craniche anteriore, media e posteriore, che contengono rispettivamente i lobi frontali e temporali del cervello e il cervelletto. I forami nelle ossa della base cranica e dello scheletro facciale permettono il passaggio a fasci vascolonervosi che in questa sede possono essere danneggiati da traumi o interessati da processi patologici.

Le orbite contengono i bulbi oculari, i muscoli oculogiri, le ghiandole lacrimali e i rispettivi vasi e nervi (Capp. 33 e 34). Le ossa temporali contengono l'orecchio interno, medio ed esterno (Capp. 29 e 30). Le ossa mascellari sono le più grandi ossa pneumatiche della porzione mediana del volto, esse contengono i seni mascellari e alloggiavano i denti dell'arcata superiore. La mandibola alloggia i denti dell'arcata inferiore e si articola con le ossa temporali a livello delle articolazioni temporomandibolari. Il cranio si articola con la prima vertebra cervicale (atlante); i movimenti del cranio sulle vertebre cervicali si esplicano a livello delle articolazioni occipitoatlantoidee.

Sul cranio sono ubicate le inserzioni di molti muscoli, tra cui tutti i muscoli craniofacciali, i muscoli oculogiri, i muscoli che agiscono sull'articolazione temporomandibolare, il muscolo costrittore superiore della faringe, i muscoli del palato molle, tutti i muscoli estrinseci della lingua (tranne uno), i muscoli della regione suboccipitale e le inserzioni dei muscoli trapezio e sternocleidomastoideo.

VERTEBRE CERVICALI

Ci sono sette vertebre cervicali. Sono le più piccole tra le vertebre mobili e sono caratterizzate dalla presenza di un canale vertebrale di ampiezza sproporzionata rispetto alle strutture che alloggia. Tutte le vertebre, a eccezione della settima, sono inoltre caratterizzate dalla presenza di un forame a livello di ogni processo trasverso, il forame trasversario (questi forami possono essere assenti o talvolta duplicati nella settima vertebra cervicale). La prima (atlante), la seconda (epistrofeo) e la settima (prominente) sono vertebre atipiche.

OSSO JOIDE E CARTILAGINI LARINGEE

L'osso ioide è posto anteriormente nel collo sulla linea mediana a livello della terza vertebra cervicale. È sospeso attraverso i legamenti stiloioidei ai processi stiloidei e dà inserzione ai muscoli sopraioidei e sottoioidei. Lo scheletro della laringe è costituito da una serie di cartilagini interconnesse da legamenti e membrane fibrose, è azionato da diversi muscoli (Cap. 27). Le cartilagini laringee sono costituite dalle cartilagini impari cricoidea, tiroidea ed epiglottide e dalle cartilagini pari aritenoidi, cuneiformi, corniculate e triticee.

MUSCOLI

I muscoli striati della testa e del collo sono responsabili della mimica facciale che è alla base dei variegati aspetti della comunicazione; attivano l'articolazione temporomandibolare durante la masticazione e la fonazione (Cap. 24); generano i movimenti coniugati degli occhi; producono i movimenti coordinati durante attività quali la deglutizione, la fonazione e la rotazione del capo in risposta a stimoli visivi e/o uditivi. I muscoli "estrinseci" che si estendono lungo lo scheletro assiale e gli arti superiori agiscono sulla scapola e sull'omero (Cap. 40).

Il muscolo tarsale superiore, i muscoli sfintere e dilatatore della pupilla e il muscolo ciliare sono costituiti da muscolatura liscia (Capp. 33 e 34).

VASCOLARIZZAZIONE E DRENAGGIO LINFATICO**VASCOLARIZZAZIONE ARTERIOSA**

La maggior parte dell'apporto ematico della testa e del collo deriva da rami delle arterie carotidi e succlavia (Figg. 18.1 e 18.2). I rami delle arterie carotidi interne e delle arterie vertebrali si anastomizzano a formare il poligono di Willis all'interno della cisterna interpeduncolare posta sulla faccia ventrale dell'encefalo (Cap. 11).

Circolo carotideo

La porzione cervicale dell'arteria carotide comune presenta caratteristiche simili a destra e a sinistra. Il vaso decorre insieme alla vena giugulare interna e al nervo vago all'interno della guaina carotidea che è una dipendenza della fascia cervicale profonda. Le due arterie sono separate nella parte inferiore del collo da un esiguo spazio che contiene la trachea e, più in alto, lo spazio tra le arterie contiene la tiroide, la laringe e la faringe. La carotide comune a livello del margine superiore della cartilagine tiroidea (C4), si biforca in carotide interna ed esterna (si veda oltre). La carotide esterna decorre bilateralmente nel collo, dirigendosi dapprima anteriormente, poi posteriormente e appena lateralmente. Fornisce in genere le arterie faringee ascendente, tiroidea superiore, linguale, faciale, occipitale e auricolare posteriore; successivamente penetra nella parotide dove si divide nelle sue branche terminali, le arterie temporale superficiale e mascellare. I rami dell'arteria carotide esterna vascolarizzano la faccia, il cuoio capelluto, la lingua, le arcate dentarie superiore e inferiore, le gengive, le tonsille palatine, i seni paranasali, la tuba rinofaringea, l'orecchio medio ed esterno, la faringe, la laringe e il polo superiore della tiroide. I rami delle carotidi esterne si anastomizzano con rami delle arterie carotidi interne a livello del cuoio capelluto, della fronte, della faccia, nell'or-

bita, nella rinofaringe e nella cavità nasale; nonché con i rami dell'arteria succlavia a livello della faringe, della laringe e della tiroide.

L'arteria carotide interna vascolarizza la maggior parte dell'emisfero cerebrale omolaterale, l'occhio e i suoi annessi, la fronte e, parzialmente, la parte esterna del naso, la cavità nasale e i seni paranasali. Risale lungo il collo davanti ai processi trasversi delle prime tre vertebre cervicali ed entra nella cavità cranica attraverso il canale carotideo sito all'interno della rocca petrosa dell'osso temporale. L'arteria non dà collaterali nel collo ed è per questo facilmente distinguibile dall'arteria carotide esterna nel caso in cui sia richiesta una legatura di emergenza, ad esempio per controllare un'emorragia dovuta a una ferita perforante del collo.

Arteria succlavia

Le arterie succlavie forniscono una serie di rami che vascolarizzano strutture nella testa e nel collo. Le arterie vertebrali vascolarizzano la porzione superiore del midollo, il tronco encefalico, il cervelletto e i lobi occipitali del cervello. Decorrono attraverso i forami trasversari delle prime sei vertebre cervicali, entrano nella cavità cranica attraverso il forame magno e si uniscono a livello del margine inferiore del ponte costituendo così il tronco basilare (per questo motivo si usa il termine "sistema vertebrobasilare"). I rami del tronco tireocervicale vascolarizzano i poli inferiori della tiroide, le paratiroidi, la laringe e la faringe; i rami del tronco costocervicale, invece, vascolarizzano i muscoli cervicali profondi.

VASCOLARIZZAZIONE VENOSA

Le vene del collo decorrono superficialmente o profondamente rispetto alla fascia di rivestimento cervicale. Le vene superficiali drenano, al termine del loro decorso, in una delle vene giugulari esterne, anteriore o posteriore; drenano un territorio inferiore rispetto ai vasi venosi pro-

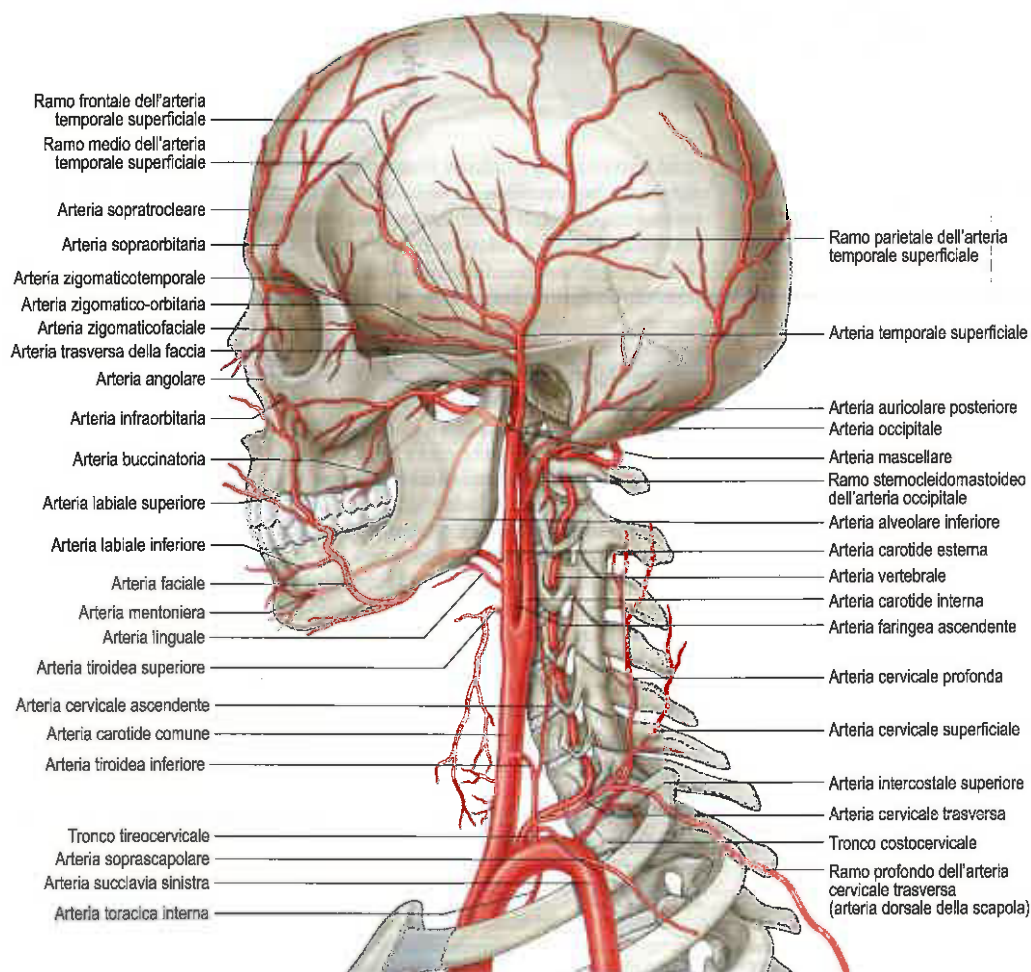


Fig. 18.1 Panoramica delle arterie superficiali della testa e del collo.

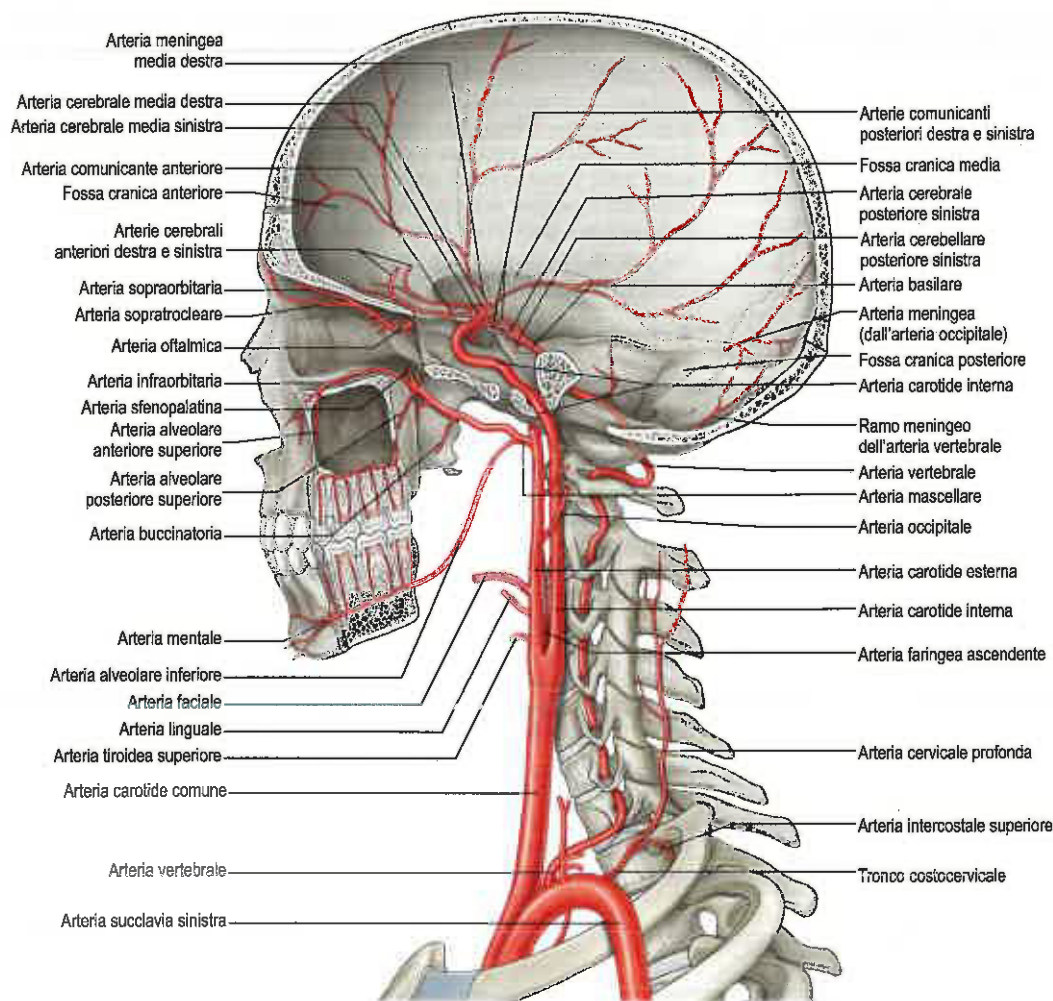


Fig. 18.2 Panoramica delle arterie profonde della testa e del collo.

fondi. Le vene profonde drenano nella vena giugulare interna o nella succlavia. La vena giugulare interna raccoglie sangue refluo dal cranio, dall'encefalo, dal viso e da buona parte del collo. Essa decorre nel collo avvolta dalla guaina carotidea e si unisce alla vena succlavia dietro l'estremità sternale della clavicola per formare la vena brachiocefalica (Figg. 18.3 e 18.4). A livello della confluenza con la vena giugulare interna, la vena succlavia sinistra riceve lo sbocco del dotto toracico, mentre la vena succlavia destra riceve il dotto linfatico destro.

DRENAGGIO LINFATICO

I linfonodi della testa e del collo sono disposti a formare due anelli a decorso orizzontale e due catene a decorso verticale poste bilateralmente nel collo (Fig. 18.5). L'anello più esterno, superficiale, è formato dai linfonodi occipitali, preauricolari (parotidei), sottomandibolari e sottomentali. L'anello più interno, profondo, è composto da aggregati di tessuto linfoide associato alla mucosa (MALT), localizzati prevalentemente a livello della rinofaringe e dell'orofaringe (anello di Waldeyer). La catena verticale è composta da gruppi di linfonodi superiori e inferiori in rapporto con la guaina carotidea. Tutti i vasi linfatici della testa e del collo drenano nei linfonodi cervicali profondi, sia direttamente dai tessuti sia indirettamente, attraverso i linfonodi nelle catene esterne. La linfa è veicolata nella circolazione venosa sistemica attraverso il dotto linfatico destro e il dotto toracico.

INNERVAZIONE

NERVI CRANICI

Ci sono dodici paia di nervi cranici. Essi hanno un nome proprio e sono numerati in senso rostro caudale utilizzando i numeri romani (si veda Tabella 8.1). Funzionalmente alcuni sono misti, altri sono esclusivamen-

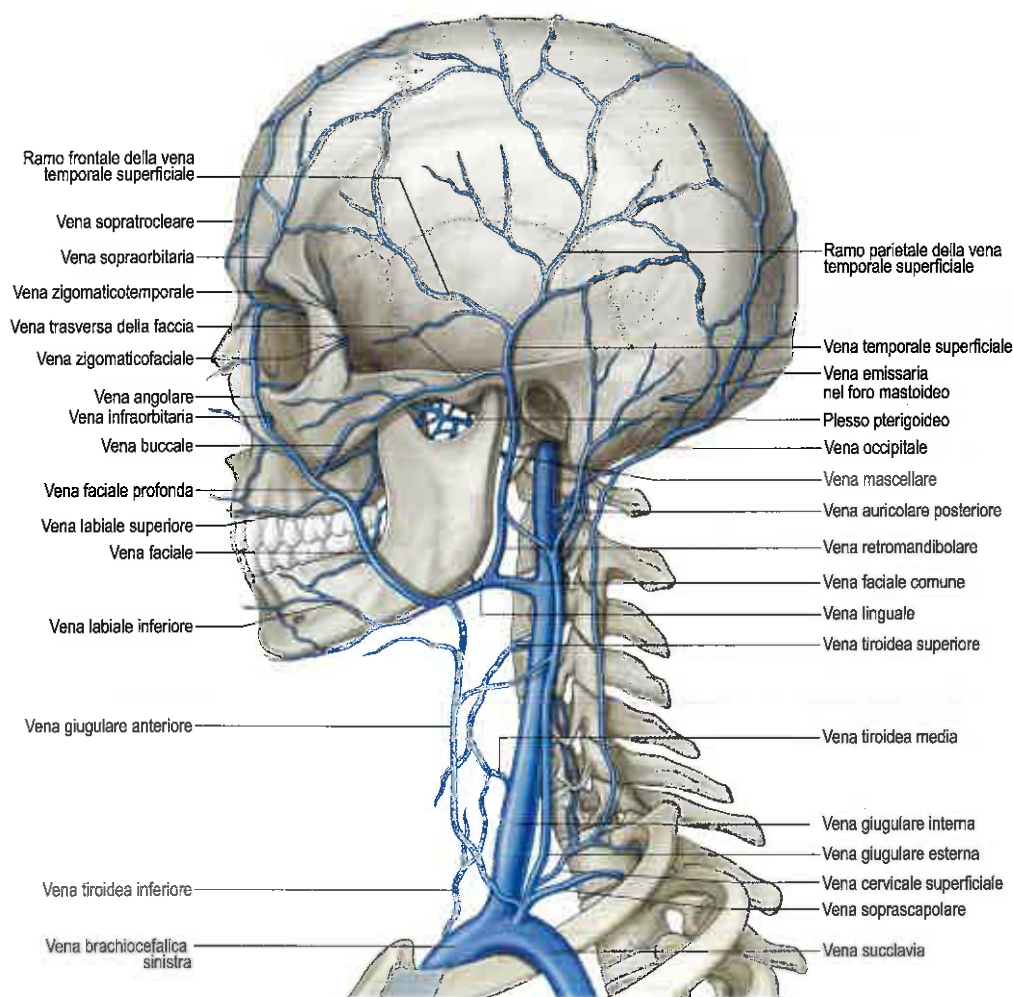
te motori o sensitivi, alcuni trasportano fibre parasimpatiche pre- o postgangliari che stimolano la secrezione delle ghiandole salivari e lacrimali o sono responsabili della contrazione della muscolatura liscia dell'occhio e dell'orbita. I rami dei nervi oculomotore, trocleare, trigemino, abducente, faciale, glossofaringeo, vago, accessorio e ipoglosso innervano i gruppi muscolari extraoculari, masticatori, mimici, del collo, della faringe, della laringe e della lingua. I rami dei nervi trigemino, glossofaringeo e vago trasmettono informazioni sensitive generali provenienti dalla cute della faccia e di parte del cuoio capelluto; dall'epitelio che riveste le cavità orale e nasale, i seni paranasali, l'orecchio medio, la faringe e la laringe, la superficie dorsale della lingua e dalla cornea; dalle meningi intracraniche e dal periostio e dalle ossa craniche. Rami del nervo trigemino innervano l'articolazione temporomandibolare. I nervi olfattivo, ottico, vestibolococleare, glossofaringeo, faciale e vago contengono assoni che trasmettono le sensazioni speciali dell'olfatto, della vista, dell'udito, dell'equilibrio e del gusto. Il nervo olfattivo è l'unico nervo cranico sensitivo a proiettare direttamente alla corteccia cerebrale, piuttosto che indirettamente attraverso il talamo (Cap. 17). Il nervo ottico termina nel talamo (Cap. 15). Le altre dieci paia di nervi cranici emergono dal troncoencefalo o, nel caso del nervo accessorio, dalla porzione superiore del midollo spinale cervicale; le fibre che le compongono originano o terminano in specifici nuclei dei nervi cranici. I nervi cranici passano attraverso omonimi forami nel cranio, spesso accompagnati da omonimi vasi.

Con una sola eccezione, tutti i nervi cranici rimangono confinati alla testa e al collo. L'eccezione è il nervo vago, che decorre attraverso il collo e il torace e penetra nella cavità addominale, passando attraverso il diaframma insieme all'esofago.

Riflessi

Una serie di riflessi che coinvolgono le strutture della testa e del collo è mediata dai rami sensitivi e motori di alcuni nervi cranici, coordinati dai corrispondenti nuclei troncoencefalici. Tra questi rientrano la de-

Fig. 18.3 Panoramica delle vene superficiali della testa e del collo.



glutizione, la nausea, i conati, il vomito, lo starnuto e la tosse; la lacrimazione; il riflesso masseterino; i riflessi visivi (riflesso pupillare alla luce e accomodazione); il riflesso corneale o ammiccamento e il riflesso di attenuazione al suono o stapediale. Lo starnuto e la tosse sono riflessi che comportano energiche emissioni di aria attraverso le vie aeree superiori e richiedono anche il reclutamento dei nervi spinali cervicali e toracici, al fine di mediare le indispensabili contrazioni coordinate dei muscoli intercostali e della parete addominale.

NERVI SPINALI

Esistono otto paia di nervi spinali cervicali (Fig. 18.6). Le diramazioni cutanee dei rami dorsali del II, III, IV e V nervo spinale cervicale innervano il cuoio capelluto e la cute della nuca; le diramazioni motorie di tutti i rami cervicodorsali innervano i muscoli cervicali paravertebrali. Tutte le radici anteriori dei nervi spinali cervicali innervano i gruppi anteriore e laterale dei muscoli prevertebrali. Le radici anteriori dei primi quattro nervi spinali cervicali formano il plesso cervicale, le cui diramazioni innervano i muscoli sottojoidei, il diaframma e la cute che riveste le regioni anteriori e laterali del collo e l'angolo della mandibola. Le radici anteriori delle ultime quattro radici cervicali, insieme alla maggior parte delle fibre della prima radice anteriore toracica, formano il plesso brachiale.

NERVI PARASIMPATICI

Nella testa e nel collo il sistema parasimpatico innerva le ghiandole salivari e lacrimali, le ghiandole della mucosa della cavità orale, nasale e dei seni paranasali, lo sfintere della pupilla e i muscoli ciliari oculari. Migliaia di assoni parasimpatici pregangliari decorrono nel nervo vago dai corpi cellulari situati nel nucleo motore dorsale del nervo vago

all'interno del midollo. Nonostante essi decorrano lungo il collo nel nervo vago destro e nel nervo vago sinistro, questi assoni sono diretti verso target polmonari, cardiaci, esofagei, gastrici e intestinali; contraggono sinapsi con i piccoli gangli intramurali dei visceri e non innervano strutture della testa e del collo.

Nella testa ci sono quattro paia di gangli parasimpatici denominati ciliare, pterigopalatino o sfenopalatino, otico e sottomandibolare (Fig. 18.7).

Ganglio ciliare

Gli assoni pregangliari originano nel nucleo mesencefalico di Edinger-Westphal (Cap. 13). Essi viaggiano attraverso un ramo del nervo oculomotore (nervo diretto al muscolo obliquo inferiore) sino a raggiungere il ganglio ciliare, dove fanno sinapsi. Le fibre postgangliari decorrono nei nervi ciliari brevi che penetrano attraverso la sclera oculare e decorrono nello spazio pericoroideale sino a raggiungere il muscolo ciliare e il muscolo sfintere della pupilla. La loro attivazione determina l'accomodazione dell'occhio nella visione da vicino e la costrizione della pupilla (miosi).

Ganglio sottomandibolare

Gli assoni pregangliari originano a livello del nucleo salivatorio superiore. Essi emergono dal tronco encefalico nel nervo intermedio e si staccano dal tronco nervoso principale del nervo faciale nell'orecchio medio per formare la corda del timpano, da cui successivamente si staccano per entrare nel nervo linguale. In questo modo raggiungono il ganglio sottomandibolare, dove fanno sinapsi. Le fibre postgangliari innervano le ghiandole salivari sottomandibolare e sottolinguale; alcuni assoni rientrano presumibilmente nel nervo linguale per accedere alle ghiandole linguali, mentre altri decorrono direttamente nell'avventizia dei vasi sanguigni per entrare nelle ghiandole sottomandibolari e sottolinguali.

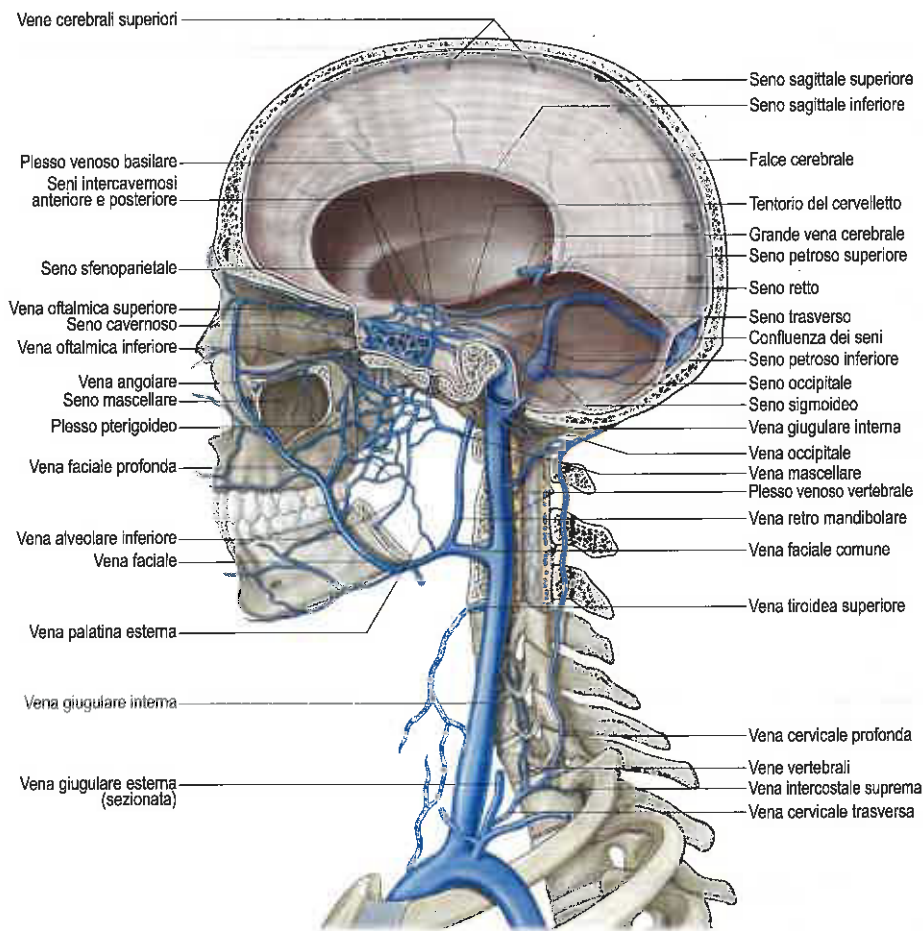


Fig. 18.4 Panoramica delle vene profonde della testa e del collo.

Alcune fibre pregangliari possono entrare in sinapsi a livello dell'ilo della ghiandola sottomandibolare. La stimolazione della corda del timpano dilata le arteriole in entrambe le ghiandole e ha un effetto eccitosecretore diretto.

Ganglio pterigopalatino

Gli assoni pregangliari viaggiano nel nervo grande petroso, ramo del nervo faciale, poi nel nervo del canale pterigoideo per terminare nel ganglio pterigopalatino. Gli assoni secretomotori postgangliari innervano gli acini secretori e i vasi sanguigni della mucosa palatina, faringea e nasale attraverso i nervi palatini e nasali, ma vi è meno certezza circa la possibilità che essi innervino anche la ghiandola lacrimale tramite i rami zigomatico e zigomaticotemporale del nervo mascellare, come si riteneva in passato. È probabile che i rami orbitali postgangliari, che trasportano un insieme di assoni postgangliari parasimpatici e assoni somatici sensitivi, attraversino la fessura orbitaria inferiore e innervino direttamente la ghiandola lacrimale e l'arteria oftalmica. Alcuni assoni passano nella cavità cranica lungo i vasi etmoidali per innervare il plesso coroideo; si ritiene che il ganglio pterigopalatino sia la fonte principale degli stimoli parasimpatici verso tale plesso.

Ganglio otico

Gli assoni pregangliari che originano nel nucleo salivatorio inferiore, decorrono nel nervo glossofaringeo e poi nel suo ramo timpanico. Attraversano il plesso timpanico, il nervo piccolo petroso e il foro ovale per raggiungere il ganglio otico, dove fanno sinapsi. Le fibre postgangliari passano attraverso rami comunicanti nel nervo auricolotemporale che le convoglia alla parotide. La stimolazione del nervo piccolo petroso produce effetti vasodilatatore ed eccitosecretorio.

NERVI SIMPATICI

Nel collo, il tronco simpatico decorre posteriormente, passa medialmente rispetto alla guaina carotidea e anteriormente ai processi trasversi delle vertebre cervicali e ai muscoli prevertebrali. Vi sono in genere tre gangli cervicali su ogni lato: superiore, medio e inferiore (l'inferiore spesso è fuso al primo toracico, in tal caso si chiama cervicotoracico o stellato); essi sono connessi da un tronco solido o da due o tre filamenti fibrosi. I gangli ricevono fibre pregangliari dai neuroni i cui corpi si trovano nella colonna intermediolaterale del tratto toracico superiore del midollo spinale; nel midollo cervicale le fibre pregangliari sono assenti. Le fibre postgangliari raggiungono i loro tessuti di destinazione nella testa e nel collo attraverso i nervi spinali cervicali e i plessi nervosi perivascolari che decorrono lungo le arterie carotide e vertebrale (si veda Fig. 18.7).

ANATOMIA DI SUPERFICIE

ANATOMIA DI SUPERFICIE DELLA TESTA

Punti di repere scheletrici

I punti di repere ossei palpabili della testa possono essere esaminati da dietro, dai lati e di fronte (Figg. 18.8 e 18.9). La linea pericraniocervicale, che divide la testa dal collo, decorre dal punto di mezzo del mento anteriormente sino alla protuberanza occipitale esterna posteriormente.

Teca cranica o calvaria

La maggior parte della superficie della teca cranica è rivestita da cute, tessuto sottocutaneo e sottili muscoli, ciò significa che le prominenze ossee e la superficie cranica sono palpabili attraverso i capelli e visibili nei soggetti con calvizie.

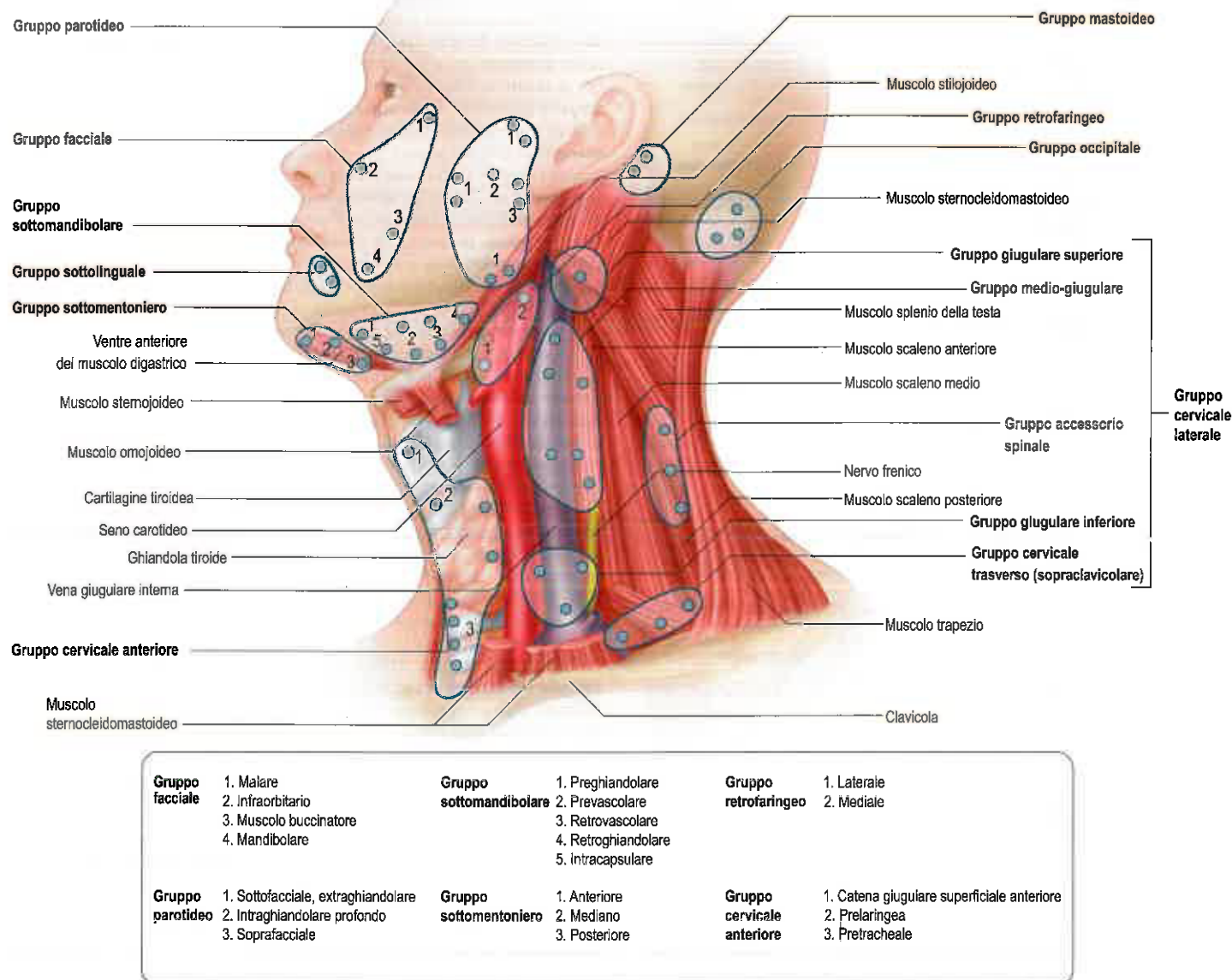


Fig. 18.5 Panoramica dei linfonodi della testa e del collo.

Alla palpazione, le linee di sutura risultano come creste irregolari. La fontanella anteriore, che si trova alla giunzione delle suture coronale e sagittale, può essere palpata fino a diciotto mesi dopo la nascita. Il processo mastoideo è palpabile medialmente al lobulo del padiglione auricolare. La palpazione profonda immediatamente anteroinferiore rispetto all'apice mastoideo rivela la resistenza relativamente vaga opposta dal processo stiloideo e dai tessuti molli a esso associati, mentre la palpazione posteroinferiore rivela la massa compatta del processo trasverso dell'atlante (C1). La protuberanza occipitale esterna (inion) è una protuberanza ossea palpabile ubicata sulla linea mediana posteriore dell'osso occipitale. La confluenza dei seni venosi della dura madre si trova principalmente sul lato superiore destro dell'inion (Sheng et al. 2012). Le linee nicali superiori sono palpabili mentre decorrono lateralmente dall'inion. L'asterion, alla palpazione, è rilevabile come una lieve depressione 1-2 cm dietro il padiglione auricolare, all'incirca a livello della giunzione fra il terzo superiore e i due terzi inferiori del padiglione. Esso individua la giunzione delle suture occipitomastoidea, parietomastoidea e occipitoparietale, e viene utilizzato comunemente per definire l'ubicazione della giunzione dei seni trasverso-sigmoideo (Day e Tschabitscher 1998), nonostante non sia sempre così (Sheng et al. 2012).

Mandibola

I tubercoli mentali sono palpabili sulla parte anteriore del mento, mentre il corpo mandibolare, i processi alveolari e i denti sono palpabili agendo sulla guancia. Il margine inferiore della mandibola è riconducibile all'angolo presso il livello vertebrale C2. Il foro mentale, che fa passare il nervo e i vasi sanguigni mentali, migra gradualmente in senso posteriore dopo la nascita e durante l'infanzia (Balcioglu et al. 2011). Negli adulti, si trova in media a 2,5 cm dalla linea mediana della faccia (Udhaya et al. 2013), tra gli apici radicolari dei denti mandibolari 4 e 5 (estensione: denti 3-6) (Fishel et al. 1976, von Arx et al. 2013, Udhaya et al. 2013). La maggior parte dei fori si trova solitamente allo stesso livello o a un livello inferiore rispetto all'apice radicolare del dente (Fishel et al. 1976), e i fori mentali accessori, se presenti, sono situati principalmente posteriormente o inferiormente rispetto al forame principale (Katakami et al. 2008). Il foro mandibolare è situato sulla superficie mediale del ramo in media a 1,9 cm posteriormente rispetto al terzo molare (Nicholson 1985); un ago da 21 mm è quindi sufficiente a raggiungere il foro per praticare l'anestesia dentale (Menke e Gowgiel 1979). I fori sono quasi sempre situati (Mbajiorgu e Ekanem 2000, Nicholson 1985) al medesimo livello o al di sotto del piano occlusale, mentre il resto si trova sopra di esso.

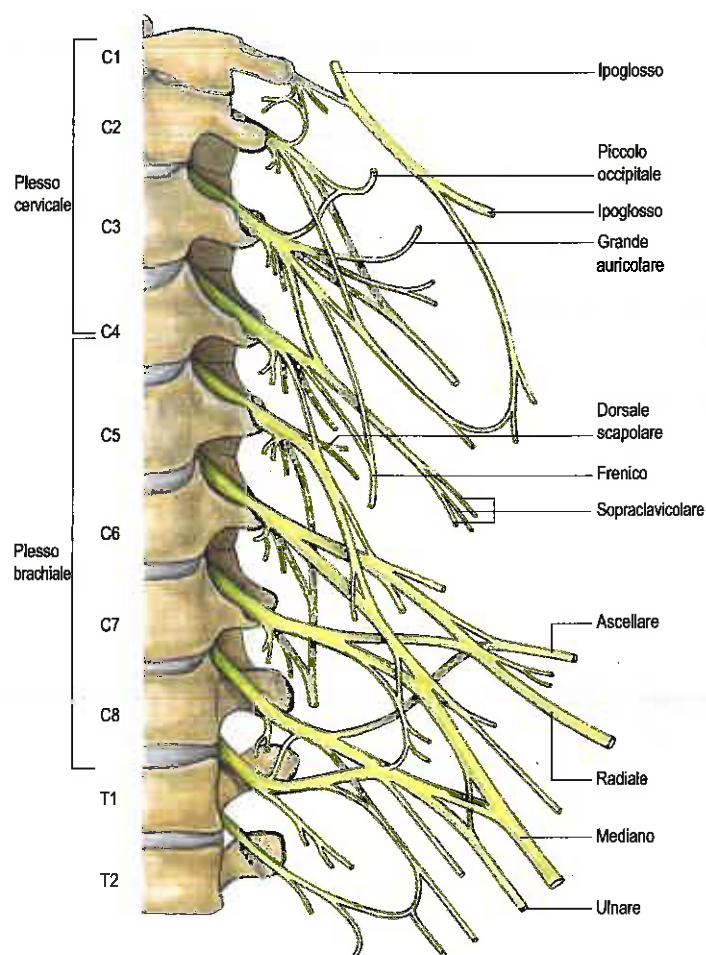


Fig. 18.6 Panoramica dei nervi che compongono i plessi cervicale e brachiale. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

Il ramo mandibolare è perlopiù coperto dal massetere e dalla ghiandola parotide. Il suo bordo posteriore è palpabile attraverso la parotide fino al collo del processo condiloideo mandibolare, che giace anteriormente al trago inferiore/incisura intertragica del padiglione auricolare. Il movimento della testa del condilo presso l'articolazione temporomandibolare è palpabile anteriormente al trago durante l'apertura/chiusura della bocca. Il processo coronoideo è palpabile anteriormente al processo condiloideo attraverso la mucosa buccale.

Faccia

La superficie laterale della faccia, procedendo dall'alto in basso, è composta dalla regione temporale, dalla guancia e dalla mandibola (Cap. 22). La regione temporale si estende al davanti dell'orecchio esterno e al di sopra dell'arcata zigomatica. Essa è delimitata superiormente e posteriormente dalla linea temporale superiore palpabile, anteriormente dal processo frontale dello zigomo e inferiormente dall'arco zigomatico. L'arco zigomatico palpabile è formato posteriormente dal processo zigomatico dell'osso temporale e anteriormente dal processo temporale dell'osso zigomatico, i quali si articolano attraverso la sutura zigomaticotemporale palpabile. Nella regione della guancia la prominente dello zigomo è variabile per volume e aspetto, in base alla forma del corpo del sottostante processo zigomatico. Il netto margine posteriore del processo frontale dell'osso zigomatico è palpabile superiormente rispetto alla sua articolazione con il processo zigomatico dell'osso frontale presso la sutura zigomaticofrontale. Da qui, la linea temporale superiore è palpabile passando posteriormente sulla linea di una leggera curva. La linea temporale inferiore curva verso il basso e in avanti per terminare, appena al di sopra della radice del processo mastoideo, come cresta sopramastoidea nella parte squamosa dell'osso temporale. Il triangolo soprameatale è situato sopra la parete laterale dell'antro mastoideo (timpanico) ed è delimitato superiormente dalla cresta so-

pramaostoidea palpabile (una cresta ossea palpabile posteriore alla parte superiore del padiglione auricolare), anteroinferiormente dal margine posterosuperiore del meato acustico esterno, e posteriormente da una linea verticale che attraversa il bordo posteriore del meato acustico esterno. La scissura laterale/di Silvio del cervello si allinea con la parte anteriore della sutura squamosa in una zona anteriore di 2,5-4,0 cm al meato acustico esterno (Rahmah et al. 2011). Lo pterion rappresenta la giunzione fra le suture frontale, sfenoidale, parietale e temporale all'interno della fossa temporale. È situato in un cerchio di 1 cm di diametro centrato a circa 2,6 cm posteriormente e a 1,3 cm superiormente rispetto al margine posterolaterale della sutura zigomaticofrontale (Ma et al. 2012). In alternativa, lo pterion è situato a circa 4 cm al di sopra del punto centrale dell'arco zigomatico (Ukoha et al. 2013). Esso delimita di solito la posizione del ramo anteriore (frontale) dell'arteria meningea media, mentre il resto delle arterie è situato in posizione immediatamente posteriore (Ma et al. 2012; si veda Cap. 28). La conoscenza dell'anatomia di superficie dell'arteria meningea media è indispensabile al neurochirurgo per la corretta esecuzione di fori con il trapano nel corso di interventi per l'evacuazione di ematomi extradurali. Il ramo posteriore (parietale) dell'arteria meningea media decorre in direzione posteriore e parallela al margine superiore dell'arcata zigomatica ed è in genere orientata verticalmente al di sopra del processo mastoideo, a un livello orizzontale rispetto al margine superiore dell'orbita. L'asterion è un punto craniometrico localizzato in corrispondenza della fontanella posterolaterale o mastoidea. Esso si trova in corrispondenza della giunzione fra le suture lambdoidea, occipito-mastoidea e parietomastoidea. È usato come punto di riferimento negli approcci laterali alla fossa cranica posteriore in quanto definisce il limite superiore di asportazione dell'osso per la craniectomia. Tuttavia, l'asterion si trova quasi sempre al di sopra della giunzione tra il seno trasversale e il seno sigmoideo, o talvolta è inferiore alla giunzione dei seni (Sheng et al. 2012).

La fronte si estende dall'attaccatura dei capelli a livello del cuoio capelluto fino alle sopracciglia. La rotondità della bozza o tuberosità frontale può essere apprezzata circa 3 cm sopra il punto di mezzo di ogni margine sopraorbitario. L'arcata sopracciliare è in genere palpabile al di sopra dell'orbita ed è più marcata nel maschio che nella femmina. La glabella è una piccola cresta orizzontale, facilmente palpabile tra le arcate sopracciliari. Inferiormente alla glabella le ossa nasali incontrano l'osso frontale in una piccola depressione, posta alla radice del naso, il nasion. È possibile toccare i margini ossei dell'apertura nasale anteriore inserendo il mignolo nella narice; questi margini sono formati dal bordo inferiore dell'osso nasale, dai margini distinti dell'incisura nasale e dalla spina nasale della mascella (Cap. 25).

L'apertura orbitaria è relativamente quadrangolare e i suoi margini palpabili (Cap. 33). Il margine sopraorbitario è formato interamente dall'osso frontale. Il foro/incisura sopraorbitario può essere palpabile lungo il margine orbitario superomediale e si trova a 2,7 cm in media (range 1,8-4,3 cm) dalla linea mediana della faccia (Chrcanovic et al. 2011). La posizione del foro può variare a seconda di sesso, razza, lato e di origine climatica (Chrcanovic et al. 2011, Tomaszewska et al. 2012). Quest'ultimo dà passaggio ai vasi e al nervo sopraorbitario; esercitando una compressione in questo punto si può evocare dolore. Verso la sella del naso si può individuare un'ulteriore incisura, la quale fa passare il fascio nerveovascolare sopratrocleare.

Il margine laterale dell'orbita è costituito dal processo frontale dell'osso zigomatico e dal processo zigomatico dell'osso temporale. La sutura frontozigomatica tra di essi può essere individuata alla palpazione come una depressione. Circa 1 cm inferiormente a questa sutura a livello dell'apertura orbitaria può essere palpato un tubercolo (il tubercolo di Whitnall) il quale dà attacco al legamento laterale della palpebra. Il margine inferiore dell'orbita è composto dall'osso zigomatico lateralmente e dalla mascella medialmente. Si continua nel margine mediale che è meno regolare ed è composto superiormente dall'osso frontale e inferiormente dalla cresta lacrimale anteriore del processo frontale della mascella. Una lieve fossa ospita il sacco lacrimale: essa è posta in basso e inferiormente nella parete mediale dell'orbita. La cresta lacrimale anteriore è un repere nella ricerca dell'arteria etmoidale; tale arteria talvolta deve essere legata per controllare le epistassi severe, essa decorre circa 2,4 cm posteriormente alla cresta. Il canale ottico si trova a circa 4,5 cm in posizione posteriore rispetto al margine infraorbitario (circa 4,2 cm dalla cresta lacrimale anteriore); queste distanze sono importanti per l'esplorazione del piano orbitale al fine di evitare

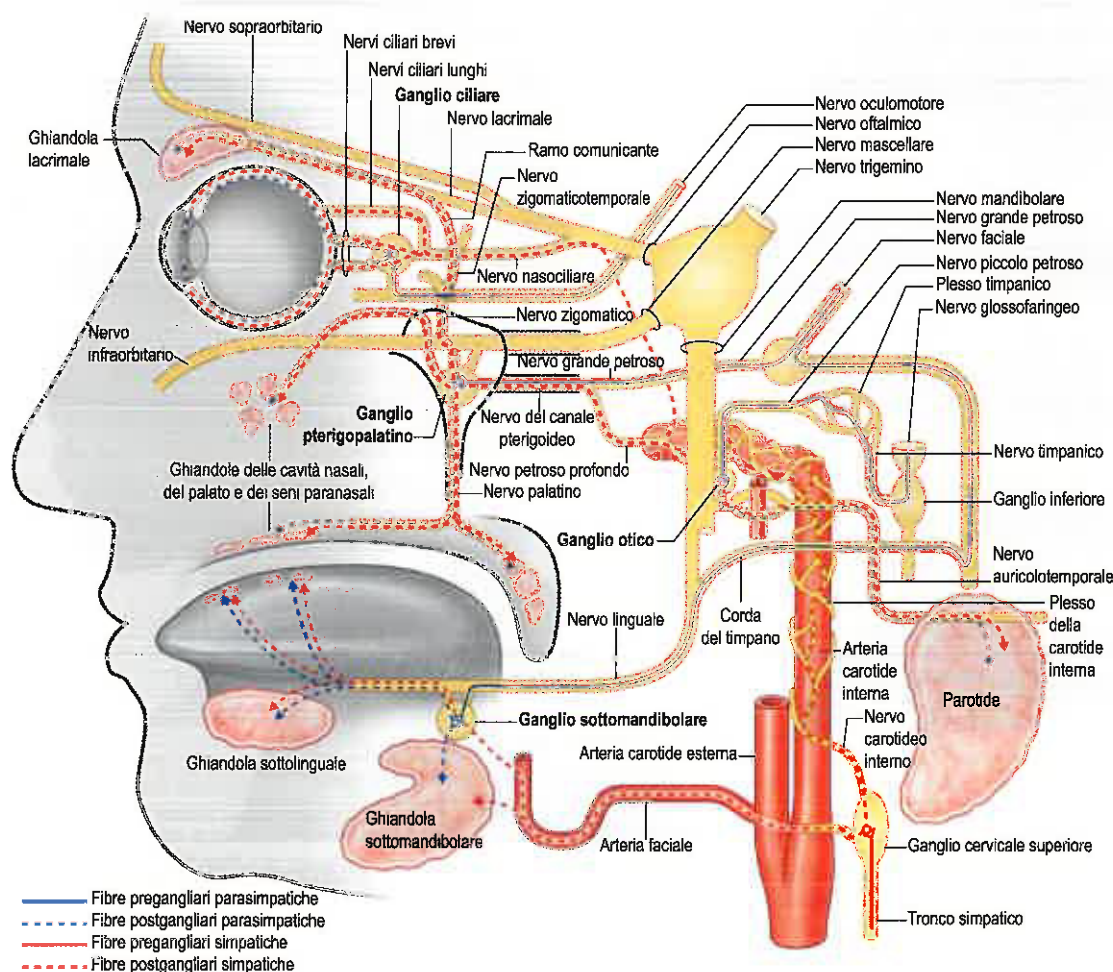


Fig. 18.7 Panoramica delle vie efferenti viscerali della testa. (Da Drake RL, Vogl AW, Mitchell A [eds], Gray's Anatomy for Students, 2nd ed, Elsevier, Churchill Livingstone. Copyright 2010.)

la lesione del nervo ottico. La fessura orbitaria inferiore si trova a circa 2 cm in posizione posterolaterale rispetto al margine infraorbitario; essa non contiene strutture importanti, quindi in questa regione gli interventi chirurgici possono essere eseguiti in modo sicuro. Il foro infraorbitario, che dà passaggio a nervi e vasi infraorbitari, si trova sotto il punto di mezzo del margine infraorbitario. Esso si allinea comunemente a un asse verticale che attraversa il dente mascellare 5 (Raschke et al. 2013) e si trova a 2,5 cm in media (range 1,8-3,3 cm) dalla linea mediana del viso e 6,4 mm (range 3,2-12,1 mm) sotto il margine orbitario inferiore, con differenze riscontrate tra i sessi e il lato su cui si trova (Chrcanovic et al. 2011, Raschke et al. 2013). Nei neonati, il nervo infraorbitario si trova a circa metà strada lungo una linea tracciata a partire dall'angolo della bocca fino al punto medio della fessura palpebrale (Bosenberg e Kimble 1995).

La superficie anteriore della mascella è ampia e può essere palpata tra i margini infraorbitari e i processi alveolari che alloggiavano gli elementi dentari dell'arcata superiore. L'eminanza o bozza canina sovrasta le radici dei denti canini e si continua in avanti nella fossa incisiva e indietro nella fossa canina. L'osso della fossa canina è sottile e può essere rimosso facilmente per accedere al seno mascellare attraverso un approccio intraorale nell'ambito della procedura di Caldwell-Luc. Il processo palatino della mascella e l'osso palatino formano il tetto palpabile della cavità orale. Il foro incisivo/nasopalatino si trova sulla linea mediana del palato, in posizione immediatamente posteriore alla papilla incisiva a circa 7,4 mm dalla superficie labiale della cresta alveolare (Mraiwa et al. 2004) e fa passare l'arteria sfenopalatina e il nervo nasopalatino. Il foro palatino maggiore, che fa passare l'arteria palatina maggiore e il nervo palatino maggiore, si trova comunemente nella regione mediale al dente mascellare 8 (range: da a livello con il dente 7 a distale rispetto al dente 8) (Sujatha et al. 2005, Jaffar e Hamadah 2003) a circa 16 mm dalla linea mediana (Wang et al. 1988).

Tessuti molli e visceri

Le strutture muscolari, adipose e cutanee che differenziano in maniera tanto chiara gli individui, sono ben apprezzabili già con la semplice ispezione. L'aspetto esterno delle palpebre e delle sopracciglia è descritto a pagina 688 e a pagina 458 rispettivamente. La membrana timpanica può essere esaminata direttamente impiegando un otoscopio ed è descritta a pagina 634. Il circolo vascolare retinico può essere osservato direttamente usando l'oftalmoscopio. Il muscolo temporale è palpabile se si posiziona il palmo della mano sopra la regione temporale e la mandibola è serrata e rilassata. Il margine anteriore del massetere è palpabile e prominente quando la mandibola è serrata. Il massetere è più spesso nei ragazzi che nelle ragazze in stato sia di rilassamento sia di contrazione (Charalampidou et al. 2008). A bocca aperta è possibile esaminare i denti, le gengive, la lingua e le tonsille palatine che si trovano fra gli archi palatini formati dal muscolo palatoglossa (anterolateralmente) e dal muscolo palatofaringeo (posteromedialmente). L'ascesso peritonsillare può causare ingrossamento delle tonsille omolaterali con spostamento controlaterale dell'ugola, e i tumori parafaringei spostano medialmente anche la tonsilla omolaterale e il palato. Le aperture dei dotti della ghiandola sottomandibolare possono essere visibili su entrambi i lati del frenulo linguale in corrispondenza del suo punto di intersezione con le pieghe della mucosa sottolinguale. Il nervo linguale passa spesso in prossimità del lato linguale della radice del dente mandibolare 8 (Behnia et al. 2000) e può trovarsi posteriormente sulla cresta retromolare (Pogrel e Goldman 2004).

Parotide

La ghiandola parotide risulta morbida e indistinta alla palpazione. Il bordo superiore si trova in posizione inferiore all'arcata zigomatica e passa dal condilo mandibolare verso il massetere. Il margine antero-

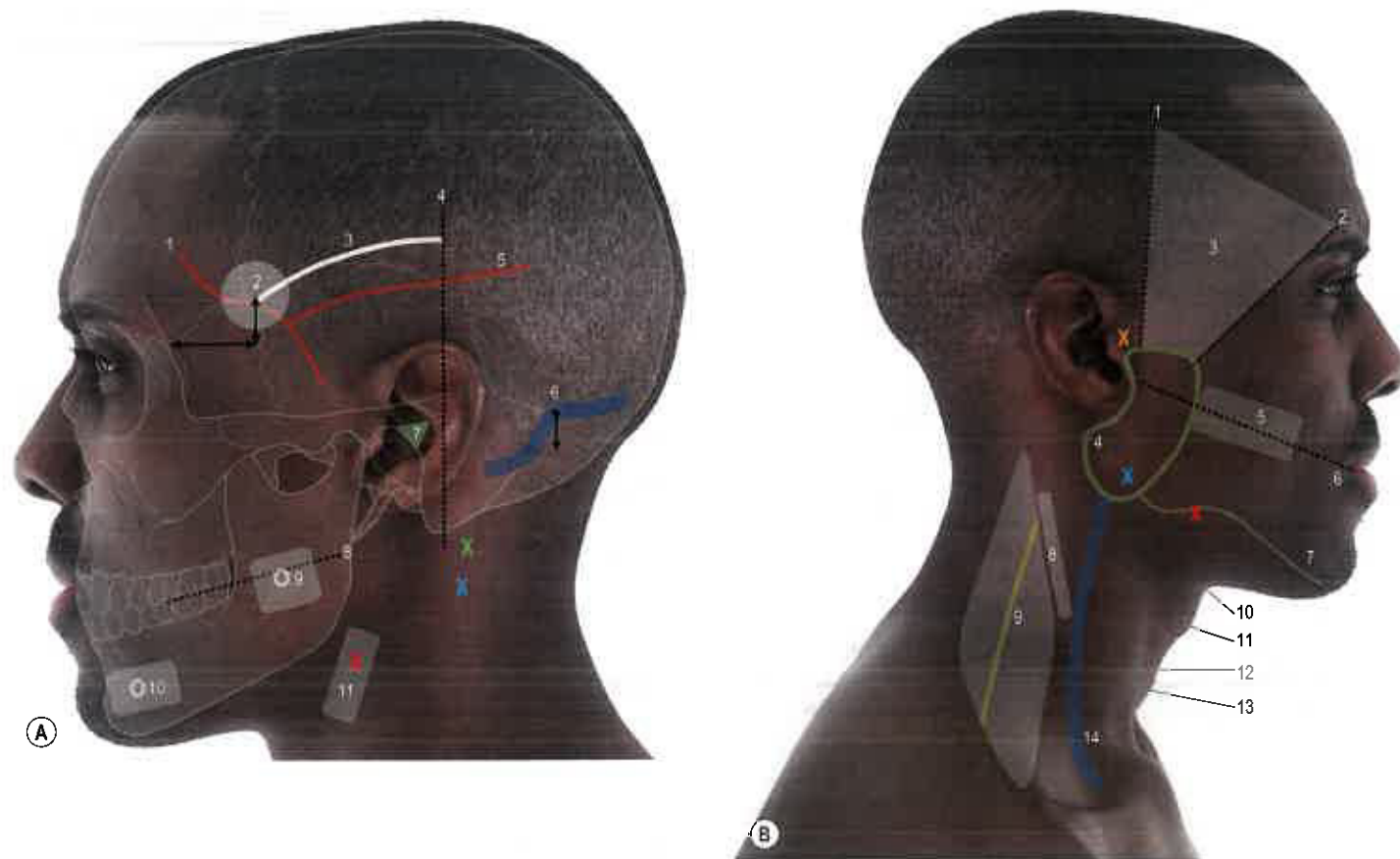


Fig. 18.8 Aspetto laterale della testa e del collo. **A.** Pterion, arterie meningee, biforcazione carotidea, foro mentoniero e mandibolare. **Legenda:** 1, ramo anteriore dell'arteria meningea media: si trova in profondità rispetto allo pterion in oltre il 50% dei soggetti; 2, area in cui è ubicato lo pterion: in un cerchio di 1 cm di diametro centrato a 2,5 cm posteriormente e a 1,5 cm verso l'alto (freccie nere) rispetto alla sutura frontozigomatica; 3, scissura laterale (di Silvio): è allineata anteriormente alla porzione anteriore della sutura squamosa in un'area anteriore di circa 3 cm al meato acustico esterno; 5, ramo posteriore dell'arteria meningea media: il suo decorso è parallelo all'arcata zigomatica e si trova a livello del margine sopraorbitario sulla linea mastoidea; 6, asterion: si trova quasi sempre sopra la giunzione dei seni trasverso e sigmoideo, o a volte al sotto di essa (freccia nera); 7, triangolo soprameatale; 8, piano occlusale; 9, area in cui è ubicato (bianco) il foro mandibolare: nella maggior parte dei casi, il foro si trova allo stesso livello o al di sotto del piano occlusale (8), a una distanza media di 2 cm dietro il dente 8; 10, area in cui è ubicato (bianco) il foro mentoniero: il foro si trova comunemente fra le radici dei denti 4 e 5 (intervallo 3-6), solitamente allo stesso livello o al di sotto dell'apice radicolare del dente; X (verde), processo trasverso di C1 (atlante); X (blu), processo trasverso di C2 (asse); 11, area in cui è ubicata (bianco) la biforcazione dell'arteria carotide comune: solitamente sopra il livello della lamina tiroidea; X (rosso), livello più comune della biforcazione carotidea (C3). **B.** Ghiandola parotide e dotto, VII e XI NC, rami cutanei del plesso cervicale e della vena giugulare interna. **Legenda:** 1, linea del porion; 2, linea della sutura zigomatica; 3, area in cui è ubicato il nervo (fronto)temporale; 4, ghiandola parotide; 5, area in cui è ubicato (bianco) il dotto parotideo (linea verde): si trova a 1,5 cm dalla metà centrale di una linea che passa dalla parte inferiore del trago al chelion; 6, linea del trago inferiore-chelion; 7, nervo mandibolare marginale; 8, area da cui emergono i rami cutanei del plesso cervicale (bianco), posteriori al terzo medio del muscolo sternocleidomastoideo; 9, area in cui è ubicato il nervo accessorio, da 3-10 cm al di sotto della punta del processo mastoideo a 1-10 cm sopra l'inserzione del trapezio nella clavicola; 10, osso ioide; 11, cartilagine tiroidea (prominenza laringea); 12, legamento/membrana cricotiroidea; 13, cartilagine cricoide; 14, vena giugulare esterna; X (blu), angolo della mandibola; X (rosso), arteria faciale e margine anteriore del massetere che incrociano il bordo inferiore della mandibola; X (arancione), arteria temporale superficiale. (Da Drake RL, Vogl AW, Mitchell A, et al. [eds], Gray's Atlas of Anatomy, Elsevier, Churchill Livingstone. Copyright 2008.)

re passa inferiormente lungo il bordo posteriore del massetere, che spesso sovrasta la sua superficie laterale, poi al di sopra dell'angolo mandibolare per incontrare il margine anteriore del muscolo sternocleidomastoideo, posteroinferiore di circa 2 cm all'angolo. Il bordo posteriore corrisponde a una curva tracciata dal condilo mandibolare al processo mastoideo. La parte profonda della ghiandola si trova all'interno della parte prestiloidea dello spazio parafaringeo. I tumori che originano in questa regione si presentano con uno spostamento mediale di palato molle e tonsille. Il dotto parotideo origina dal margine anteriore della ghiandola e può essere palpabile sul bordo anteriore del massetere serrato. Esso passa lungo, o al massimo a 1,5 cm, la metà centrale di una linea tracciata dal bordo inferiore del trago verso il chelion (un punto di riferimento bilaterale che si trova sull'angolo più esterno della bocca dove la parte superiore e la parte inferiore delle labbra si incontrano) (Stringer et al. 2012; si veda Fig. 18.8B). Il dotto si dispiega sopra il massetere fino al suo margine anteriore, quindi si piega bruscamente e perfora il muscolo buccinatore

e la mucosa buccale sottostanti di fronte al dente mascellare 7, dove l'orifizio del dotto è visibile e palpabile. La incannulazione del dotto è necessaria per la scialografia, la dilatazione dei dotti e l'asportazione con cestello dei calcoli duttali (sialolitiasi).

Polsi

L'arteria faciale può essere palpata mentre attraversa il margine mandibolare inferiore immediatamente anteriore al massetere e sulla faccia a circa 1 cm lateralmente all'angolo della bocca. L'arteria temporale superficiale è palpabile nel punto immediatamente anteriore al trago del padiglione auricolare. L'arteria si divide nelle branche frontale e parietale circa 2,5 cm al di sopra dell'arcata zigomatica.

Nervo faciale

Il nervo faciale può essere lesionato lungo il suo decorso extratemporale in seguito a un trauma della faccia, a una ferita oppure durante interventi chirurgici: sulla parotide, sulla sottomandibolare, sull'arti-



Fig. 18.9 Aspetto anteriore della faccia. Legenda: 1, area del foro sopraorbitario e del fascio nerveovascolare (bianco) a circa 3 cm dalla linea mediana della faccia; 2, area in cui sono ubicati il foro infraorbitario e il fascio nerveovascolare (bianco), a circa 2,5 cm dalla linea mediana della faccia: sono allineati a un asse verticale che attraversa il dente mascellare 5; 3, asse verticale attraverso il dente mascellare 5; 4, area in cui sono ubicati il foro mentoniero e il fascio nerveovascolare (bianco) a circa 2,5 cm (intervallo, apici dei denti 3-6) dalla linea mediana della faccia. (Da Drake RL, Vogl AW, Mitchell A, et al. [eds], Gray's Atlas of Anatomy, Elsevier, Churchill Livingstone. Copyright 2008.)

colazione temporomandibolare o durante procedure di chirurgia estetica. La conoscenza dell'anatomia topografica e chirurgica è pertanto fondamentale per evitare lesioni del nervo durante gli interventi chirurgici.

Il nervo esce dal cranio presso il foro stilomastoideo e quindi è in una posizione iniziale profonda rispetto al margine posteriore del meato acustico esterno; il tronco nervoso si trova a circa 1 cm inferomedialmente alla punta del trago, e decorre anteriormente a 9 mm dall'apice mastoideo e a 14 mm dal processo trasverso di C1 (Greyling et al. 2007).

Esso si divide solitamente all'interno della ghiandola parotide formando cinque rami principali che si distribuiscono al volto (Fig. 18.10; si veda Fig. 22.17). Gli studi di microdissezione eseguiti durante le autopsie e gli interventi hanno rivelato che il decorso dei suoi rami presenta un'elevata variabilità, quindi le coordinate superficiali sono solo un'approssimazione della loro traiettoria. I rami temporali/frontotemporali emergono dalla superficie posteriore della parotide, attraversano l'arcata zigomatica e si dirigono verso lo pterion e la parte superolaterale del sopracciglio. La maggior parte attraversa l'area fra le due linee: la linea 1 (linea del porion) unisce due punti, ciascuno dei quali è situato a 12 mm dal porion sulla linea sopraorbitomeatale e sulla linea infraorbitomeatale; la linea 2 (linea della sutura zigomatica) è una linea che unisce la sutura zigomaticotemporale e la sutura frontozigomatica (Davies et al. 2012). Questi rami possono essere lesionati durante gli interventi di lifting facciale o di lifting del sopracciglio eseguito con approccio coronale o endoscopico. I rami buccali decorrono sia sopra sia sotto il dotto parotideo. Il nervo mandibolare marginale emerge dalla parotide anteroinferiore e passa anteriormente. Quando è posteriore all'arteria facciale, il nervo è quasi sempre inferiore al bordo inferiore della mandibola a una distanza media di 1,2 cm (range 0,9-1,75 cm) (Batra et al. 2010). I rami che entrano nel collo rientrano nella faccia incrociando il margine infe-

riore della mandibola, decorrendo davanti al margine anteriore del massetere e superficialmente rispetto all'arteria e alla vena faciali. Le incisioni regionali sono quindi praticate almeno 1,5 cm al di sotto del margine mandibolare inferiore per evitare lesioni ai nervi, che provocano una deformazione orientata verso l'alto della bocca sul lato del nervo lesionato; tale deformazione è la conseguenza della paralisi del muscolo depressore dell'angolo della bocca e del muscolo depressore del labbro inferiore (Chowdhry et al. 2010).

Dermatomeri

Le nostre conoscenze sulla posizione dei singoli dermatomeri sono basate sull'evidenza clinica. I dermatomeri della faccia originano principalmente dalle branche cutanee delle tre divisioni principali del nervo trigemino (si veda Fig. 18.10). La cute che riveste la superficie anteriore e laterale del collo, l'angolo della mandibola, il cuoio capelluto e il versante posteriore della pinna è innervata da rami del plesso cervicale (C2-C4) e la cute sulla nuca è innervata dal nervo grande occipitale (C2, ramo primario posteriore) (si vedano Figg. 18.10, 22.15, 35.3 e 35.57).

ANATOMIA DI SUPERFICIE DEL COLLO

Punti di reperi scheletrici e cartilaginei

Il collo si estende dalla linea pericraniocervicale al di sopra del livello della clavicola e delle scapole e dell'apertura superiore del torace (prima costa e manubrio superiore), dove è in continuità con la cavità toracica e l'arto superiore. I processi spinosi della seconda e della settima vertebra cervicale sono i più prominenti e possono essere palpati sulla linea mediana della parte posteriore del collo (i primi mediante palpazione profonda). I rimanenti processi spinosi vertebrali non sono chiaramente identificabili, poiché ricoperti dal legamento nucale sui lati del quale si trovano le masse della muscolatura postvertebrale. Il processo trasverso della prima vertebra cervicale è palpabile nella regione cava posteroinferiore all'apice mastoideo, e la palpazione profonda dell'area a esiguo inferiormente rivela il processo trasverso della seconda vertebra cervicale.

È possibile sentire al tatto il corpo dell'osso ioide sulla linea mediana del collo qualche centimetro sotto e dietro il mento, presso la giunzione fra la pelle della parte anteriore del collo e il pavimento della bocca. I corni grandi possono essere palpati tra due dita e mossi da un lato all'altro. Nell'adulto, il corpo dell'osso ioide si trova a livello della quarta vertebra cervicale (intervallo C3-C5/6) (Mirjalili et al. 2012b); si trova più in alto nei bambini. La prominente laringea della cartilagine tiroidea (pomo di Adamo) è palpabile sulla linea mediana del collo, e le lamine tiroidee sono individuabili passando in senso posterolaterale. Tale prominente è di norma visibile nell'uomo, mentre non lo è nella donna. Il margine superiore curvo della cartilagine tiroidea, l'incisura tiroidea mediana e la depressione della membrana e del legamento tirojoidei ubicata in posizione superiore sono facilmente palpabili. Il margine superiore della cartilagine tiroidea si trova solitamente fra la quarta e la quinta vertebra cervicale (Mirjalili et al. 2012b). L'arco anteriore della cartilagine cricoide, compatto e uniforme, è palpabile al di sotto del margine inferiore della cartilagine tiroidea. Il margine inferiore della cartilagine cricoide si trova allo stesso livello della settima vertebra cervicale (intervallo C5-T1); la parte posteriore della cartilagine cricoide è sovrapposta alla sesta vertebra cervicale (Mirjalili et al. 2012b). La rientranza tra le cartilagini tiroidea e cricoide è rivestita dal legamento cricotiroideo anteriore/mediano, ed è un'utile sede per l'accesso di emergenza alle vie aeree in caso di ostruzioni in corrispondenza o al di sopra delle corde vocali (puntura cricotiroidea o cricotiroidotomia). Nel neonato, le dimensioni della membrana cricotiroidea sono troppo esigue per consentire il passaggio in sicurezza di una via aerea (Navsa et al. 2005). La valutazione dell'anatomia di superficie dell'osso ioide, delle cartilagini tiroidea e cricoide, e della fossa giugulare è indispensabile prima di effettuare una tracheostomia (Ellis et al. 2004).

La clavicola è un osso di forma sigmoidea, ben visibile nei soggetti magri, palpabile in tutti i soggetti, eccetto in quelli affetti da una obesità patologica. I suoi due terzi mediali sono arrotondati e convessi anteriormente mentre il terzo laterale è piatto e concavo anteriormente. L'incisura soprasternale (giugulare) si trova fra le larghe estremità mediali delle clavicole; il margine superiore del manubrio sternale forma

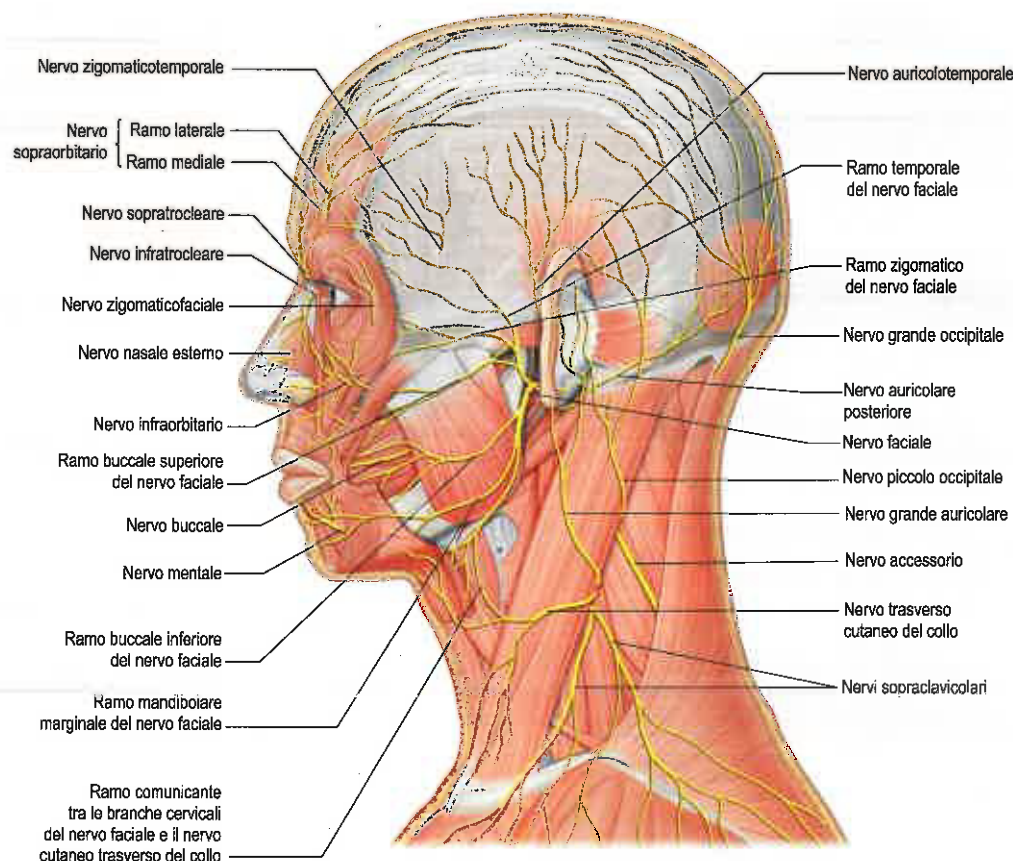


Fig. 18.10 Distribuzione dei rami cutanei del trigemino, del plesso cervicale e dei rami motori del faciale nella testa e nel collo.

il suo margine inferiore. Per la maggior parte della propria lunghezza la clavicola può essere completamente cinta tra due dita, ma medialmente le strutture legamentose che vi si inseriscono rendono la definizione del decorso più difficoltosa. Nel triangolo posteriore del collo si può palpare indistintamente l'estremità posteriore della prima costa.

Tessuti molli e visceri

Triangoli e radice del collo

Il collo viene suddiviso nei triangoli anteriore e posteriore dal muscolo sternocleidomastoideo (Fig. 18.11). Negli studi su cadavere, il triangolo anteriore può essere meglio suddiviso nei triangoli sottomentale, muscolare, carotideo e digastrico; il triangolo posteriore, invece, può essere suddiviso nei triangoli occipitale e sopraclaveare. Al di sopra dell'osso ioide la muscolatura decorre principalmente in senso orizzontale od obliquo, mentre al di sotto in senso verticale. I muscoli che delimitano i confini dei sottotriangoli del collo non sono facilmente palpabili o visibili, sebbene sia possibile individuarli in base ai loro punti di inserzione, ad esempio i due ventri del muscolo digastrico si trovano lungo una linea che va dalla linea mediana del mento all'aspetto laterale del corpo ioideo e proseguono verso la parte mediale del processo mastoideo.

La radice del collo è una zona di transizione compresa tra collo, torace e arti superiori. La comunicazione con il torace tramite l'apertura superiore del torace è segnata anteriormente dal manubrio superiore. La trachea è palpabile sulla linea mediana superiore all'incisura sternale, una regione che può anche contenere la vena brachiocefalica sinistra. Gli apici dei polmoni si trovano in posizione posteriore al terzo mediale della clavicola (Mirjalili et al. 2012a).

Triangolo anteriore

La base del triangolo anteriore è formata dal margine inferiore della mandibola e da una linea che va dal suo angolo al processo mastoideo. I lati sono formati anteriormente dalla linea mediana e lateralmente

dai margini anteriori del muscolo sternocleidomastoideo. Il triangolo si valuta meglio mediante palpazione a due mani, posizionandosi dietro il paziente e usando entrambe le mani per esplorare le strutture ivi contenute. L'ispezione rivela l'inserzione rotondeggiante del capo tendineo sternale del muscolo sternocleidomastoideo, che origina dall'angolo superolaterale del manubrio, e il capo clavicolare, più ampio e più verticale, che origina dalla superficie superiore del terzo mediale della clavicola. La rientranza della fossa sopraclavicolare minore si trova fra i due capi, anteriore alla vena giugulare interna prima che questa si unisca alla vena succlavia posteriore all'articolazione sternoclavicolare; la fossa rappresenta quindi un punto di accesso per la incannulazione venosa centrale.

La trachea e i suoi anelli cartilaginei sono palpabili sulla linea mediana inferiore alla cartilagine cricoide e al di sopra dell'incisura sternale. Essa può subire deviazioni laterali da parte di masse/aumento di volume della tiroide, atelettasia o pneumotorace iperteso. La tiroide è formata da due lobi morbidi e palpabili ubicati su ciascun lato della metà inferiore delle lamine della cartilagine tiroidea e sulla parte superiore della trachea, i loro margini inferiori si estendono verso l'estremità sternale della clavicola su ciascun lato. La deglutizione può agevolare la palpazione della ghiandola. I lobi sono uniti dall'istmo (largo circa 2 cm), che si trova in posizione anteriore rispetto alla seconda e alla terza cartilagine tracheale; quindi, queste cartilagini possono non essere individuabili mediante palpazione.

Tutti i linfonodi della testa e del collo possono essere palpati quando aumentano di volume, fatta eccezione per alcuni linfonodi retroviscerali e per altri linfonodi posti profondamente rispetto alio sternocleidomastoideo. I linfonodi al di sopra dell'osso ioide tendono a essere disposti su un piano orizzontale o al di sotto della linea pericranio-cervicale, e davanti e dietro il padiglione auricolare, mentre i linfonodi cervicali profondi decorrono verticalmente in contiguità con la vena giugulare interna. I linfonodi del gruppo giuglodigastrico sono palpabili nella regione rientrata posteriore all'angolo mandibolare e anteriore allo sternocleidomastoideo. La palpazione mediale e profonda del margine inferiore della mandibola può rivelare linfonodi all'interno

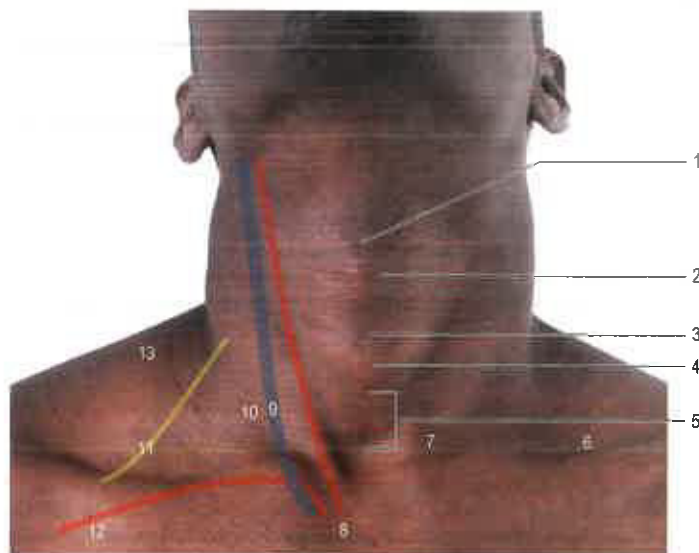


Fig. 18.11 Triangoli anteriore e posteriore del collo. Legenda: 1, incisura tiroidea con legamento tiroideo (regione rientrata) al di sopra; 2, prominente laringea; 3, legamento cricotiroideo mediano; 4, cartilagine cricoidee; 5, istmo della tiroide; 6, fossa sopraclavicolare maggiore (del triangolo posteriore); 7, capo sternale del muscolo sternocleidomastoideo; 8, arteria carotide comune; 9, fossa sopraclavicolare minore che sovrasta la vena giugulare interna; 10, capo clavicolare del muscolo sternocleidomastoideo; 11, decorso del plesso brachiale (tronco superiore); 12, arteria succlavia; 13, trapezio. (Da Drake RL, Vogl AW, Mitchell A, et al. [eds], Gray's Atlas of Anatomy, Elsevier, Churchill Livingstone. Copyright 2008.)

del triangolo sottomentale e del triangolo sottomandibolare. I linfonodi cervicali superficiali sono adiacenti alle vene giugulari esterna e anteriore, le quali fungono da punti di repere per individuarli.

La ghiandola sottomandibolare è palpabile all'interno del triangolo sottomandibolare. Essa si estende per circa 2 cm al di sotto del margine inferiore della parte posteriore del corpo della mandibola e può raggiungere il corno grande dell'osso ioide. Il suo margine posteriore è posto sullo stesso livello dell'angolo della mandibola e il suo margine anteriore si estende in avanti per circa 4 cm.

Triangolo posteriore

I margini del triangolo posteriore sono delimitati dal margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo, dal terzo medio della superficie superiore della clavicola (che forma la base) e dal margine anteriore del trapezio. Il suo apice è il punto in cui lo sternocleidomastoideo e il trapezio si avvicinano in corrispondenza della linea nucale superiore. La porzione inferiore del triangolo posteriore forma la fossa sopraclavicolare maggiore, area molto importante dal punto di vista clinico, sita esattamente superiormente e posteriormente alla clavicola, alle confluenze degli accessi toracico, dell'ascella e del braccio. L'ispezione si svolge al meglio quando il medico, in piedi davanti al paziente, esegue la palpazione di quest'area da dietro. Lo scaleno anteriore e lo scaleno medio sono individuabili alla palpazione come masse compatte alla base del triangolo, dietro la porzione inferiore del muscolo sternocleidomastoideo. Fra questi, è palpabile il solco interscalenico quasi verticale; in corrispondenza o vicino al livello della sesta vertebra cervicale, esso funge da punto di repere per il tronco superiore del plesso brachiale.

Dall'ispezione della fossa sopraclavicolare maggiore si possono apprezzare le pulsazioni patologiche delle grandi vene quando aumenta la pressione venosa centrale. La fossa è anche una tipica sede in cui si apprezzano i linfonodi sopraclavicolari quando sono ingrossati in modo patologico. In particolare, le forme di cancro dei polmoni possono diffondersi ai linfonodi ubicati sul lato sinistro e sul lato destro, mentre le neoplasie del tratto gastrointestinale superiore possono diffondersi ai linfonodi del lato sinistro. Il polso dell'arteria succlavia può essere percepito all'incrocio con la prima costa, dietro l'estremità mediale della clavicola, mentre i tronchi superiore e medio del plesso brachiale si palpano appena al di sopra e posteriormente all'arteria. Nella regione posteriore della fossa si può palpare la sporgenza dell'estremità posteriore

della prima costa. Un punto circa 2,5 cm superiormente alla metà del terzo mediale della clavicola segna il livello del collo della prima costa e allo stesso tempo il repere di superficie dell'apice della cupola pleurica e del polmone, che sono rivestiti dalla membrana soprapleurica (fascia di Sibson). Pertanto ogni trauma penetrante (iatrogeno o di altra natura) in questa regione è associato al rischio di pneumotorace.

Decorso dei vasi

Carotidi

Nel collo la carotide comune, che si continua con la carotide interna, può essere rappresentata da una linea più o meno retta che si dirige dall'articolazione sternoclavicolare a un punto appena posteriore al condilo mandibolare. Il livello presso il quale l'arteria carotide comune si biforca creando l'arteria carotide interna e l'arteria carotide esterna è variabile (Lo et al. 2006). Esso varia dalla prima alla quinta vertebra cervicale (Furukawa et al. 2012), e si trova il più delle volte a livello della terza vertebra cervicale (Furukawa et al. 2012, Mirjalili et al. 2012b). Le biforcazioni si trovano quasi sempre al di sopra del margine superiore della lamina della cartilagine tiroidea a una distanza media di 1,6 cm (Mirjalili et al. 2012b). Quasi la metà è localizzata presso il margine superiore della cartilagine tiroidea, e meno frequentemente davanti all'osso ioide o fra la cartilagine tiroidea e l'osso ioide (Al-Rafiah et al. 2011). L'arteria carotide comune può essere compressa contro la prominente del processo trasverso della sesta vertebra cervicale (*tubercolo carotideo*, o di Chassaignac), che è laterale rispetto alla cartilagine cricoidee. Al di sopra di questo livello l'arteria diventa superficiale e il suo polso può essere facilmente percepito sotto il margine anteriore dello sternocleidomastoideo.

Arteria succlavia

L'arteria succlavia entra nella base del collo dietro l'articolazione sternoclavicolare. Attraversa la porzione inferiore del solco interscalenico palpabile e curva verso l'alto per raggiungere un punto posto circa 2 cm superiormente alla clavicola sotto il margine posteriore dello sternocleidomastoideo, prima di attraversare la superficie superiore della prima costa lungo la porzione intermedia della clavicola. Il polso succlavio può essere rilevato dietro la clavicola a livello del margine laterale dello sternocleidomastoideo, dove l'arteria incrocia la prima costa.

Vena succlavia

La vena succlavia è anteriore all'arteria succlavia e segue un decorso simile che supera la prima costa ed entra nella radice del collo. Si unisce alla vena giugulare interna per formare la vena brachiocefalica posteriore all'articolazione sternoclavicolare (Mirjalili et al. 2012a) e si trova in prossimità della clavicola presso la giunzione del terzo medio e del terzo mediale, a circa 7 cm dalla linea mediana (Hale et al. 2010). L'incannulazione della vena succlavia è descritta nel Capitolo 21.

Vena giugulare anteriore

La vena giugulare anteriore decorre verso il basso da sotto il mento a circa un dito dalla linea mediana. Curva lateralmente a circa 2,5 cm dal capo sternale della clavicola e passa al di sotto dello sternocleidomastoideo per drenare nella vena giugulare esterna. Le vene di ogni lato si anastomizzano per formare l'arco venoso giugulare esattamente sotto il manubrio sternale. Il chirurgo che pratica una tracheostomia di urgenza se scivola lateralmente può incontrare la vena giugulare anteriore.

Vena giugulare esterna

La vena giugulare esterna decorre superficialmente allo sternocleidomastoideo e può essere rappresentata da una linea che inizia poco sotto e dietro l'angolo della mandibola, e decorre verso un punto vicino all'estensione laterale della giunzione dello sternocleidomastoideo con la clavicola. Drena nella vena succlavia dopo essere penetrata attraverso lo strato di rivestimento della fascia cervicale profonda e proprio a questo livello può andare incontro a ingiunocchiamento. Quando la porzione prossimale della vena viene danneggiata, il vaso può essere mantenuto beante dalla fascia circostante e l'aria può essere risucchiata all'interno formando un embolo gassoso. La vena giugulare esterna diventa evidente se la pressione venosa centrale aumenta, come ad esempio nella manovra di Valsalva (espirazione forzata a glottide chiusa), effettuando una digitopressione in sede sopraclavicolare o se il vaso è piegato.

Vena giugulare interna

La vena giugulare interna decorre nella guaina carotidea, lateralmente o anterolateralmente alle arterie carotidi pulsanti. Presenta poi reperi superficiali simili a quelli descritti per le arterie carotide comune e interna, ed è rappresentata da un'ampia banda che decorre dal lobo dell'orecchio all'articolazione sternoclavicolare, dove incontra la vena succlavia (Mirjalili et al. 2012a). Il bulbo inferiore della vena giugulare interna giace nella fossa sopraclaveare minore (la depressione tra il capo sternale e quello clavicolare dello sternocleidomastoideo) dove può offrire un punto di accesso per il cateterismo venoso centrale. Nei bambini di età inferiore a 5 anni, la vena si trova a meno di 1 cm di profondità sotto la pelle (Roth et al. 2008). Il polso venoso giugulare riflette la pressione venosa centrale ed è un indice della gittata cardiaca. Le pulsazioni delle grandi vene possono essere apprezzate in questa regione se aumenta la pressione venosa centrale, ad esempio nello scompenso cardiaco destro. L'incannulazione della vena giugulare interna è descritta nel Capitolo 21.

Decorso dei nervi

Nervo accessorio

Il nervo accessorio può avere un decorso rettilineo o tortuoso; le descrizioni variano (Symes ed Ellis 2005, Mirjalili et al. 2012c). Il decorso corrisponde tradizionalmente a una linea che attraversa la base del triangolo posteriore, dalla giunzione del terzo medio al terzo superiore del margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo (punto di Erb; si veda Fig. 18.11) sino ad arrivare alla giunzione del terzo medio al terzo inferiore del margine anteriore del trapezio. Tuttavia, gli studi morfometrici hanno dimostrato che la sua posizione presenta una variabilità considerevole. Il nervo emerge dal margine posteriore dello sternocleidomastoideo circa 6,5 cm sotto la punta del processo mastoideo, e penetra nel margine anteriore del trapezio circa 4,5 cm sopra l'inserzione clavicolare del trapezio (Symes ed Ellis 2005; Mirjalili et al. 2012c) (si vedano Figg. 18.8B e 18.10). Di norma, i nervi accessori si dividono in 2-4 rami prima del trapezio (Mirjalili et al. 2012c).

Plesso cervicale

I rami cutanei del plesso cervicale emergono da dietro il margine posteriore del terzo medio del muscolo sternocleidomastoideo, solitamente al di sotto del nervo accessorio (si vedano Figg. 18.8B e 18.10). Durante gli interventi di lifting facciale è possibile danneggiare il nervo grande auricolare. Passa superiormente sopra il muscolo sternocleidomastoideo verso il lobulo e l'angolo della mandibola; può trovarsi sopra il terzo medio del muscolo sternocleidomastoideo, circa 6,5 cm sotto il margine inferiore del meato acustico esterno, con la vena giugulare esterna a 0,5 cm anteriormente a questa posizione (McKinney e Katrana 1980).

Plesso brachiale

Le radici e i tronchi del plesso brachiale possono essere rappresentati da una linea passante attraverso il punto di mezzo del margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo e il punto di mezzo della clavicola. Nei soggetti magri, i muscoli scaleni sono visibili quando la testa viene flessa lateralmente verso il lato controlaterale; le radici/tronco superiore sono palpabili nel solco interscalenico quasi verticale, che si trova in posizione posteriore rispetto allo scaleno anteriore. I tronchi decorrono nel triangolo posteriore del collo e le ramificazioni si trovano dietro la clavicola, accanto al margine laterale della prima costa. Le corde entrano nel cavo ascellare sopra il primo tratto dell'arteria ascellare, la avvolgono nella sua seconda parte e danno origine ai vari rami intorno alla sua terza parte.

Gangli simpatici cervicali

Il ganglio cervicale superiore decorre appena anteriormente al processo trasverso (palpabile) della seconda vertebra cervicale, mentre il ganglio cervicale medio, quando presente, si trova giusto di fronte al processo trasverso della sesta vertebra cervicale, il cui tubercolo è palpabile dalla parte anteriore del collo, lateralmente alla cartilagine cricoide. Il ganglio cervicale inferiore può essere fuso con il primo ganglio toracico cervicale, formando il ganglio stellato o cervicotoracico. L'anestesia del ganglio stellato è spesso praticata per effettuare il blocco dell'innervazione simpatica della testa, del collo o del braccio (Ellis et al. 2004).

Bibliografia

- Behnia H, Kheradvar A, Shahrokhi M 2000 An anatomic study of the lingual nerve in the third molar region. *J Oral Maxillofac Surg* 58:649-51.
The intimate relationship of the lingual nerve to the lower third molar region is a significant factor in the morbidity associated with third molar extractions. This extensive cadaver study reported that in 14% of patients the lingual nerve was located above the lingual crest and that in 22% the nerve was in direct contact with the lingual plate of the alveolar process.
- Day JD, Tschabitscher M 1998 Anatomic position of the asterion. *Neurosurgery* 42:198-9.
The asterion has been used as a landmark in lateral approaches to the posterior fossa. It is not strictly reliable in terms of locating the underlying posterior fossa dura but it does lie directly over the transverse-sigmoid sinus complex. Caution must therefore be taken when placing burr-holes to avoid damage to the venous sinuses with potentially very serious consequences.
- Hale SJ, Mirjalili SA, Stringer MD 2010 Inconsistencies in surface anatomy: the need for an evidence-based reappraisal. *Clin Anat* 23:922-30.
An argument that an evidence-based framework is essential if surface anatomy is to be accurate and clinically relevant.

Cranio

Il cranio forma lo scheletro osseo del capo. Contiene il cervello, gli organi della sensibilità speciale e i segmenti craniali degli apparati respiratorio e digerente, e dà inserzione a molti muscoli del capo e del collo. I movimenti sono limitati e avvengono solo a carico dell'articolazione temporomandibolare, in relazione alla mandibola, e dell'articolazione occipitoatlantoidea per il movimento della testa in relazione al collo.

La testa è composta da cranio, scheletro facciale e mandibola. Il cranio può essere a sua volta suddiviso in teca (o volta) cranica e base cranica. All'interno della cavità cranica sono contenuti il cervello, i nervi cranici, le meningi, i vasi sanguigni e il liquor cefalorachidiano. Internamente, la base cranica può essere suddivisa in tre regioni corrispondenti al pavimento delle fosse craniche anteriore, media e posteriore. Secondo un'ulteriore suddivisione, si effettua una distinzione tra neurocranio (teca e base cranica) e splanocranio (scheletro facciale); quest'ultimo è sospeso alla parte anteriore del neurocranio e alloggia gli organi della vista, dell'olfatto e del gusto, nonché le aperture degli apparati respiratorio e digerente verso l'esterno, rispettivamente naso e bocca. Nel linguaggio clinico i termini basicranio e base cranica vengono spesso utilizzati come sinonimi. Di fatto, l'ispezione della faccia inferiore del cranio conferma una corrispondenza tra basicranio medio e posteriore e base cranica media e posteriore. I termini basicranio anteriore e base cranica anteriore non devono invece essere utilizzati in modo interscambiabile in quanto la base cranica anteriore comprende la faccia inferiore dello scheletro facciale, mentre la superficie interna del basicranio costituisce il pavimento della fossa cranica anteriore e può essere ulteriormente suddivisa in una porzione mediana (centrale) e due porzioni laterali. Dal punto di vista dello sviluppo, le ossa del cranio formatesi per un processo di ossificazione encondrale costituiscono il condrocranio; le restanti ossa si formano invece per ossificazione intramembranosa.

Il cranio è la struttura ossea più complessa del corpo umano: nel giovane adulto, infatti, è composto da 28 ossa distinte, molte delle quali sono pari; alcune, poste sul piano mediano, sono invece impari, ma simmetriche. La maggior parte delle ossa della volta cranica è piatta e composta da due tavolati o piatti di osso compatto che racchiudono uno strato sottile di osso trabecolare di densità relativa (osso diploico). Il midollo racchiuso all'interno delle ossa craniche è sede di emopoiesi, almeno nel soggetto giovane. Queste ossa si formano attraverso un processo di ossificazione intramembranosa di uno strato di tessuto connettivo riccamente vascolarizzato e sono spesso indicate come "ossa dermali" in riferimento alla loro presunta origine filogenetica. Il tavolato interno è più sottile e fragile, mentre l'esterno è più spesso e più resistente: tale aspetto va preso in considerazione nel corso dell'esame di fratture del cranio causate da un trauma da corpo contundente o tagliente. Questo tipo di osso è inoltre particolarmente utile per gli innesti ossei nel giovane, in cui i due tavolati possono essere separati per ottenere un innesto autologo. Le ossa del cranio hanno uno spessore variabile in base alla regione: le ossa dello splanocranio sono piuttosto fragili e, di conseguenza, particolarmente soggette a fratture.

La maggior parte delle ossa craniche è connessa mediante articolazioni fibrose denominate suture, che durante lo sviluppo facilitano più la crescita che il movimento del cranio. Poiché i tre aspetti principali assunti dalle suture rispecchiano l'entità delle forze esercitate su di esse, i margini di ossa adiacenti a livello di una sutura possono essere lisci e fondersi in maniera regolare, creando una sutura semplice (ad esempio, la sutura palatina mediana); smussati, in modo che il margine di un osso si sovrapponga all'altro (ad esempio, la sutura parietotemporale); o con molte digitazioni che connettono i due segmenti giustapposti, creando un aspetto dentato (ad esempio, la sutura lambdoidea). La complessità delle suture dentate aumenta procedendo dall'interno verso la superficie. La fusione per ossificazione in corrispondenza delle suture (sinostosi) può avere inizio precocemente nel corso della terza decade, ma la variabilità soggettiva del fenomeno scoraggia l'utilizzo di questa valutazione nella definizione accurata

dell'età attraverso l'esame del cranio. Il processo di fusione ha inizio al livello della superficie interna del cranio e procede verso l'esterno; le suture coronale e sagittale sono spesso le prime a essere interessate. Entro la mezza età, molte delle suture più ampie presentano segni di sinostosi, sebbene ce ne siano alcune che solo raramente vanno incontro a fusione, ad esempio la zigomaticofaciale. La fusione prematura delle suture durante la fase precoce di crescita del cranio può dar luogo ad anomalie di vario genere.

Le ossa che formano la base cranica si sviluppano principalmente attraverso un modello di ossificazione encondrale e giocano un ruolo importante nella crescita generale della faccia e del neurocranio. Le articolazioni tra le ossa della base cranica sono principalmente cartilaginee. Una delle più importanti sincondrosi è la sfeno-occipitale tra il corpo dello sfenoide anteriormente e la parte basilare dell'osso occipitale posteriormente; la fusione si completa fra i 13 e i 18 anni di età.

Vi sono solo due diartrosi associate allo scheletro cranico esterno: l'articolazione temporomandibolare e quella occipitoatlantoidea (tra i condili dell'occipitale e le faccette articolari superiori dell'atlante). Il movimento a livello di queste articolazioni non agevola la rotazione ma partecipa alla flessione e all'estensione sul piano anteroposteriore e alla flessione bilaterale sul piano trasversale.

Molte importanti strutture nervose e vascolari entrano ed escono dal cranio passando attraverso i *foramina* (forami). Il cranio è una delle sedi più spesso interessate da fratture traumatiche; ciò significa che tali strutture sono a rischio di lesione in seguito a un trauma. Oltre ai forami principali, dei forami irregolari accessori permettono alle vene che decorrono sulla faccia e sul cuoio capelluto di comunicare con i rami profondi intracranici; la diffusione di processi infettivi attraverso queste vie può portare a gravi conseguenze cliniche.

Nella descrizione del cranio che segue saranno considerate solo le proiezioni generali tradizionali. Sarà possibile consultare una descrizione più dettagliata delle singole ossa nel testo esplicativo dedicato (Berkovitz e Moxham 1994).

VEDUTA FRONTALE (ANTERIORE)

Visto dal davanti il cranio è in genere di forma ovoidale ed è più largo superiormente che in basso (Fig. 19.1). La parte superiore è formata dall'osso frontale che corrisponde alla fronte al di sopra delle orbite. Al di sopra e medialmente rispetto a ogni singola orbita si trovano le arcate sopracciliari (più pronunciate nel maschio) tra le quali si può riscontrare il rilievo mediano della glabella. La glabella può mostrare i resti della sutura metopica o interfrontale, che di solito si chiude nel primo anno dopo la nascita (Weinzweig et al. 2003), ma persiste in una piccola percentuale di adulti appartenenti a diversi gruppi etnici. L'osso frontale si articola con le due ossa del naso attraverso le suture frontonassali, caratterizzate da una depressione posta alla radice del naso; il punto a livello del quale le suture frontonassale e internasale si incontrano è un punto antropometrico indicato con il termine di nasion.

La parte superiore della faccia è occupata dalle orbite e dalla sella del naso. Le aperture orbitarie sono pressoché quadrangolari (Cap. 33). Il margine superiore, sopraorbitario, è interamente formato dall'osso frontale, alla giunzione dei suoi due terzi laterali smussi con il terzo mediale arrotondato è interrotto dal foro sopraorbitario, che dà passaggio ai vasi e al nervo sopraorbitario. Il margine laterale dell'orbita è formato per gran parte dal processo frontale dell'osso zigomatico ed è completato in alto dal processo zigomatico dell'osso frontale; la sutura interposta tra queste due strutture (frontozigomatica) si trova in una depressione palpabile. Il margine inferiore, detto infraorbitario, è formato dall'osso zigomatico lateralmente e dal mascellare medialmente. Sia il margine laterale sia quello infraorbitario sono smussi e palpabili. Il margine mediale dell'orbita è formato superiormente dall'osso frontale e inferiormente dalla cresta lacrimale anteriore del processo frontale della mascella.

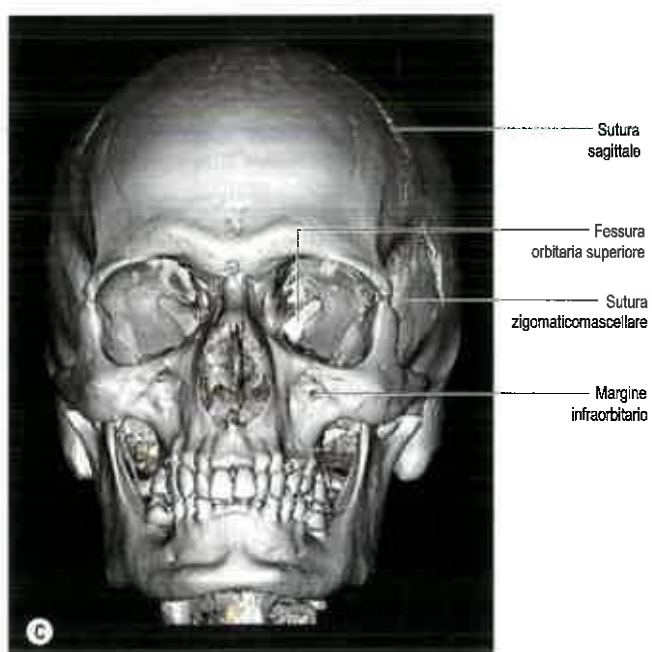
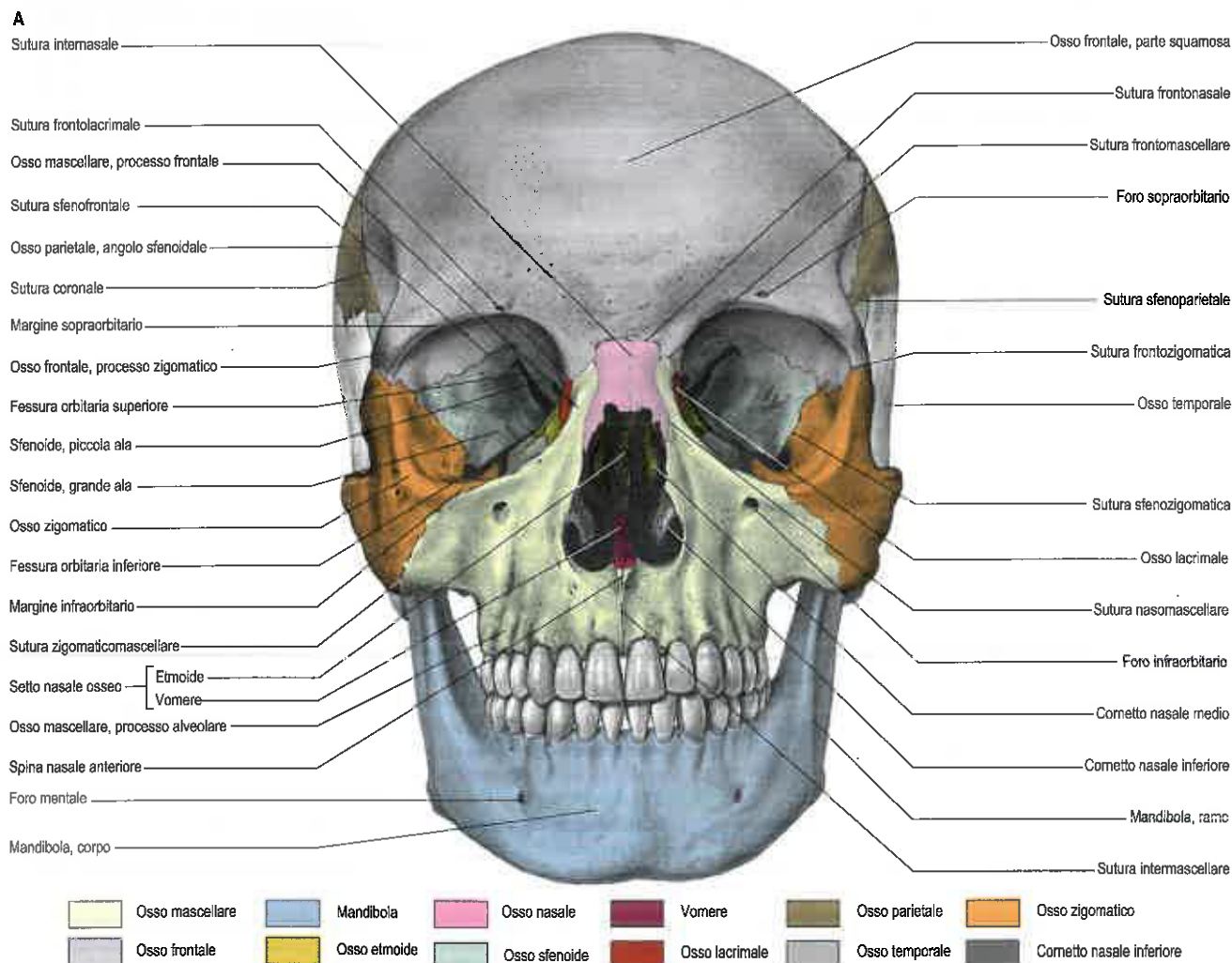


Fig. 19.1 A. Ossa del cranio adulto, veduta frontale. B. Veduta anteroposteriore del cranio e della colonna cervicale superiore, giovane adulto. Legenda: 1, sutura sagittale; 2, seno frontale; 3, *crista galli*; 4, cellule mastoidee; 5, setto nasale; 6, cornetto inferiore; 7, dente dell'epistrotrofo. C. Ricostruzione volume rendering di una scansione TC del cranio in proiezione anteroposteriore. (A. Per gentile concessione di Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013.)

La parte centrale della faccia è occupata principalmente dalle due ossa mascellari, separate dall'apertura piriforme della cavità nasale. Le due ossa mascellari concorrono alla formazione dell'arcata dentaria superiore, del pavimento e della parete mediale della cavità orbitaria, della parete laterale della cavità nasale, del pavimento dell'apertura nasale e dello zigomo. La spina nasale anteriore segna il limite superiore della sutura intermascellare lungo il margine inferiore dell'apertura piriforme ed è palpabile a livello del setto nasale. Il foro infraorbitario, che dà passaggio ai vasi e ai nervi infraorbitari, si trova approssimativamente un centimetro sotto il punto di mezzo del margine infraorbitario. I processi alveolari delle ossa mascellari alloggiavano gli elementi dentari superiori.

Il corto e tozzo processo zigomatico della mascella ha una superficie superiore obliqua che si articola con l'osso zigomatico a livello della sutura zigomaticomascellare. Il processo frontale della mascella risale posterolateralmente all'osso nasale per articolarsi medialmente con quest'ultimo, superiormente con l'osso frontale e lateralmente con l'osso lacrimale.

L'apertura nasale anteriore, più ampia inferiormente, piriforme, è delimitata dalle ossa nasali e mascellari. Il margine superiore dell'apertura è formato dalle ossa nasali, mentre i restanti margini sono formati dalle ossa mascellari. Nel vivente, diverse cartilagini (del setto, laterali, alari maggiore e minore) contribuiscono a delineare le due aperture nasali. Nelle ricostruzioni facciali forensi è possibile ipotizzare, con una certa accuratezza, la forma del naso cartilagineo in base alla forma delle ossa nasali (Wilkinson e Rynn 2012).

La parte inferiore della faccia, al di sotto del naso, è formata dall'arcata alveolare mascellare e dalla dentatura superiore, dal corpo della mandibola, dal suo processo alveolare e dalla dentatura inferiore. A livello della linea mediana la protuberanza mentale produce la caratteristica prominenza del mento. Il foro mentale che dà passaggio al nervo mentale e ai vasi annessi, si trova sullo stesso piano verticale dei fori sopraorbitario e infraorbitario.

Le radiografie in anteroposteriore del cranio mostrano chiaramente la posizione centrale dei seni pneumatici paranasali nell'osso frontale, nella mascella e nell'etmoide. Queste possono essere particolarmente utili per identificare i cadaveri attraverso il confronto delle immagini acquisite in vita e dopo la morte.

VEDUTA POSTERIORE

Le ossa parietale, temporale e occipitale compongono la parte posteriore del cranio (Fig. 19.2). La regione superolaterale è occupata dalle ossa parietali, le porzioni mastoidee delle ossa temporali si collocano inferolateralmente e la porzione centrale è occupata dall'osso occipitale, ciò spiega perché questa veduta sia spesso indicata come veduta occipitale. Le ossa parietali si articolano con l'osso occipitale a livello della sutura lambdoidea e quest'ultima si continua inferiormente nelle suture occipitomastoidea e parietomastoidea, rispettivamente dietro e superiormente rispetto al processo mastoideo. Il lambda è il punto antropometrico in corrispondenza del quale l'osso occipitale incontra le due ossa parietali. Le ossa suturali wormiane, accessorie, sono isolotti ossei riscontrabili lungo una sutura. Possono originare da centri di ossificazione distinti e non sembrano avere alcuna rilevanza clinica, essendo correlate più a fattori genetici che a processi patologici; si ritiene che la loro formazione iniziale sia riconducibile a un certo grado di tensione durale e a una maggiore ampiezza delle suture (Bellary et al. 2013). Non è affatto raro riscontrare un ampio osso centrale interparietale, denominato osso degli Incas (si veda Fig. 19.2).

La protuberanza occipitale esterna è una prominenza mediana dell'osso occipitale che, nel maschio, può svilupparsi considerevolmente e divenire palpabile. La posizione della protuberanza occipitale coincide con l'inion. Le linee nicali superiori si estendono lateralmente alla protuberanza e rappresentano il confine tra il cuoio capelluto e il collo. Le linee nicali inferiori decorrono parallelamente e in basso rispetto alle superiori; un gruppo di linee nicali supreme si può talvolta riscontrare al di sopra delle linee nicali superiori. La protuberanza occipitale esterna, le linee nicali e la superficie esterna irregolare dell'osso occipitale compresa tra le linee nicali sono tutte sedi di inserzione per i muscoli del collo.

VEDUTA SUPERIORE

Visto dall'alto, il contorno della teca cranica è assai irregolare, pur assumendo in genere forma ellissoide o, meglio, di un ovale modificato, con il diametro maggiore in corrispondenza del polo occipitale (Fig. 19.3). Quattro ossa compongono questa superficie e si articolano attraverso tre

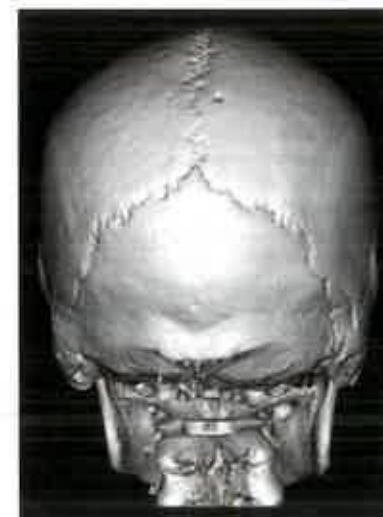
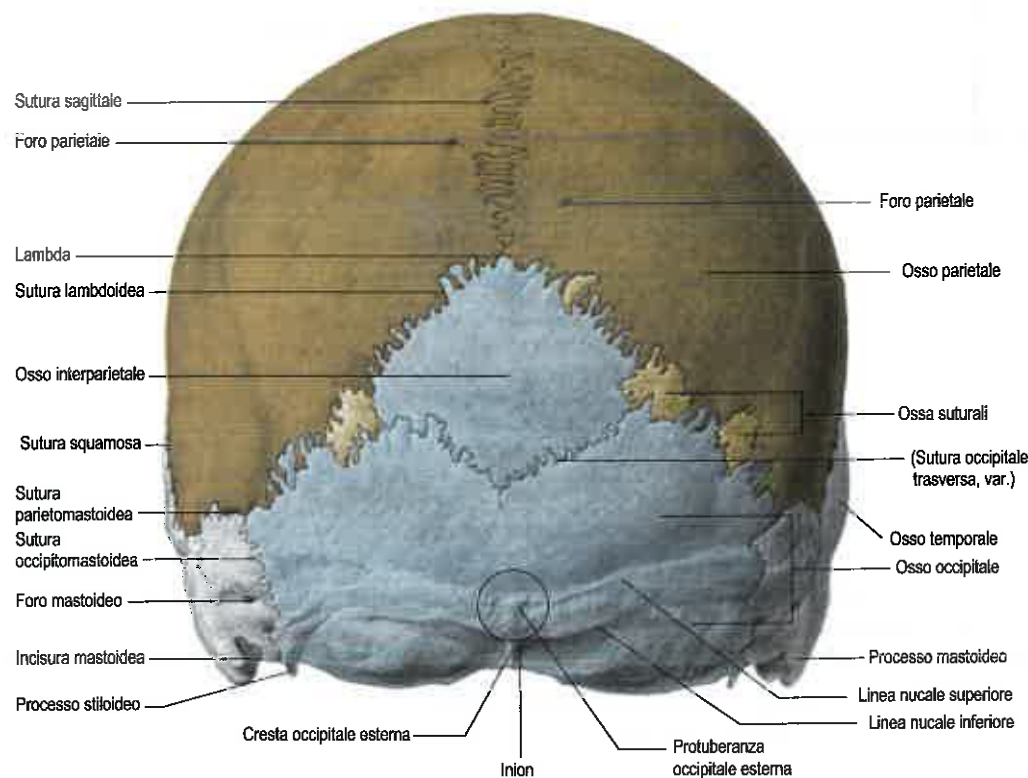


Fig. 19.2 Ossa del cranio adulto, veduta posteriore. (Per gentile concessione di Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013.)

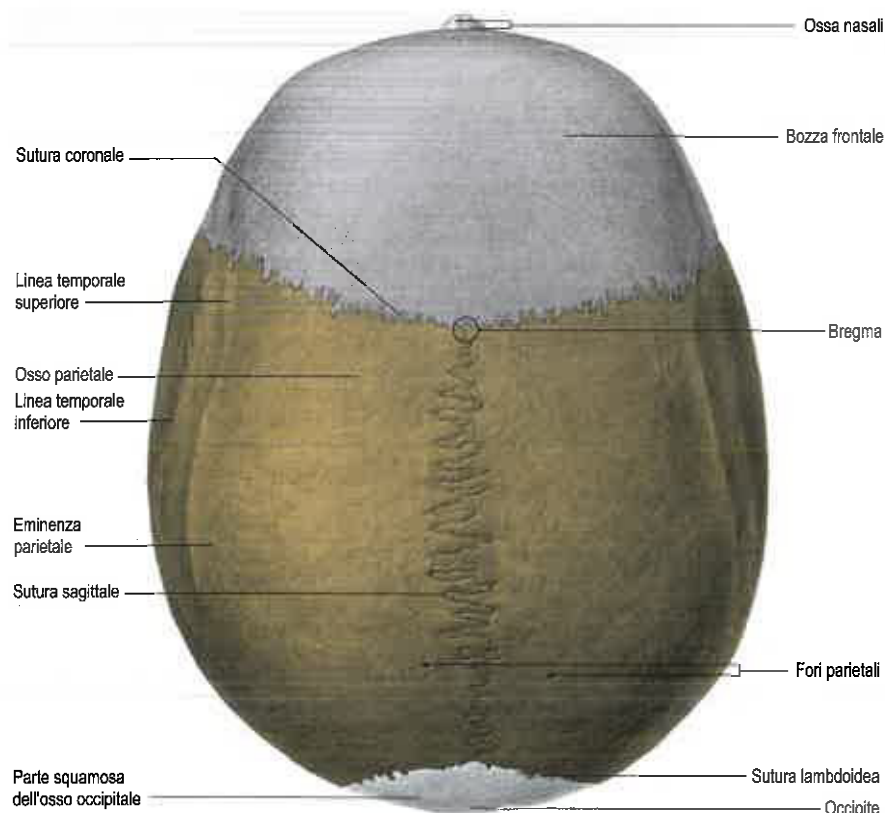


Fig. 19.3 Ossa del cranio adulto, veduta superiore. (Per gentile concessione di Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013.)

suture ben definite. La parte squamosa dell'osso frontale è anteriore, la parte squamosa dell'osso occipitale è posteriore e le due ossa parietali si fondono lungo la linea mediana separando così le ossa frontale e occipitale. La massima convessità parietale su ogni lato è palpabile a livello dell'eminanza o tuberosità parietale; è più evidente nella femmina in cui si conserva un aspetto simile a quello tipico del bambino. Le linee temporali superiore e inferiore decorrono accanto all'eminanza parietale, ma sono meglio apprezzabili sulla faccia laterale.

La sutura coronale costituisce l'articolazione tra il margine posteriore dell'osso frontale e i margini anteriori delle due ossa parietali. Discende lungo la teca cranica e si proietta inferiormente sino a incontrare la giunzione tra la grande ala dello sfenoide e la squama temporale in corrispondenza dello pterion. La sutura sagittale decorre lungo la linea mediana tra le due ossa parietali estendendosi dal bregma anteriormente al lambda posteriormente. La sutura lambdoidea costituisce l'articolazione tra i margini posteriori delle ossa parietali di destra e di sinistra e l'osso occipitale.

Il bregma corrisponde alla fontanella anteriore nel bambino piccolo. Questo spazio a forma di diamante, occupato da una membrana posta tra le due ossa frontali e le due ossa parietali, permette lo sviluppo del cranio fetale e persiste approssimativamente fino al diciottesimo mese di vita. Il lambda si trova alla convergenza delle suture sagittale e lambdoidea, in corrispondenza della fontanella posteriore che persiste per i primi due o tre mesi dopo la nascita.

Si può riscontrare un foro parietale in una o entrambe le ossa parietali in prossimità della sutura sagittale, 3,5 cm anteriormente al lambda. Questo dà passaggio a una piccola vena emissaria che origina dal seno sagittale superiore. Il vertex è il punto più alto del cranio e si trova usualmente a livello del terzo medio della sutura sagittale.

VEDUTA LATERALE

Il cranio, visto di lato, può essere suddiviso in tre zone: la faccia anteriormente, la regione temporale in posizione intermedia e la regione occipitale posteriormente (Fig. 19.4). La faccia è stata presa in considerazione nel paragrafo dedicato alla veduta anteriore del cranio.

La regione temporale può essere suddivisa nella fossa temporale superiore e in quella infratemporale inferiore, separate dall'arcata zigomatica. La fossa temporale superiore è delimitata inferiormente dall'ar-

cata zigomatica, superiormente e posteriormente dalle linee temporali e anteriormente dal processo frontale dell'osso zigomatico e si continua inferiormente con la fossa infratemporale profondamente all'arcata zigomatica. Le linee temporali spesso si presentano anteriormente come sporgenze distinte, ma diventano molto meno prominenti quando curvano posteriormente in corrispondenza dell'osso parietale. La linea temporale inferiore diventa più prominente quando curva verso il basso verso la parte posteriore della squama del temporale, formando la cresta sopramastoidea alla base del processo mastoideo. Sulla linea temporale superiore si inserisce la fascia temporale, mentre sulla linea temporale inferiore si inserisce il muscolo temporale.

Il pavimento della fossa temporale è formato dalle ossa frontale e parietale superiormente, nonché dalla grande ala dello sfenoide e dalla parte squamosa del temporale inferiormente. Tutte e quattro le ossa di ogni lato convergono in una sutura all'incirca a forma di H che prende il nome di pterion. Questo è un repere antropometrico importante perché, normalmente, si trova al di sopra della branca anteriore dell'arteria meningea media e si trova in corrispondenza della scissura laterale dell'emisfero cerebrale (Ma et al. 2012). Lo pterion corrisponde alla fontanella sfenoidale anterolaterale del cranio neonatale, che si chiude entro il terzo mese dalla nascita.

La sutura verticale tra lo sfenoide e l'osso temporale detta sutura sfeno-squamosa è formata dall'articolazione tra il margine posteriore della grande ala dello sfenoide e il margine anteriore della squama del temporale.

La superficie laterale del ramo della mandibola sarà descritta brevemente in questo paragrafo perché si trova nella regione mediana di questa veduta del cranio. Il ramo è una lamina ossea che si proietta verso l'alto a partire dal corpo della mandibola e la sua superficie laterale dà inserzione al muscolo massetere. Il ramo presenta superiormente due processi prominenti, il coronoideo in avanti e il condiloideo indietro, separati dall'incisura mandibolare. Il processo coronoideo è il sito di inserzione del muscolo temporale; il processo condiloideo, invece, si articola con la fossa mandibolare del temporale a livello dell'articolazione temporomandibolare. I margini inferiore e posteriore della mandibola convergono a livello dell'angolo della mandibola. Questo è in genere più ampio nel maschio perché il muscolo pterigoideo mediale ha un più consistente attacco muscolare sulla sua superficie interna.

L'arcata zigomatica sporge maggiormente rispetto al resto del cranio e le fosse temporale e infratemporale comunicano attraverso lo spazio delimitato dall'arco stesso. Nel vivente questo spazio è completamente

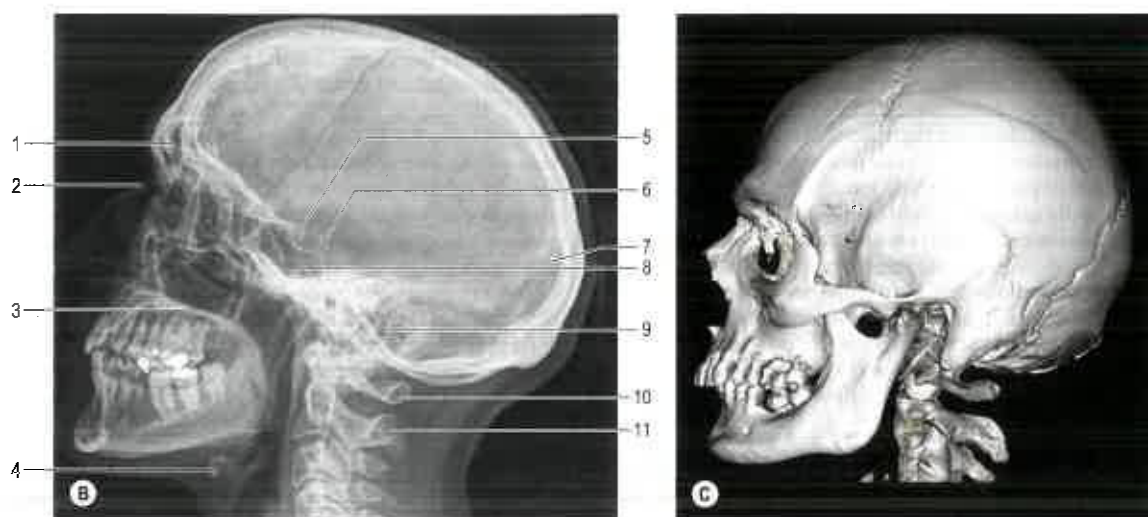
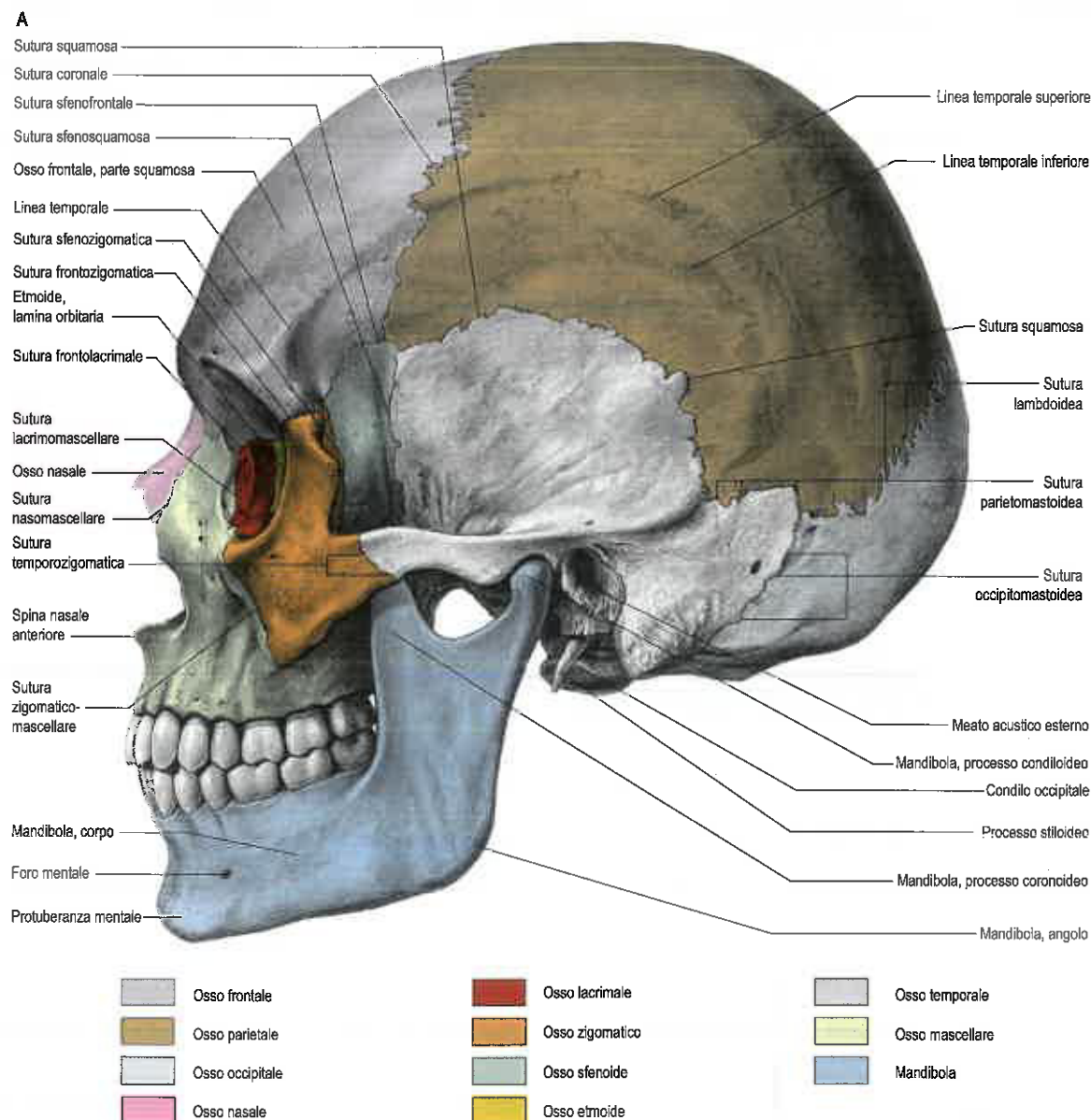


Fig. 19.4 A. Ossa del cranio adulto, veduta laterale. **B.** Cefalometria vera laterale del cranio e del rachide cervicale, giovane adulto. Legenda: 1, seno frontale; 2, osso nasale; 3, palato duro; 4, osso ioide; 5, processo clinoidico anteriore; 6, processo clinoidico posteriore; 7, sutura lambdoidea; 8, seno sfenoidale; 9, cellule mastoidee; 10, tubercolo posteriore dell'atlante; 11, processo spinoso dell'epistropheo. **C.** Ricostruzione volume rendering di una scansione TC del cranio in proiezione laterale. (A. Per gentile concessione di Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013.)

riempito dal muscolo temporale. L'osso zigomatico è il principale osso della regione della guancia insieme ai processi zigomatici del mascellare e dell'osso temporale. Il termine "arcata zigomatica" è in genere riservato al processo zigomatico del mascellare e al processo zigomatico dell'osso temporale che si articolano a livello dell'articolazione zigomaticotemporale. La sutura tra il processo frontale dell'osso zigomatico e il processo zigomatico dell'osso frontale prende il nome di sutura frontozigomatica. Quella tra il margine mascellare dell'osso zigomatico e il processo zigomatico dell'osso mascellare prende il nome di sutura zigomaticomascellare e, quella tra lo sfenoide e l'osso zigomatico, di sutura sfenozigomatica. Laddove il processo zigomatico del temporale decorre posteriormente, si allarga a formare il tubercolo articolare della fossa mandibolare anteriormente.

L'osso temporale è una struttura prominente posta sulla faccia laterale del cranio. La sua porzione squamosa forma il pavimento della fossa temporale superiore e il suo processo zigomatico contribuisce a formare la guancia. Altre strutture apprezzabili nella faccia laterale del cranio sono la fossa mandibolare (glenoidea) e la sua eminenza articolare (tubercolo), la lamina timpanica, il meato acustico esterno, e i processi mastoideo e stiloideo. La fossa mandibolare è limitata anteriormente dall'eminenza articolare e posteriormente dalla lamina timpanica. L'eminenza articolare costituisce una superficie sulla quale il condilo mandibolare scivola durante i movimenti mandibolari. La lamina timpanica dell'osso temporale costituisce la maggior parte del contorno del meato acustico esterno, mentre la parte squamosa forma la regione posterosuperiore. Il margine esterno è ruvido perché dà attacco alla porzione cartilaginea del meato. Una piccola depressione, il triangolo soprameale, si trova sopra e posteriormente al meato ed è in relazione con la parete laterale dell'antro mastoideo. Il processo mastoideo è una proiezione verso il basso dell'osso temporale; è situato posteroinferiormente al meato acustico esterno ed è la sede di inserzione del muscolo sternocleidomastoideo. È in contatto posteriormente con l'angolo posteroinferiore dell'osso parietale a livello della sutura parietomastoidea e con la parte squamosa dell'osso occipitale a livello della sutura occipitomastoidea. Queste due suture si incontrano all'estremo laterale della sutura lambdoidea all'asterion, che coincide con la sede della fontanella posterolaterale del cranio nel neonato, la cui chiusura avviene nel 2° anno di vita. In prossimità o all'interno della sutura occipitomastoidea si può riscontrare un foro mastoideo che dà passaggio a un vaso venoso emissario del seno sigmoideo. Nella sutura parietomastoidea si possono riscontrare ossa suturali. Il processo stiloideo si trova anteriormente e medialmente al processo mastoideo e dà attacco a diversi muscoli e legamenti. Alla base è in parte rivestito dalla lamina timpanica e discende in direzione antero-mediale con l'apice che raggiunge un punto posto medialmente rispetto al margine posteriore del ramo della mandibola. Il processo stiloideo può essere più o meno sviluppato, con una lunghezza che varia da alcuni millimetri ad alcuni centimetri e aumenta le sue dimensioni con l'avanzare dell'età (Krpotic Nemanic et al. 2009).

La fossa infratemporale è uno spazio irregolare retromascellare posto profondamente al ramo della mandibola; comunica con la fossa temporale superiore profondamente rispetto all'arcata zigomatica. Nonostante sia meglio visualizzabile a mandibola asportata, per completezza è descritta in questo paragrafo. Il suo tetto è costituito dalla superficie infratemporale della grande ala dello sfenoide, la lamina pterigoidea laterale si trova medialmente alla fossa, mentre il ramo mandibolare e il processo stiloideo si trovano, rispettivamente, lateralmente e posteriormente. La fossa infratemporale non ha un pavimento anatomico. Le sue pareti anteriore e mediale sono separate in alto dalla fessura pterigomascellare tra la lamina pterigoidea laterale e la parete posteriore dell'osso mascellare. La fossa infratemporale comunica con la fossa pterigopalatina attraverso la fessura pterigomascellare.

VEDUTA INFERIORE

A mandibola asportata, la faccia inferiore del cranio si estende dai denti incisivi superiori anteriormente alle linee nucali superiori dell'osso occipitale posteriormente (Fig. 19.5). Questa regione presenta molti dei forami attraverso cui le strutture entrano ed escono dalla cavità cranica.

La faccia inferiore può essere opportunamente suddivisa nelle porzioni anteriore, media, posteriore e laterale. La parte anteriore contiene il palato duro e la dentatura del mascellare e si trova a un livello più

basso rispetto alla base cranica. Le parti media e posteriore possono essere arbitrariamente suddivise da un piano trasversale passante per il margine anteriore del forame magno. La parte media è occupata principalmente dallo sfenoide, dagli apici delle rocche petrose dei temporali e dal processo basilare dell'osso occipitale. La parte laterale contiene le arcate zigomatiche, le fosse mandibolari, le lamine timpaniche e i processi stiloidei e mastoidei. La parte posteriore è posta sulla linea mediana ed è costituita quasi esclusivamente dall'osso occipitale. Mentre le parti media e posteriore sono in diretta correlazione con la cavità cranica (fosse craniche media e posteriore), la parte anteriore è separata a mezzo delle cavità nasali dalla fossa cranica anteriore.

PARTE ANTERIORE DELLA FACCIA INFERIORE

Il palato osseo con l'arco alveolare superiore è formato dal processo palatino delle ossa mascellari anteriormente e dai processi orizzontali delle ossa palatine posteriormente, strutture che si uniscono a formare un sistema di suture a forma di croce (si veda Fig. 19.5). La sutura palatina mediana decorre in senso anteroposteriore e divide il palato nelle due metà destra e sinistra. Questa sutura si continua nella sutura intermascellare posta tra i denti incisivi centrali superiori. La sutura palatina trasversale (palatomascellare) decorre trasversalmente a livello del palato tra le ossa mascellari e palatine. Il palato contiene due archi, uno sagittale e l'altro coronale, la cui profondità e ampiezza sono assai variabili, ma generalmente sono maggiori nella regione molare. La fossa incisiva si trova dietro i denti incisivi centrali, mentre i forami incisivi laterali, attraverso i quali i canali incisivi passano nella cavità nasale, si trovano nella parete laterale. In alcuni casi sono presenti dei forami incisivi mediani che si aprono nelle pareti anteriore e laterale della fossa. La fossa incisiva dà passaggio al nervo nasopalatino e ai rami terminali dei vasi palatini maggiori. Quando sono presenti i forami incisivi mediani, il nervo nasopalatino sinistro attraversa in genere il foro anteriore e il nervo destro quello posteriore. Il foro palatino maggiore si trova accanto al margine laterale della sutura palatina trasversale; da esso nasce un canale vascolare che si porta in avanti decorrendo più in profondità indietro e più superficialmente in avanti. I fori palatini minori, in genere due, sono situati dietro al foro palatino maggiore e perforano il processo piramidale dell'osso palatino che è alloggiato tra le estremità inferiori delle lamine pterigoidee mediale e laterale. Il palato è attraversato da molti altri piccoli fori ed è segnato da piccole fossette che ospitano le ghiandole palatine. Creste palatine con prominenza variabile si estendono medialmente dal versante posteriore dei fori palatini maggiori. Il margine posteriore del palatino forma la spina nasale posteriore. Nell'adulto l'arco alveolare alloggia normalmente fino a un massimo di sedici tasche o alveoli dentari che variano per dimensione e profondità: alcuni sono singoli, altri suddivisi da setti, a seconda della morfologia delle radici dentarie.

Le due fosse nasali si trovano al di sopra del palato duro e sono separate sulla linea mediana dal setto nasale. Il setto nasale osseo è formato dalla lamina perpendicolare dell'etmoide in alto e dal vomere in basso. Il margine superiore del vomere si trova quasi al livello del versante inferiore del corpo dello sfenoide, laddove questo si allarga nelle due ali. Le due aperture nasali posteriori, dette coane, si trovano alla fine delle fosse nasali: sono separate dal margine posteriore libero del vomere e delimitate in basso dal margine posteriore del processo orizzontale dell'osso palatino, in alto dallo sfenoide e lateralmente dalle lamine pterigoidee mediali.

PARTE MEDIA DELLA FACCIA INFERIORE

La parte media della faccia inferiore è formata dallo sfenoide, dalle rocche petrose delle ossa temporali e dal basioccipite (si veda Fig. 19.5). Si estende dalle coane nasali a una linea virtuale trasversale passante attraverso il margine anteriore del forame magno. Nell'adulto, il corpo dello sfenoide si fonde con il basioccipite formando una struttura ossea mediana che si estende posteriormente sino al forame magno (internamente è nota con il nome di clivo). Il basioccipite presenta in sede mediana un piccolo tubercolo faringeo che dà attacco al rafe faringeo, l'inserzione più alta del muscolo costrittore superiore della faringe.

Le rocche petrose delle ossa temporali originano dalle pareti laterali della base cranica e riempiono lo spazio triangolare compreso tra la grande ala dello sfenoide anteriormente e i margini laterali del basioccipite

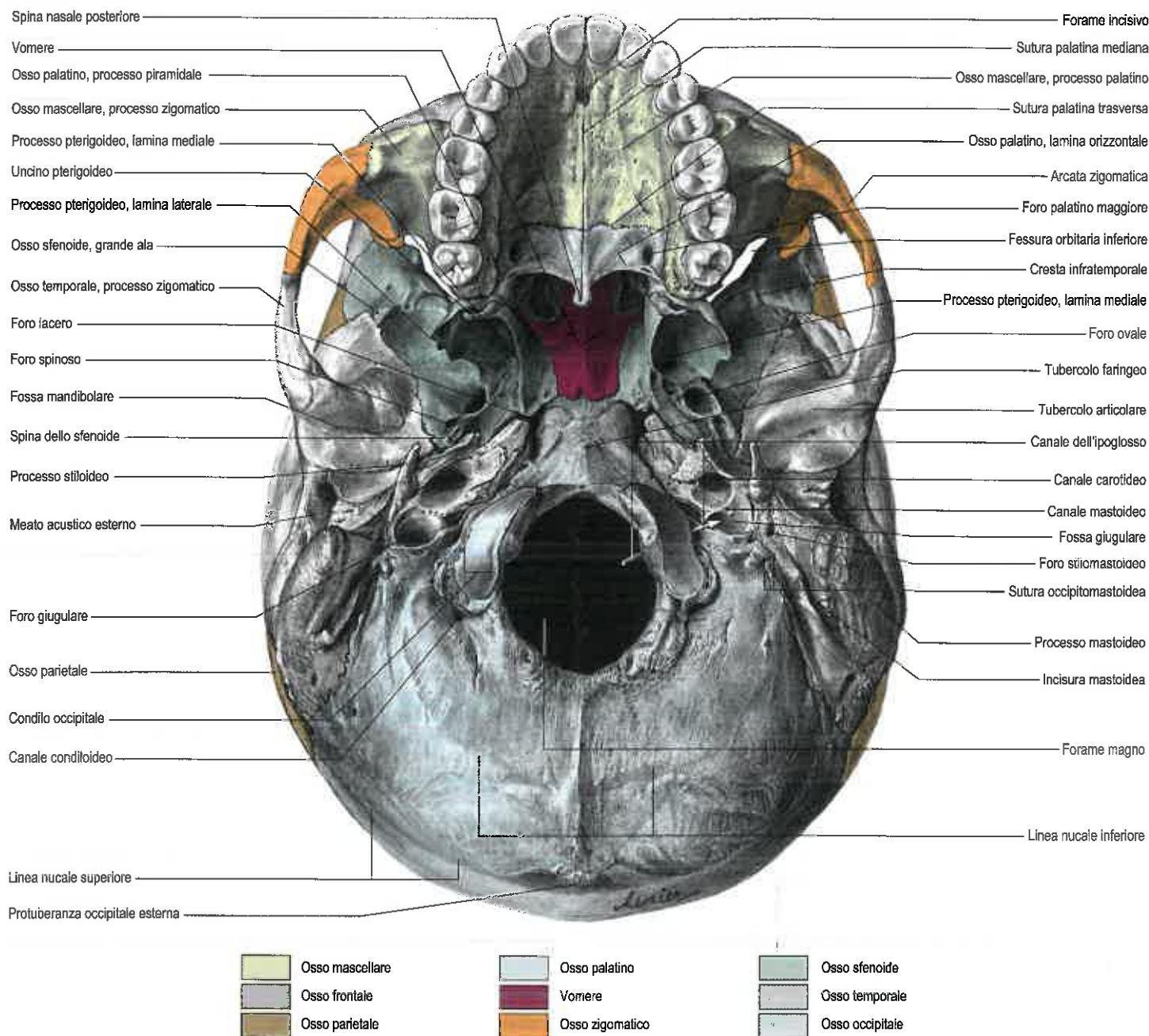


Fig. 19.5 Superficie esterna della base del cranio adulto. (Per gentile concessione di Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013.)

posteriormente. Ogni rocca petrosa si fonde con il processo basilare dell'osso occipitale attraverso la giunzione petro-occipitale, che si apre indietro contribuendo alla formazione del foro giugulare. La giunzione petrosfenoidale e il canale per la tuba uditiva (di Eustachio) si trovano tra la rocca petrosa e la superficie infratemporale della grande ala dello sfenoide. L'apice delle rocche petrose non chiude convergendo verso la sincondrosi sfeno-occipitale, in tal modo viene così a crearsi il foro lacero.

I processi pterigoidei si dirigono verso il basso a partire dalla giunzione tra la grande ala e il corpo dello sfenoide, si suddividono nelle due lamine laterale e mediale, separate dalla fossa pterigoidea. Anteriormente le lamine sono fuse, mentre all'estremità inferiore risultano separate dal processo piramidale del palatino. Nel cranio di soggetti giovani, le suture sono in genere ben distinguibili a questo livello. Lateralmente i processi pterigoidei sono separati dalla superficie mascellare posteriore per mezzo della fessura pterigomascellare, che si apre nella fossa pterigopalatina. Il margine posteriore della lamina pterigoidea mediale è affilato e presenta verso il suo punto di mezzo una piccola proiezione, sopra la quale esso, diventando curvilineo, si connette all'estremità farin-

gea della tuba uditiva. La lamina pterigoidea mediale, in alto, si divide a delimitare la fossa scafoidea; in basso si estende a formare il piccolo hamulus o uncino pterigoideo che curva lateralmente ed è intaccato in avanti dal tendine del muscolo tensore del velo palatino. Dall'uncino pterigoideo origina il rafe pterigomandibolare. La lamina pterigoidea laterale si estende in direzione posterolaterale e la sua superficie laterale forma la parete mediale della fossa infratemporale. In alto e lateralmente il processo pterigoideo è in continuità con la superficie infratemporale della grande ala dello sfenoide che forma parte del tetto della fossa infratemporale. Questa superficie forma il margine posterolaterale della fessura orbitaria inferiore e presenta la cresta infratemporale associata all'origine della porzione superiore del muscolo pterigoideo laterale. Le branche infraorbitaria e zigomatica del nervo mascellare e i vasi annessi passano attraverso la fessura orbitaria inferiore. Lateralmente, la grande ala dello sfenoide si articola con la parte squamosa dell'osso temporale.

Il versante mediale della grande ala dello sfenoide presenta una serie di forami, dei quali solo i due posti più indietro, il foro ovale e il foro spinoso, possono essere visti anche sulla superficie basale. Il foro

ovale si trova, sulla superficie infratemporale della grande ala dello sfenoide, medialmente al foro spinoso e lateralmente al foro lacero. Dà passaggio alla branca mandibolare del nervo trigemino, al nervo piccolo petroso, al ramo meningeo accessorio dell'arteria mascellare interna e a una vena emissaria che collega il seno cavernoso al plesso venoso pterigoideo nella fossa infratemporale. Indietro e lateralmente il foro spinoso, più piccolo e di forma più decisamente circolare, dà passaggio all'arteria meningea media e alla branca meningea ricorrente del nervo mandibolare. La spina dello sfenoide di forma irregolare si estende posterolateralmente al foro spinoso. La superficie mediale della spina è piatta e, insieme al vicino margine posteriore della grande ala dello sfenoide, forma la parete anterolaterale del canale che è completato, indietro e lateralmente, dalla rocca petrosa del temporale. Questo canale contenuto nella rocca petrosa del temporale è la parte ossea della tuba uditiva e si continua anteromedialmente nella tuba cartilaginea. Il foro ovale e il foro spinoso possono essere confluenti, oppure può mancare l'estremità inferiore del foro spinoso. Tra il foro ovale e la fossa scafoidea si riscontra spesso un piccolo foro, il foro emissario sfenoidale, o di Vesalio che, quando presente, dà passaggio a una vena emissaria che collega il plesso venoso pterigoideo della fossa infratemporale con il seno cavernoso posto nella fossa cranica media.

Il foro lacero è delimitato in avanti dal corpo, dalle vicine radici del processo pterigoideo e dalla grande ala dello sfenoide, indietro e lateralmente dall'apice della rocca petrosa del temporale e medialmente dalla porzione basale dell'osso occipitale. Anche se è lungo circa un centimetro, non è attraversato da nessuna struttura di rilievo. Il canale carotideo, di forma pressoché circolare, è situato indietro e posterolateralmente al foro lacero nella rocca petrosa del temporale. L'arteria carotide interna penetra nel cranio attraverso questo foro, risale lungo il canale carotideo e si dirige anteromedialmente per raggiungere la parete posteriore del foro lacero. Risale scavalcando l'estremità superiore del foro lacero accompagnata dai plessi venosi e simpatici. Anche le branche meninge dell'arteria faringea ascendente e le vene emissarie provenienti dal seno cavernoso attraversano a ponte il foro lacero. Nei vivente la parte inferiore del foro lacero è parzialmente occupata dai residui cartilaginei dell'endocranio embrionale. Il canale pterigoideo può essere riscontrato alla base del cranio al margine anteriore del foro lacero, al di sopra e tra le lamine pterigoidee dello sfenoide. Si apre nella fossa pterigopalatina dando passaggio al nervo del canale pterigoideo e ai vasi sanguigni annessi.

PARTE POSTERIORE DELLA FACCIA INFERIORE

La parte posteriore della faccia inferiore del cranio è formata per gran parte dall'osso occipitale (si veda Fig. 19.5). Le strutture più voluminose sono il forame magno e i condili occipitali a esso associati, il foro giugulare, l'incisura mastoidea e la parte squamosa dell'osso occipitale oltre alla protuberanza occipitale esterna e alle linee nicali superiori, i canali dell'ipoglosso (canali condiloidei anteriori) e i canali condiloidei propriamente detti (canali condiloidei posteriori).

Il forame magno è localizzato anteriormente sulla linea mediana e si apre nella fossa cranica posteriore. È di forma ovale e più largo posteriormente, con il diametro anteroposteriore maggiore rispetto al trasverso. Contiene l'estremità inferiore del bulbo, le meningi, il liquor cefalorachidiano, le arterie e le vene vertebrali, e i nervi accessori; il legamento apicale del dente dell'epistrotrofeo e la membrana tectoria lo attraversano per prendere inserzione sul versante interno del basioccipite. Anteriormente, il margine del forame magno si sovrappone leggermente ai condili occipitali che si proiettano in basso per articolarsi con le faccette articolari superiori delle masse laterali dell'atlante. Ogni condilo dell'occipitale di forma ovale è orientato obliquamente, cosicché la sua estremità anteriore si trova più vicina alla linea mediana rispetto alla posteriore. È spiccatamente convesso in senso anteroposteriore, meno in senso trasversale, e il suo versante mediale è ruvido per l'inserzione di strutture legamentose. Il canale dell'ipoglosso, diretto lateralmente e leggermente in avanti, passa profondamente rispetto ai condili e dà passaggio al nervo ipoglosso, a una branca meningea dell'arteria faringea ascendente e a una vena emissaria proveniente dal plesso basilare. La fossa condiloidea è una fossetta che si trova immediatamente dietro il condilo e può essere attraversata dal canale condiloideo posteriore che dà passaggio a una vena emissaria proveniente dal seno sigmoidale. Questa fossa accoglie il margine posteriore dell'atlante quan-

do la testa è in completa estensione. Un processo giugulare si articola con la rocca petrosa del temporale lateralmente a ogni condilo e il suo margine anteriore forma il limite posteriore del foro giugulare.

Lateralmente, l'osso occipitale si avvicina in avanti alla rocca petrosa dell'osso temporale a livello della giunzione petro-occipitale, e più indietro al processo mastoideo, a livello della sutura occipitomastoidea. Il foro giugulare è uno iato largo e irregolare che si trova all'estremità posteriore della giunzione petro-occipitale, tra il processo giugulare dell'occipitale e la fossa giugulare della rocca petrosa del temporale (si veda Fig. 29.1C) (Vogl e Bisdas 2009). Attraverso questo foro passano numerose strutture importanti: in avanti, il seno petroso inferiore; in posizione intermedia i nervi glossofaringeo, vago e accessorio; posteriormente la vena giugulare interna. Un canalicolo mastoideo decorre attraverso la parete laterale della fossa giugulare e dà passaggio alla branca auricolare del nervo vago. Il canalicolo per il nervo timpanico, proveniente dal glossofaringeo, decorre sulla cresta localizzata tra la fossa giugulare e l'apertura del canale carotideo. Lungo il margine superiore del foro giugulare, si può riscontrare una piccola incisura, più facilmente individuabile all'interno, in rapporto con il ganglio inferiore del glossofaringeo. All'apice dell'incisura si può riscontrare l'orifizio del canalicolo cocleare.

La parte squamosa dell'osso occipitale mostra la protuberanza occipitale esterna, le linee nicali suprema, superiore e inferiore e la cresta occipitale esterna, tutte strutture che si trovano sulla linea mediana posteriormente al forame magno. La regione è ruvida dove ci sono le inserzioni di quei muscoli la cui funzione principale è l'estensione del capo.

PARTE LATERALE DELLA FACCIA INFERIORE

La parte laterale della faccia inferiore è composta dall'arcata zigomatica e dalla fossa infratemporale anteriormente, dalla fossa mandibolare, dalla lamina timpanica e dai processi stiloideo e mastoideo posteriormente (si veda Fig. 19.5). Le strutture anteriori sono state prese in considerazione in precedenza all'interno di questo capitolo.

La fossa mandibolare è una depressione a parete sottile, liscia e concava nell'osso temporale, più facilmente visualizzabile dopo l'asportazione della mandibola. L'arcata zigomatica si estende lateralmente al davanti della fossa e una cresta distinta, l'eminanza articolare, si trova al davanti della fossa stessa. Tre fessure possono essere individuate posteriormente alla fossa mandibolare. La fessura squamotimpanica origina a livello della spina dello sfenoide tra la fossa mandibolare e la lamina timpanica del temporale, e curva in alto verso il margine anteriore del meato acustico esterno. Un sottile sperone osseo che forma il margine inferiore del *tegmen tympani* si trova all'interno del solco e lo suddivide in una porzione petrotimpanica e una petrosquamosa. La fessura petrotimpanica permette il passaggio della corda del timpano, ramo del nervo faciale, dalla cavità cranica alla fossa infratemporale. La lamina timpanica forma il pavimento del meato acustico esterno.

Il foro stilomastoideo si trova tra i processi stiloideo e mastoideo sul versante laterale dell'osso temporale. Dà passaggio al nervo faciale e all'arteria stilomastoidea. La distanza tra il processo e il forame stiloideo diminuisce con l'avanzare dell'età (Krmptić Nemančić et al. 2009). Un solco, l'incisura mastoidea, si trova medialmente al processo mastoideo e dà origine al ventre posteriore del digastrico. Un canale per l'arteria occipitale si riscontra spesso medialmente rispetto all'incisura mastoidea. Nelle vicinanze o all'interno della sutura occipitomastoidea può trovarsi un foro mastoideo che, quando presente, dà passaggio a una vena emissaria proveniente dal seno sigmoidale. Il meato acustico esterno si trova di fronte al processo mastoideo. È circondato inferiormente dalla lamina timpanica che riveste parzialmente la base del processo stiloideo formando il processo vaginale.

FOSSE CRANICHE ANTERIORE, MEDIA, POSTERIORE

Le fosse craniche sono descritte nel Capitolo 20.

SINGOLE OSSA DISARTICOLATE

Le singole ossa sono descritte nei capitoli specifici. Le ossa dello scheletro faciale e della volta cranica sono descritte nei capitoli riguardanti la faccia e il cuoio capelluto (Cap. 22), il naso e i seni paranasali (Cap. 25), l'orec-

chio medio ed esterno (Cap. 29) e l'orbita (Cap. 33). Lo sfenoide e la mandibola sono descritti nel capitolo riguardante la fossa infratemporale (Cap. 32) e l'osso occipitale è descritto nel capitolo sul collo (Cap. 35).

ARTICOLAZIONI

Le caratteristiche generali delle suture craniche e l'anatomia dettagliata dell'articolazione temporomandibolare e occipitoatlantoidea, sono descritte nel Capitolo 5 e, rispettivamente, alle pagine 532 e 751. Le ossa wormiane suturali sono descritte oltre.

ANATOMIA NEONATALE, PEDIATRICA E GERIATRICA

IL CRANIO ALLA NASCITA

Alla nascita, la teca cranica è più grande rispetto agli altri segmenti scheletrici, caratteristica che indica una precoce maturazione cerebrale. La regione facciale è relativamente piccola e costituisce solo circa un ottavo del cranio neonatale, a differenza di quanto accade nell'adulto, in cui è circa la metà (Fig. 19.6). Le piccole dimensioni dello splancnocranio

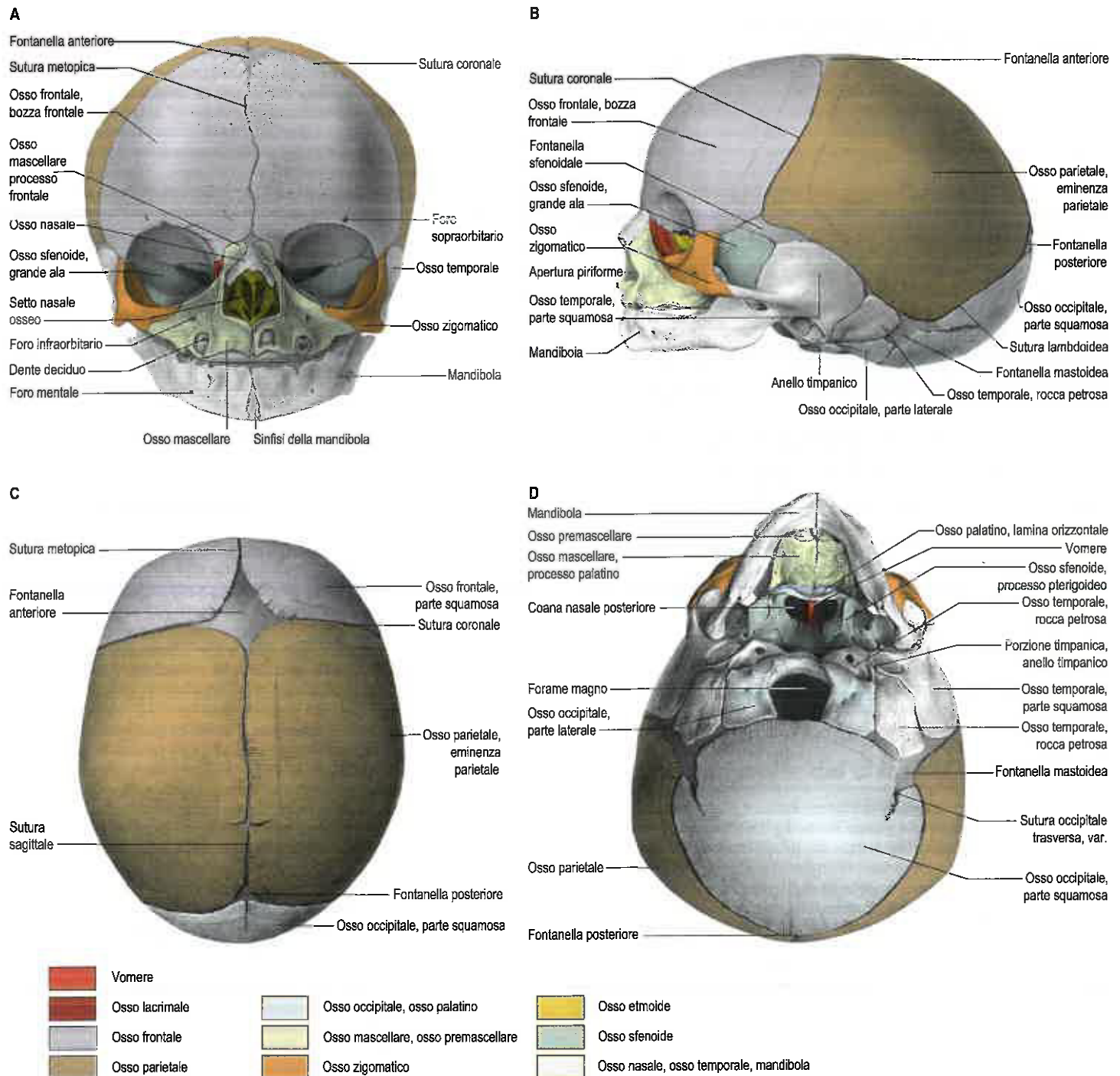


Fig. 19.6 A-D. Cranio di neonato. **A.** Veduta frontale. **B.** Veduta laterale. **C.** Veduta superiore. **D.** Veduta basale. (A-D. Per gentile concessione di Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013.)

alla nascita sono in gran parte dovute allo stadio rudimentale di sviluppo di mandibola e mascella per la mancata eruzione dentaria e l'assenza della pneumatizzazione (formazione di cellette aeree) mascellare. Il naso si trova all'incirca tra le orbite e il margine inferiore dell'apertura nasale si trova in una posizione solo di poco inferiore rispetto ai pavimenti delle orbite. Le ossa della teca cranica sono unilaminari e mancano di diploe. Le tuberosità frontale e parietale sono prominenti; nella veduta anteriore il diametro massimo si registra tra le tuberosità parietali. La glabella, le arcate sopracciliari e i processi mastoidei non sono sviluppati e la base cranica è relativamente corta e stretta.

L'ossificazione è incompleta e numerose ossa sono ancora collegate a molti livelli da tessuto fibroso o cartilagineo. L'osso incisivo è in continuità con la mascella; è possibile che il pre- e postsfenoidale si siano già fusi, mentre le due metà dell'osso frontale e della mandibola e le parti squamosa, laterale e basilare dell'osso occipitale sono tutte separate, come anche le parti petromastoidea e squamotimpanica dell'osso temporale. La membrana fibrosa che forma la teca cranica rimane non ossificata agli angoli delle ossa parietali, determinando la formazione di sei fontanelle: due mediane singole (anteriore e posteriore) e due paia laterali (sfenoidale/anterolaterale e mastoidea/posterolaterale). La fontanella anteriore è la più grande e misura circa 4 cm in senso anteroposteriore e 2,5 cm in senso trasverso. Occupa la giunzione tra le suture sagittale, coronale e frontale e ha forma pressoché romboidale. La fontanella posteriore si trova alla giunzione tra le suture sagittale e lambdoidea e ha forma triangolare. Le fontanelle sfenoidale o anterolaterale e mastoidea o posterolaterale sono piccole, di forma irregolare e si trovano rispettivamente agli angoli sfenoidali e mastoidei delle ossa parietali.

Alla nascita le orbite appaiono relativamente ampie. Le gemme dentarie in sviluppo sono in genere contenute all'interno delle cripte alveolari, anche se l'eruzione dei denti incisivi centrali superiori può avvenire prima o poco dopo la nascita. Le ossa temporali presentano un aspetto assai diverso rispetto a quelle dell'adulto. L'orecchio interno, la cavità timpanica, la catena degli ossicini dell'orecchio e l'antro mastoideo hanno già quasi tutti raggiunto le dimensioni tipiche dell'adulto, la lamina timpanica è un anello incompleto che ha in genere iniziato il processo di fusione con la parte squamosa, e il processo mastoideo è ancora assente. Il meato acustico esterno è breve, a decorso rettilineo e completamente cartilagineo. Il versante esterno della membrana timpanica è orientato più in basso che lateralmente, come il contorno della base cranica. Il foro stilo-mastoideo si trova sulla superficie laterale del cranio, il processo stiloideo non ha ancora iniziato il processo di ossificazione, la fossa mandibolare è piana e più laterale e il suo tubercolo articolare non è sviluppato. I seni paranasali sono rudimentali o assenti e sono identificabili solo i seni mascellari.

Durante il parto vaginale il cranio è sottoposto a lente compressioni. Ne consegue un rallentato ritorno venoso per cui la parte del cuoio capelluto che si trova più al centro nel canale del parto è spesso temporaneamente edematosa (*caput succedaneum*). Le fontanelle e le suture ancora aperte e ampie consentono, durante la nascita, una certa sovrapposizione delle ossa della volta cranica: il cranio è compresso su un piano con allungamento compensatorio ortogonale. Queste deformazioni spariscono entro la prima settimana dalla nascita.

CRESCITA POSTNATALE

Sebbene la crescita postnatale della teca cranica (volta cranica) e dello scheletro facciale proceda in genere in modo coordinato, queste regioni mostrano diversi gradi e fasi temporali di espressione. In generale, la crescita precoce della volta cranica è influenzata in gran parte dalla maturazione cerebrale, mentre la crescita dello scheletro facciale è l'espressione della richiesta di spazio per lo sviluppo dei denti e dei muscoli masticatori. Poiché la crescita della base cranica è in gran parte indipendente dallo sviluppo della volta e della faccia, le tre regioni saranno considerate separatamente. Per ulteriori approfondimenti, si vedano Belden (1998), Sgouros et al. (1999), Scheuer e Black (2000) e Sperber e Guttman (2001).

Crescita della teca cranica

La crescita della teca cranica è rapida durante il 1° anno di vita e continua con ritmo più lento sino al 7° anno, quando raggiunge dimensioni pressoché sovrapponibili a quelle dell'adulto. Per la maggior

parte di questo periodo la crescita è pressoché concentrica; la forma definitiva si raggiunge precocemente entro il 1° anno di vita, per poi rimanere inalterata. In ogni caso, la forma della volta non dipende solo dalla crescita cerebrale, ma è anche influenzata da fattori genetici che si manifestano in forme e dimensioni tanto variabili da rendere possibile una valutazione dell'origine etnica. Durante il 1° anno e l'inizio del 2°, la crescita avviene principalmente attraverso l'ossificazione a livello dei margini ossei, che posseggono uno strato osteogenico, accompagnata da fenomeni di accrescimento e riassorbimento dell'osso alle superfici per adattarsi ai continui cambiamenti dei profili di curvatura. La crescita in larghezza avviene a livello delle giunzioni sagittale, sfenofrontale, sfenotemporale, occipitomastoidea e petro-occipitale, mentre la crescita in altezza avviene a livello delle suture frontozigomatica e squamosa, dello pterion e dell'asterion. Durante questo periodo le fontanelle si chiudono per progressiva ossificazione delle ossa limitrofe, ma è possibile che dei centri di ossificazione isolati possano sviluppare ossa suturali. Le fontanelle sfenoidali e posteriore ossificano nei primi 2 o 3 mesi di vita, mentre le fontanelle mastoidee ossificano in genere verso la fine del 1° anno. Benché sia stata osservata un'ampia variabilità per quanto riguarda dimensioni e tempi di chiusura della fontanella anteriore, nella maggior parte dei casi si chiude entro la metà del 2° anno di vita e quasi sempre entro i 24 mesi (Pindrik et al. 2014).

All'inizio del 1° anno di vita le ossa della volta cranica si connettono a livello delle giunzioni suturali. La successiva espansione della volta è in gran parte raggiunta attraverso l'accrescimento e il riassorbimento delle superfici ossee esterna e interna, rispettivamente. Allo stesso tempo le ossa si ispessiscono, anche se ciò non avviene con un processo uniforme. Alla nascita la volta è unilaminare, ma la struttura a tavolato con la presenza al centro della diploe è in genere apprezzabile poco dopo. L'ispessimento della volta e lo sviluppo dei rilievi muscolari esterni è influenzata dalla maturazione muscoloscheletrica. I processi mastoidei non si sviluppano sino al 2° anno di vita e si pneumatizzano nel corso del 6° anno (Scheuer e Black 2000). (Per ulteriori approfondimenti sulla morfologia craniofaciale dei bambini nati pretermine, si veda Paulsson e Bondemark 2009.)

Crescita della base cranica

La crescita della base è in ampia misura responsabile dell'allungamento cranico: si attua a livello della cartilagine delle articolazioni tra sfenoidale ed etmoide anteriormente e, specialmente, tra sfenoidale e occipitale posteriormente (Lieberman et al. 2000). La crescita avviene, per la maggior parte, durante i primi cinque anni di vita (Sgouros et al. 1999) e, a livello della sincondrosi sfeno-occipitale, prosegue fino a metà dell'adolescenza. Il lungo periodo di crescita per espansione è dovuto al ritardo dell'eruzione continua della dentatura permanente. Esistono alcune evidenze secondo cui la crescita cesserebbe a circa 15 anni di età, dopo l'eruzione dei secondi molari, e tale evento determina spesso la mancanza di spazio per la crescita dei terzi molari. Per entrambi i sessi è stato descritto uno scatto di crescita puberale che avviene circa due anni prima nella femmina e continua sino al 18° anno di età nel maschio. La parte anteriore della base cranica è significativamente più corta nei neonati estremamente pretermine (nati prima della 28ª settimana) (Paulsson e Bondemark 2009).

Crescita dello scheletro facciale

La crescita dello splanocranio richiede un periodo di tempo maggiore di quello impiegato dalla teca cranica. L'etmoide, l'orbita e le cavità nasali completano il loro sviluppo entro il 7° anno di vita. La crescita delle orbite e della porzione superiore del naso avviene per accrescimento suturale con deposizione di osso preferenzialmente sul versante facciale delle giunzioni suturali. La mascella viene dislocata in basso e in avanti dall'espansione delle orbite e del setto nasale e dalla crescita suturale, specialmente a livello delle fontanelle e delle suture zigomaticomascellare e pterigomascellare. Nel corso del 1° anno la crescita in ampiezza avviene a livello della sinfisi mentale, delle suture mediopalatina, internasale e frontale: tale crescita si riduce o addirittura si arresta quando la sinfisi mentale e la sutura frontale si chiudono durante i primi anni di vita, sebbene la sutura mediopalatina possa persistere sino all'età adulta. La crescita facciale continua sino alla pubertà e mostra un periodo di espansione che è correlato con lo

scatto puberale e con l'induzione ormonale dei caratteri sessuali secondari. Dopo la crescita suturale, verso la fine del 2° anno, l'espansione dello scheletro facciale avviene per deposizione superficiale sulla faccia, sui processi alveolari e sul palato, e per riassorbimento a livello delle pareti del seno mascellare, della superficie superiore del palato duro e del versante labiale dei processi alveolari. La crescita coordinata e la divergenza dei processi pterigoidei riflettono la deposizione e il riassorbimento dell'osso sulle superfici corrispondenti.

La chiusura delle suture della teca cranica progredisce con gli anni, a cominciare tra i 20 e i 30 anni all'interno e successivamente dall'esterno. I tempi di chiusura sono assai variabili. L'obliterazione in genere ha inizio nella sutura coronale o sagittale per poi estendersi nella sutura lambdoidea. Le dimensioni della mandibola e della mascella si riducono in seguito alla perdita dei denti e al riassorbimento dell'osso alveolare; ciò riduce l'altezza verticale della faccia e aumenta gli angoli mandibolari.

Ossa suturali

All'interno o accanto alle suture possono svilupparsi alcuni centri di ossificazione addizionali, che danno origine a ossa suturali isolate (denominate anche "wormiane") (Bellary et al. 2013). Sono in genere irregolari per dimensione e forma e sono più spesso riscontrabili a livello della sutura lambdoidea; originano inoltre a livello delle fontanelle, specialmente quelle posteriori. Esse possono rappresentare un elemento preinterparietale, un vero elemento interparietale o una via di mezzo. Un singolo osso in corrispondenza del lambda è spesso denominato osso degli Incas od ossicino di Goethe. Uno o più ossicini dello sfenoide od ossa epipteriche possono comparire tra l'angolo sfenoidale del parietale e la grande ala dello sfenoide, variano ampiamente per dimensioni pur essendo più o meno simmetriche. Le ossa suturali hanno in genere una scarsa rilevanza clinica. In ogni caso compaiono numerose nei crani idrocefalici (Fig. 19.7) e sono state quindi indicate come conseguenza di un rapido accrescimento cranico.

Craniosinostosi

La crescita suturale contribuisce ampiamente allo sviluppo del cranio, specialmente durante i primi anni di vita. La chiusura anticipata delle suture (craniosinostosi) limita la crescita lungo le suture, determinando alterazioni morfologiche che possono provocare deformità del cranio (Sharma 2013). Benché si ritenga che nell'eziologia della fusione prematura siano coinvolte sia forze biomeccaniche sia l'espressione locale, geneticamente determinata, di fattori di crescita, le ragioni per cui si verifica non sono del tutto chiare. La fusione prematura può interessare una o più delle suture craniche: quando sono coinvolte le suture intorno alla base cranica, insorgeranno gravi limitazioni della crescita delle ossa faciali. Anche i disordini metabolici come il rachitismo e l'ipofosfatasia familiare possono determinare sinostosi. Ne possono conseguire aumento della pressione intracranica con o senza idrocefalo, deterioramento della vista e ritardo mentale. La scafocefalia, o craniosinostosi sagittale, è la forma più comune e comporta l'allungamento della volta cranica in senso anteroposteriore; si verifica anche con il coinvolgimento di altre suture, ad esempio nella sindrome di Crouzon. La seconda per incidenza è la sinostosi coronale, sia unilaterale (plagiocefalia) sia bilaterale (brachicefalia o oxicefalia), che determina una riduzione dello sviluppo anteroposteriore, con marcata recessione sopraorbitaria. Quando il difetto è unilaterale, la faccia si sviluppa in maniera asimmetrica ed è ruotata dal lato opposto a quello dove la fusione è avvenuta prematuramente. Sono meno frequenti la craniosinostosi metopica (trigonocefalia) e la pansinostosi (turricefalia), condizione in cui sono coinvolte sia la sutura coronale sia quella sfenofrontale.

Le sindromi da disostosi craniofaciale, come la sindrome di Crouzon, di Apert, di Saethre-Chotzen, di Pfeiffer e di Carpenter, presentano vari gradi di sinostosi della teca cranica, accompagnati in genere da un notevole deficit di crescita della parte media della faccia. Il precoce rilascio della sinostosi della teca cranica non permette una crescita normale della faccia, tanto da richiedere, in età più avanzata, un'osteotomia mediofaciale lungo le linee della frattura di Le Fort di tipo III. Quando compare un notevole ipertelorismo orbitario, è necessaria l'esecuzione di una bipartizione transcranica al fine di riavvicinare nuovamente le due orbite.

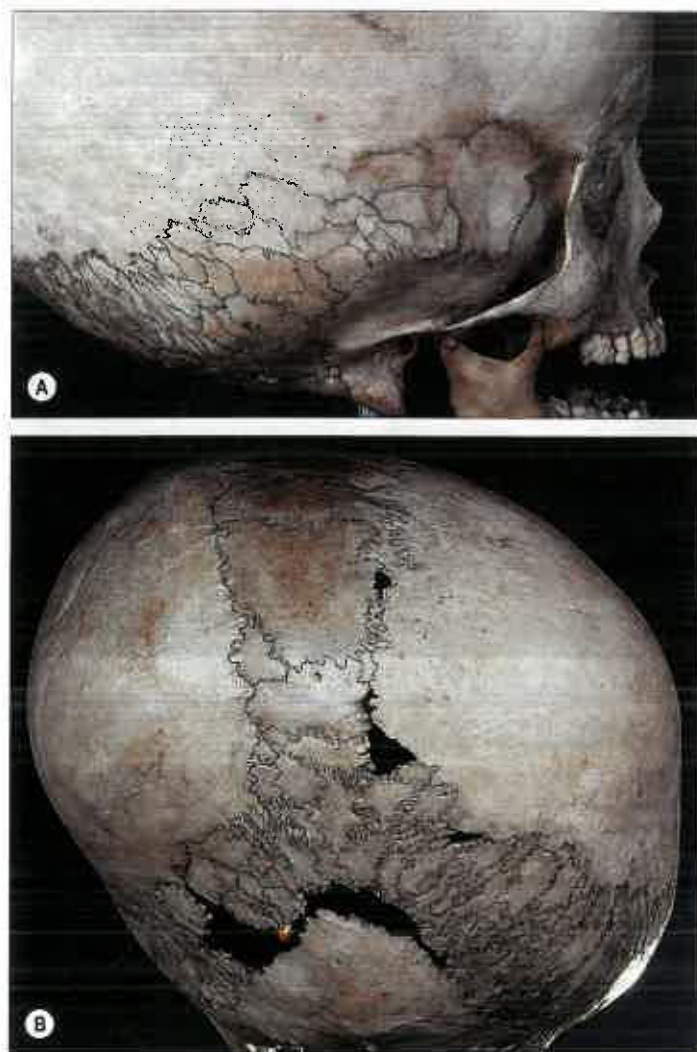


Fig. 19.7 Cranio idrocefalico di un maschio di 25 anni con presenza di numerose ossa suturali. **A.** Veduta laterale. **B.** Veduta posteriore. (Per gentile concessione del Museum of the Royal College of Surgeons of England, fotografia di J Carr.)

È inoltre possibile causare anomalie della crescita del cranio che determinano un'alterazione dei profili attraverso volontari impedimenti della crescita delle suture ottenuti con l'impiego di bendaggi e di altri tipi di compressione, come è praticato in alcune culture del mondo (Fig. 19.8) (Tubbs et al. 2006). La prima testimonianza relativa a questa pratica risale a 45.000 anni a.C. (Gerszten e Gerszten 1995).

Anomalie congenite del cranio

Un elevato numero di malformazioni e anomalie interessa le ossa e i tessuti molli associati ed è il risultato di un errore localizzato della morfogenesi durante lo sviluppo embrionale. Vi sono molti pattern riconosciuti di malformazioni che si presume abbiano la stessa eziologia. Non derivano da un solo errore nella morfogenesi e sono descritte come sindromi. Per ulteriori approfondimenti, si rimanda a testi specifici.

IDENTIFICAZIONE ATTRAVERSO L'ESAME DEL CRANIO

Esistono molti modi di identificare un individuo: nell'antropologia fisica e forense il più importante riguarda l'identità biologica e personale (Wilkinson e Rynn 2012). L'identità biologica si riferisce a quegli aspetti che consentono di classificare un individuo in relazione a caratteri presenti in altri individui, ad esempio il sesso, l'età, l'origine etnica e la



Fig. 19.8 Modifica intenzionale del cranio: caratteristico allungamento della volta cranica, provocato dalla fasciatura della testa di un neonato. (Per gentile concessione di John Langdon.)

statura; l'identità personale stabilisce criteri caratteristici e distintivi per ogni singolo individuo, ad esempio DNA, impronte digitali e informazioni dentarie. Il cranio è un'utile fonte di informazioni per definire sia l'identità biologica sia quella personale ed è probabilmente la regione più studiata dello scheletro. Il motivo di questo accanimento ha molte basi storiche, ma si spiega principalmente facendo riferimento all'importanza che gli uomini attribuiscono al cranio come sede del sé e al fatto che rappresenta la via attraverso cui avvengono le relazioni interpersonali. La nostra faccia è il primo strumento di riconoscimento e comunicazione, e svolge pertanto un ruolo decisivo nello stabilire e nel ricostruire l'identità di ogni individuo (Lahr 1996).

DETERMINAZIONE DEL SESSO

La determinazione del sesso a partire da un cranio giovane è notoriamente inattendibile. Anche se sono state riscontrate differenze tra i due sessi nelle misurazioni della mandibola, delle orbite degli elementi dentari e del pattern di eruzione dentaria, tali parametri non raggiungono un livello di discriminazione statistica tale da consentire un'accurata e affidabile determinazione. È altrettanto difficile assegnare il sesso alla faccia di un bambino, poiché i volti dei bambini e delle bambine in età prepuberale sono assai simili: un apprezzabile dimorfismo sessuale non è in genere riscontrabile fino a quando lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari non è completo. La crescita del cranio femminile cessa prima rispetto a quella del cranio maschile, di conseguenza le caratteristiche legate al sesso femminile sono più simili a quelle dei bambini. Le caratteristiche che definiscono il sesso nel cranio adulto sono quindi tipicamente maschili e riflettono gli effetti della maggiore massa dei muscoli della masticazione che si attaccano alla mandibola, e dei muscoli deputati al mantenimento della testa eretta. È stato riportato che, nell'adulto, attraverso lo studio esclusivo del cranio si può determinare il sesso in circa l'80% dei casi. È un dato estremamente incoraggiante se si pensa che, secondo quanto dimostrato dalle ricerche, il sesso corretto può essere predetto dall'esame del volto dell'adulto vivente con un'accuratezza pari solo al 96%.

In generale, il cranio maschile è più robusto mentre quello femminile più gracile, anche se esistono ovvie variazioni genetiche, e quindi etniche, che vanno considerate nel tentativo di determinare il sesso attraverso l'esame del cranio. Nella donna, la fronte è in genere più alta, più verticale e più rotondeggiante rispetto a quella del maschio, con evidenza delle bozze frontali. La mandibola del maschio è più robusta

e più larga rispetto a quella della femmina: in genere, mostra una notevole altezza nella regione della sinfisi mentale, il mento è di forma più quadrangolare, i condili più larghi, le inserzioni muscolari più pronunciate e l'angolo della mandibola in genere inferiore a 125°. Un cranio maschile mostra margini orbitari più spessi e più arrotondati, arcate sopraorbitarie pronunciate e spesso una glabella ben definita in posizione mediana sopra la radice del naso. Le linee temporali sono più pronunciate nel maschio e la cresta sopramastoidea in genere si estende posteriormente al meato acustico esterno.

Le altre sedi di inserzioni muscolari del cranio riflettono le esigenze biomeccaniche per mantenere la più robusta testa maschile eretta. Inclondono il processo mastoideo per lo sternocleidomastoideo, in genere più robusto nel maschio e gracile nella femmina, e le linee nucali, specialmente la protuberanza occipitale esterna, per l'attacco del legamento nucale. La base cranica è in genere più robusta e l'osso più spesso; ciò significa che quest'area del cranio resiste particolarmente bene all'inumazione ed è pertanto utile ai fini dell'identificazione del sesso a partire da frammenti scheletrici.

DETERMINAZIONE DELL'ETÀ

L'età è una variabile continua. Per stabilire l'età dal cranio va considerato che le strutture cambiano in maniera relativamente costante e con un ritmo definito. Poiché la relazione tra l'età cronologica e la maturità scheletrica è più stretta in giovane età, è più facile definire con maggiore precisione l'età a partire dall'analisi di un cranio giovane rispetto a cranio adulto.

Il cranio del neonato è stato descritto precedentemente. Esempi di ulteriori aspetti che consentono un'affidabile determinazione dell'età negli anni che precedono l'età adulta sono: sviluppo della spina nasale (entro i 3 anni), completamento del canale dell'ipoglosso (entro i 4 anni), formazione del foro di Huschke (entro i 5 anni), ossificazione del dorso della sella (entro i 5 anni) e fusione delle diverse parti dell'osso occipitale (entro i 7 anni). Le fontanelle sono in genere tutte chiuse entro la metà del 2° anno di vita: la posterolaterale è la prima a chiudersi nei primi due mesi dopo la nascita e la fontanella anteriore è l'ultima a chiudersi intorno alla metà del 2° anno. Il processo mastoideo compare nel 2° anno e la sutura metopica tra le due ossa frontali si chiude entro la fine del 1° anno. La sincondrosi sfeno-occipitale si fonde tra gli 11 e i 16 anni nella femmina e tra i 13 e i 18 nel maschio, mentre il vomere e l'etmoide si fondono tra i 20 e i 30 anni di età. L'ultima parte del cranio a mostrare una crescita attiva correlata all'età è la lamina di crescita giugulare, una piccola area triangolare sita posterolateralmente al foro giugulare a livello della sutura occipitotemporale. La fusione a questo livello non inizia prima della terza decade e la fusione bilaterale può non essere completa prima della metà della quarta decade; in una piccola percentuale di casi la lamina può rimanere non fusa oltre i 50 anni. La chiusura delle suture craniche è un evento legato all'età, ma la correlazione non è così forte e mostra un'accentuata variabilità genetica. Dunque, anche se si può affermare che la chiusura delle suture può cominciare all'inizio della terza decade ed è possibile che molte suture si chiudano con l'avanzare dell'età, questo non è un metodo affidabile per stabilire l'età di un individuo. Per ulteriori informazioni sulla determinazione dell'età a partire da uno scheletro giovane, si veda Scheuer e Black (2000).

Il metodo più accurato per determinare l'età del cranio, sia di individui viventi sia di cadaveri, è la definizione della maturazione dentaria. Lo sviluppo dentario può essere studiato lungo tutta l'infanzia, dalle fasi embrionali precoci all'adolescenza e, cosa molto importante, l'età dentaria e quella cronologica mostrano una stretta correlazione, ancor più forte di quella esistente tra l'età scheletrica e quella anagrafica. Inoltre i denti hanno la capacità di sopravvivere all'inumazione con successo e sono notevolmente resistenti alla combustione e all'esplosione, assicurando il loro prezioso valore nelle indagini forensi.

Lo schema cronologico della maturazione dentaria è ben documentato ed è uno strumento di grande importanza nella valutazione dell'età. Lo sviluppo dei denti può essere distinto in una serie di stadi ben definiti: mineralizzazione prima della corona e poi della radice dei denti decidui, eruzione e maturazione dei denti decidui, riassorbimento delle radici dei denti decidui, caduta dei denti decidui, mineralizzazione prima della corona e poi della radice dei denti permanenti, eruzione e maturazione della dentatura permanente e usura delle co-

rone permanenti. Questi stadi non si succedono con andamento lineare: mentre alcuni dei denti decidui stanno per erompere, i denti permanenti si sono già formati. Ad esempio, la mineralizzazione degli incisivi centrali decidui inizia intorno alla 15ª settimana dopo la fecondazione e sono i primi denti a erompere nei primi cinque mesi dopo la nascita. Tutti i denti decidui sono in occlusione intorno al 3° anno di vita. I primi denti decidui a cadere sono in genere gli incisivi centrali e laterali intorno al 7° anno di età, allorché erompono gli incisivi permanenti. Gli ultimi denti decidui a cadere sono in genere i secondi molari all'età di 10 anni. Il primo dente permanente a mostrare mineralizzazione è il primo molare, più o meno intorno alla nascita. È anche il primo dente permanente a erompere, intorno ai 6 anni di età, e raggiunge il piano oclusale alla fine del 7° anno. L'ultimo dente permanente a erompere è il terzo molare: la variabilità della sua comparsa è alla base del suo scarso valore nella determinazione dell'età.

Il tempo impiegato per la formazione delle corona può essere calcolato con considerevole accuratezza contando, in sezioni longitudinali, il numero di strie trasversali giornaliere a partire dalla linea neonatale. Per i denti permanenti, il tempo impiegato per la formazione della corona può essere calcolato contando il numero delle strie di smalto e moltiplicandolo per la periodicità individuale. Gli schemi di eruzione, mineralizzazione e caduta possono essere integrati da analisi della lunghezza dei denti, dell'apposizione di cemento, della formazione secondaria di dentina, dell'aumento delle linee di smalto, dello stato di usura, della trasparenza delle radici e della trasparenza della dentina (Whittaker e MacDonald 1989). L'analisi chimica degli isotopi stabili del carbonio, dell'ossigeno e dell'azoto nei denti è in grado di fornire informazioni importanti sul tipo di alimentazione di un individuo, e viene utilizzata per l'analisi della paleodieta nonché negli studi di fisiopatologia e nutrizione in popolazioni umane viventi e archeologiche (Reitsema 2013).

DETERMINAZIONE DELL'ORIGINE ETNICA

La determinazione dell'origine etnica o genetica è particolarmente difficile da effettuare, nonostante sia gli antropologi fisici sia quelli forensi siano spesso chiamati a provarci. Secondo l'opinione tradizionale, l'etnicità è "una delle principali suddivisioni dell'umanità, che si ritiene abbia un'origine comune e mostri un insieme di tratti fisici relativamente costante" (Bamshad e Olson 2003). Classificare i gruppi su questa base è piuttosto restrittivo e artificioso, in un mondo in cui le migrazioni sono frequenti. Rimane comunque utile per tentare di assegnare il "più verosimile" gruppo genetico, specialmente quando si ha a che fare con resti umani non identificati, anche se vi sono significative aree di sovrapposizione delle caratteristiche e all'interno di ciascun gruppo etnico esiste spesso uno spettro completo di rappresentazione. Tuttavia, si continua a utilizzare una classificazione basata sulle caratteristiche visive, e l'area del corpo che viene più spesso analizzata in questo modo è il cranio.

I primi antropologi hanno classificato l'uomo secondo la provenienza geografica e riconosciuto tratti fisici specifici. Le quattro razze tradizionali dell'umanità sono: caucasica, negroide, mongoloide e australoide. La razza caucasica è propria dell'Europa, del Nord Africa, del Medio Oriente, del subcontinente indiano e di parti dell'Asia centrale. Classicamente i crani caucasici hanno forma da tondeggianti a oblunga dolicocefala con un'apertura ristretta, arcate sopracciliari moderatamente sviluppate, spine nasali prominenti, radici nasali a forma di guglia, lieve prognatismo e una stretta distanza interorbitaria. La fronte è verticale, il mento prominente, il palato lungo e stretto, gli zigomi non sono eccessivamente marcati e vi è una tendenza alla protrusione mascellare e alla retrusione mandibolare. La razza negroide è propria dell'Africa sahariana, subsahariana e occidentale. Anche il cranio degli appartenenti a questa razza è di forma allungata con ampia apertura nasale, marcato prognatismo alveolare, radice nasale bassa, margine inferiore del naso appiattito e ampia distanza interorbitaria. La fronte è più circolare, il palato più ampio, gli elementi dentari più larghi. La razza mongoloide è propria dell'Asia orientale, del Sud est asiatico, dell'Asia centrale, delle Americhe, della Groenlandia, delle regioni abitate dagli Inuit, della Polinesia, dell'Asia meridionale e dell'Est Europa. Il tipico cranio mongoloide è in genere descritto come rotondeggianti con un'apertura nasale di me-

dia ampiezza, zigomi ben sviluppati e alti, prognatismo moderato, radice nasale a tenda, spina nasale corta e incisivi a forma di pala. Il palato è accorciato in senso anteroposteriore, la fronte verticale, il ponte nasale basso e vi è una tendenza alla rotazione anteriore della mandibola. La razza australoide è propria dell'Australia (Aborigeni), della Nuova Zelanda (Maori), della Nuova Guinea, delle isole del Pacifico, di Fiji e di Papua. Il cranio tipico di questo gruppo eterogeneo è caratterizzato dalla presenza di un'ampia apertura nasale, di creste sopraorbitarie e glabella ben sviluppate e di un ampio palato con denti larghi.

Vi è un rinnovato interesse per la ricerca sulla determinazione dell'origine etnica, incentrato principalmente sui marker genetici; di conseguenza, in questo momento gli indicatori scheletrici svolgono un ruolo meno importante in questo campo (Gill e Rhine 2004).

RIPRODUZIONE FACIALE (RICOSTRUZIONE)

Una volta definita l'identità biologica di un individuo (sesso, età, statura, origine etnica), può essere necessario tentare di stabilire l'identità di una persona, soprattutto nel campo delle indagini forensi. È necessario ipotizzare il presunto nome di una vittima, prima di poter effettuare dei tentativi di comparazione tra i dati del vivente e del cadavere e quindi stabilire un'identità precisa. Uno dei metodi più diffusi per ottenere ciò è ricostruire la faccia a partire dal cranio, ottenendo così una riproduzione facciale approssimativa che può essere diffusa a livello pubblico nel tentativo di identificare la vittima. Gli esperti nella disciplina impiegano le numerose variazioni nel cranio per ricostruire le possibili rappresentazioni individuali del volto a partire dal materiale disponibile. Le variazioni biologiche definiscono i dati appropriati da impiegare per lo spessore dei tessuti che vengono poi applicati all'impalcatura scheletrica.

Esistono sostanzialmente due approcci alla ricostruzione facciale. Il primo approccio consiste nella ricostruzione al computer – in genere si esegue una scansione del cranio con uno scanner laser 3D e una faccia "virtuale" standard viene applicata all'impalcatura scheletrica. Questo approccio è ampiamente automatizzato e richiede limitate pratica ed esperienza. È una tecnica rapida da eseguire e relativamente poco costosa, ma richiede un'ampia banca di dati per assicurare che la faccia standard sia appropriata. Il secondo approccio consiste nella ricostruzione su modelli – il cranio viene in genere rivestito di gesso in cui si conficcano dei reperi alla profondità appropriata dei vari tessuti. Nell'approccio "americano" uno strato di argilla è poi modellato sopra i reperi per dare una forma approssimativa al volto. Nel metodo "di Manchester" ogni singolo muscolo e ogni strato dei tessuti molli è costruito intorno ai reperi prima che lo strato di argilla venga modellato al di sopra delle strutture sottostanti. Questo approccio, ovviamente, dipende in maggiore misura dall'esperienza, richiede tempi più lunghi ed è più costoso.

C'è grande dibattito su quale dei due sia l'approccio più appropriato e, ancora oggi, non si è giunti a un accordo. Molti specialisti affermano che il processo consente di ottenere un'approssimazione di uno dei potenziali volti della vittima e non mira a ricostruire la faccia reale. Il razionale è produrre un'immagine che stimoli la memoria della comunità e fornisca alcuni possibili nomi che consentano di paragonare i dati dell'identità in vita e quelli *post mortem*.

SOVRAPPOSIZIONE FACIALE

Una volta che è stato individuato un possibile nome può rendersi necessario confrontare il cranio con fotografie dell'ipotetico soggetto sospettato. In queste circostanze un'immagine del cranio viene sovrapposta a un'immagine della faccia della persona scomparsa (Fig. 19.9). Ciò consente di ottenere un'immagine di acquisizione dal vivo del cranio in modo tale che essa possa essere ruotata e orientata in una posizione identica rispetto a quella della fotografia. Gli elementi che non cambiano sono affiancati all'immagine del cranio: una foto che mostra i denti è l'ideale, perché i denti possono essere confrontati con la dentatura del cranio. L'immagine del cranio e della fotografia sovrapposte possono essere fatte comparire e scomparire: se ciò viene fatto a una velocità adeguata, ogni discrepanza apparirà sull'immagine come una distorsione.

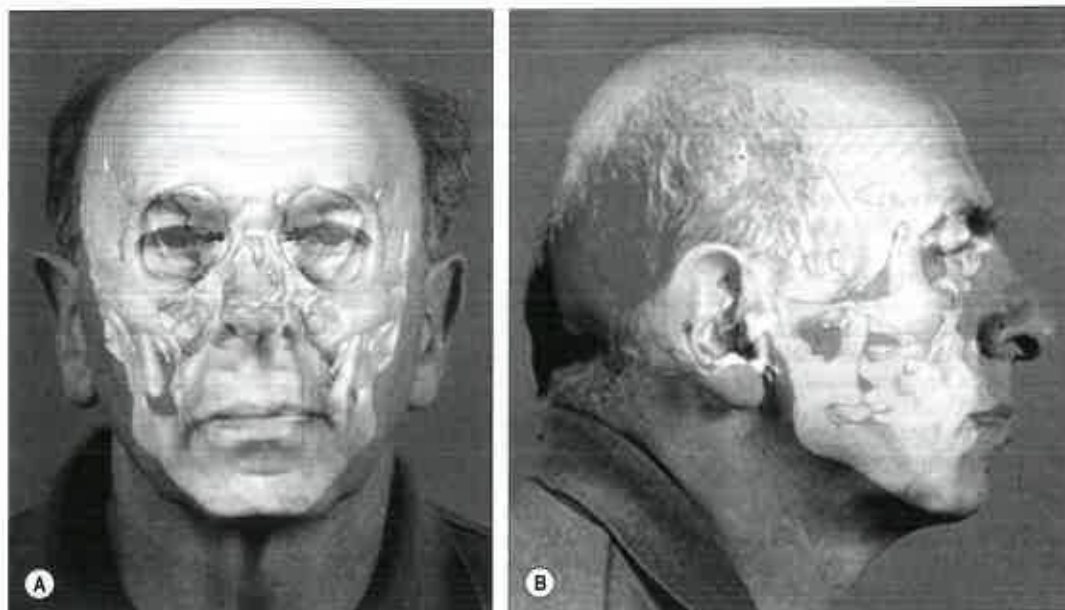


Fig. 19.9 Sovrapposizione faciale: un'immagine dal vivo del cranio è stata orientata nella stessa identica posizione e resa di dimensioni uguali a quelle del volto in fotografia. (Per gentile concessione del Prof. Caroline Wilkinson e del Prof. Sue Black, Centre for Anatomy and Human Identification, University of Dundee.)

Bibliografia

Bamshad M, Olson S 2003 Does race exist? *Sci Am* 289:78-85.

A really excellent article that challenges our perspective on what race is and what that actually means for our modern, diverse world.

Berkovitz BKB, Moxham BJ 1994 *Color Atlas of the Skull*. London: Mosby-Wolfe.

An excellent atlas that gives a clear illustration of the different components of the skull.

Gill GW, Rhine S 2004 *Skeletal Attribution of Race: Methods for Forensic Anthropology*. New Mexico: Maxwell Museum of Anthropology.

The determination of 'race' is a highly controversial subject in the biological literature. This reference gives a good, balanced perspective of what can be achieved through the identification of ethnic/genetic ancestry.

Lahr MM 1996 *The Evolution of Modern Human Diversity: A Study of Cranial Variation*. Cambridge: Cambridge University Press.

An excellent text when considering the extent of human variation and diversity.

Scheuer L, Black S 2000 *Developmental Juvenile Osteology*. London: Academic Press.

This award-winning text was the first to address solely the subject of development of the juvenile skeleton. It has stood the test of time and a second edition has been requested.

Tubbs RS, Salter EG, Oakes WJ 2006 Artificial deformation of the human skull: a review. *Clin Anat* 19:372-7.

An excellent review article that highlights the incredible plasticity of the human skull.

Whittaker DK, MacDonald DG 1989 *A Colour Atlas of Forensic Dentistry*. London: Wolfe.

An exceptionally useful atlas that, although not recent, is an excellent baseline resource for dental anatomy.

Wilkinson C, Rynn C 2012 *Craniofacial Identification*. Cambridge: Cambridge University Press.

Forensic facial reconstruction is an area that requires an equal amount of scientific and artistic talent. This text addresses this complex subject in an approachable manner.

Regione intracranica

Il neurocranio (teca e base cranica) contiene il cervello, le porzioni intracraniche dei nervi cranici, vasi sanguigni, le meningi e il liquor cefalorachidiano. Le sue pareti sono formate da parti delle ossa frontale, etmoidale, parietale, sfenoidale, temporale e occipitale.

SUPERFICIE INTERNA DELLA TECA CRANICA

La superficie interna della teca cranica è notevolmente concava. Comprende gran parte delle ossa frontale e parietali e la parte squamosa dell'osso occipitale, che si articolano in maniera differente attraverso le suture coronale, sagittale e lambdoidea (Fig. 20.1). Con il progredire dell'età, queste suture si obliterano gradualmente a partire dalle loro superfici intracraniche. Nelle ossa parietali, accanto al solco sagittale e anteriormente alla sutura lambdoidea, si possono riscontrare dei forami

incostanti, i quali danno passaggio a vene emissarie tributarie del seno sagittale superiore. Le superfici interne delle ossa frontale e parietale presentano dei solchi che alloggiavano i rami frontale e parietale dei vasi meningei medi; i solchi contengono gli sbocchi di piccoli canali che danno passaggio a vasi perforanti diretti al midollo emopoietico situato all'interno dell'osso diploico. Le impressioni delle circonvoluzioni cerebrali sono meno apprezzabili sulle ossa della teca cranica di quanto non siano a livello della base cranica.

La falce cerebrale, un setto di dura madre che separa i due emisferi cerebrali, si inserisce anteriormente su una cresta frontale anteromediana che si proietta indietro. La cresta mostra un solco che si allarga nel passare indietro al di sotto della sutura sagittale e si continua con il solco sagittale che accoglie il seno sagittale superiore. Le foveole granulari sono delle depressioni irregolari che diventano più ampie e numerose con l'avanzare dell'età, si trovano su ciascun lato del solco e alloggiavano, in genere, le granulazioni aracnoidee.

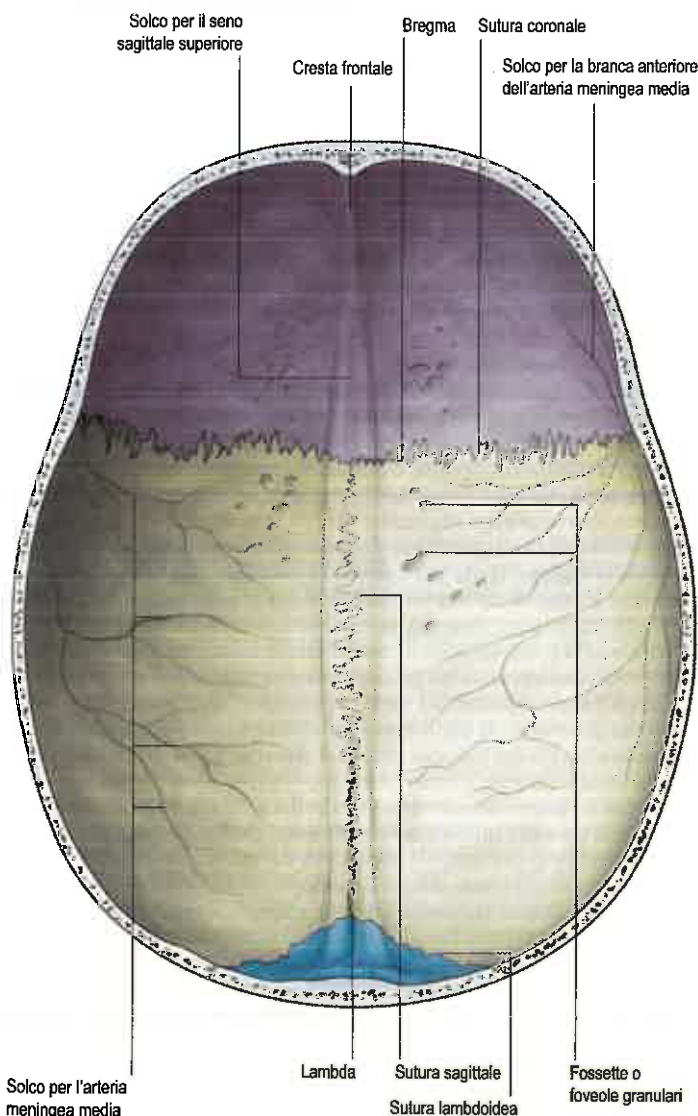


Fig. 20.1 Superficie interna della volta cranica. (Da Drake RL, Vogt AW, Mitchell A [eds], Gray's Anatomy for Students, 2nd ed, Elsevier, Churchill Livingstone. Copyright 2010, con autorizzazione.)

FOSSE CRANICHE ANTERIORE, MEDIA, POSTERIORE

La base della cavità cranica è suddivisa in tre fosse distinte, le fosse craniche anteriore, media e posteriore (Fig. 20.2) di Kawase. Il pavimento della fossa cranica anteriore si trova al livello più alto, mentre quello della fossa cranica posteriore giace più in basso.

Dato che una descrizione dettagliata dell'anatomia microchirurgica di ciascuna regione della base cranica esula dai fini del presente volume, si rinvia il lettore interessato direttamente a Rhoton (2007).

FOSSA CRANICA ANTERIORE

La fossa cranica anteriore è formata dalle ossa frontale, etmoide e sfenoide, e dà supporto ai lobi frontali degli emisferi cerebrali. Il suo pavimento è composto dal processo orbitario dell'osso frontale, dalla lamina cribrosa e dall'apofisi *crista galli* dell'osso etmoide, nonché dalle piccole ali, dal giogo e dal solco prechiasmatico dello sfenoide.

Una lamina ossea perforata, la lamina cribrosa dell'etmoide, si estende lungo la linea mediana tra i processi orbitari dell'osso frontale ed è incavata al di sotto di essi, formando parte del tetto della cavità nasale. I nervi olfattori che passano attraverso i numerosi piccoli fori nella lamina cribrosa, provengono dalla mucosa nasale e sono diretti al bulbo olfattorio dell'encefalo. Anteriormente uno sperone osseo, l'apofisi *crista galli*, si proietta in alto tra gli emisferi cerebrali e funge da punto di inserzione per la falce cerebrale. Una depressione tra l'apofisi *crista galli* e la cresta dell'osso frontale è attraversata dalla sutura frontoetmoidale. Contiene il foro cieco, che è in genere una piccola depressione a fondo cieco conseguente all'invaginazione, nel corso dello sviluppo, di un diverticolo durale che si estende attraverso il foro cieco fino alla columella; occasionalmente, negli adulti, alloggia una vena che drena dalla mucosa nasale al seno sagittale superiore. La mancata chiusura del foro cieco può causare, nei bambini, lo sviluppo di cisti dermoidi nasali ed encefaloceli nasoetmoidali.

Il nervo e i vasi etmoidali anteriori entrano nella cavità cranica laddove la lamina cribrosa incontra la parte orbitaria dell'osso frontale per poi passare nel tetto della cavità nasale attraverso un piccolo forame al lato dell'apofisi *crista galli*. Il canale etmoidale posteriore, che dà passaggio al nervo e ai vasi etmoidali posteriori, si apre in corrispondenza della giunzione tra l'angolo posterolaterale della lamina cribrosa e il giogo sfenoidale. La lamina orbitaria convessa dell'osso frontale separa il cervello dalle orbite ed è segnata dalle impressioni delle circonvoluzioni cerebrali e dai piccoli solchi per i vasi meningei. Posteriormente, si articola con il margine anteriore della piccola ala dello sfenoide lateralmente e con il giogo sfenoidale medialmente. Il giogo

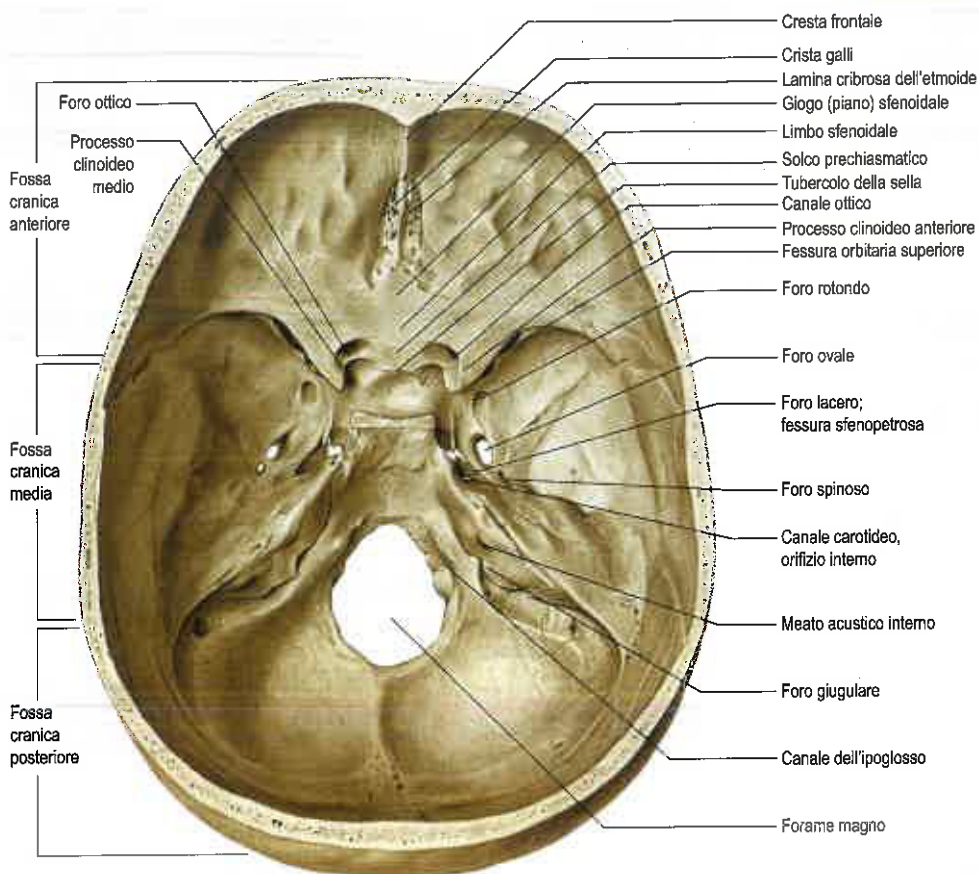


Fig. 20.2 Pavimento della cavità cranica che mostra le fosse craniche. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer, 2013, con autorizzazione.)

sfenoidale, noto anche come piano sfenoidale, è una superficie piana sulla faccia superiore dello sfenoide che collega le due piccole ali. Il limbo sfenoidale è una sporgenza prominente sul corpo dello sfenoide che forma il margine posteriore del gioio sfenoidale e il margine anteriore del solco prechiasmatico. Quest'ultimo è un solco osseo che si estende tra i fori ottici. Il chiasma si trova solitamente al di sopra del solco prechiasmatico, mentre la superficie orbitaria mediale dei lobi frontali e i tratti olfattivi si trovano sopra il gioio sfenoidale (si veda Figg. 20.2 e 20.9).

Il limite posteriore della piccola ala coincide con il limite posteriore della fossa cranica anteriore; l'estremità mediale della piccola ala costituisce il processo clinoidico anteriore. La piccola ala e il processo clinoidico anteriore si uniscono al corpo dello sfenoide per mezzo di due radici separate dal foro ottico. La radice anteriore, ampia e piatta, forma il tetto del foro ottico e si continua con il gioio sfenoidale; la radice posteriore, più piccola e spessa, si unisce invece al corpo dello sfenoide in corrispondenza della faccia laterale del margine posteriore del solco prechiasmatico o del tubercolo della sella (si veda Fig. 20.2). La radice posteriore del processo clinoidico anteriore separa il foro ottico dalla fessura orbitaria superiore (Kerr et al. 2012). Ciascun foro ottico dà passaggio al nervo ottico e all'arteria oftalmica.

FOSSA CRANICA MEDIA

La fossa cranica media è formata dalle ossa sfenoide e temporale, e dà supporto ai lobi temporali degli emisferi cerebrali. È delimitata anteriormente dalla faccia posteriore delle piccole e delle grandi ali dello sfenoide, posteriormente dal margine superiore della rocca petrosa dell'osso temporale, lateralmente dalla parte squamosa dell'osso temporale e dalla grande ala dello sfenoide, e medialmente dalla faccia laterale del corpo dello sfenoide, compresi solco carotideo, sella turcica e dorso della sella.

La fossa cranica media comunica con le orbite attraverso le fessure orbitarie superiori, ciascuna delimitata in alto dalla piccola ala, in basso dalla grande ala e, medialmente, dal corpo dello sfenoide e dalla radice posteriore. Le fessure contengono i nervi oculomotore, trocleare e

abducente, nonché i rami lacrimale, frontale e nasociliare della branca oftalmica del nervo trigemino, insieme a filamenti provenienti dal plesso simpatico della carotide interna, dalle vene oftalmiche superiori e inferiori, dal ramo orbitario dell'arteria meningea media e dal ramo ricorrente dell'arteria lacrimale.

La porzione centrale della base cranica, localizzata tra le fosse craniche medie, è formata dal corpo dello sfenoide che contiene i seni sfenoidali. Il corpo dello sfenoide è fortemente concavo e alloggia la ghiandola pituitaria o ipofisi; è pertanto denominato fossa pituitaria o ipofisaria, anche nota come sella turcica poiché la sua forma ricorda quella di una sella turca (Paluzzi et al. 2012). La superficie anteriore e il pavimento della sella turcica si trovano all'interno dei seni sfenoidali; per questa ragione la via per l'accesso chirurgico più diretta alla fossa pituitaria è l'approccio transfenoidale. Il margine anteriore della sella è costituito da una prominente ossea nota con il nome di tubercolo della sella, che si continua anteriormente con il solco prechiasmatico; il limite posteriore presenta un pilastro osseo verticale, il dorso della sella. Gli angoli superolaterali del dorso si allargano costituendo i processi clinoidici posteriori. Il diaframma della sella è una plica durale che si inserisce a livello dei processi clinoidici anteriori e posteriori e fa da tetto alla fossa pituitaria. Il seno cavernoso si trova lateralmente alla fossa pituitaria. La parete laterale del corpo dello sfenoide è solcata da un canale per la carotide interna, un canale poco profondo generato dall'arteria carotide interna lungo il decorso in cui essa risale dal canale carotideo e decorre attraverso il seno cavernoso.

Ciascun processo clinoidico anteriore ricopre il tetto del seno cavernoso e il segmento paraclinoidico dell'arteria carotide interna che abbandona il seno cavernoso per poi perforare la dura madre e penetrare nello spazio intradurale. Il processo clinoidico anteriore dà inserzione al legamento petroclinoidico anteriore, che costituisce il margine libero del tentorio del cervelletto, e al legamento interclinoidico, che si trova tra i processi clinoidici anteriore e posteriore. Il processo clinoidico medio origina dal corpo dello sfenoide in corrispondenza del margine anterolaterale della sella turcica e può essere connesso al processo clinoidico anteriore mediante una sottile lamina ossea che si forma per ossificazione del legamento caroticoclinoidico. Il foro o anello caroticoclinoidico che ne risulta circonda il segmento paraclinoidico dell'arteria carotide in-

terna (Fernandez-Miranda et al. 2012). A differenza dei processi clinoidi anteriore e posteriore che sono sempre presenti, i processi clinoidi medi non sono costanti. Da uno studio recente è emerso che il processo clinoidale medio era in genere identificabile nelle sezioni angio-TAC della testa e talvolta si riscontra almeno un anello carotico-clinoidale.

La grande ala dello sfenoide contiene tre forami di un certo calibro e altri più piccoli. Il foro rotondo, situato proprio al di sotto dell'estremità mediale della fessura orbitaria superiore, prosegue nel versante mediale della fessura orbitaria inferiore e sbocca nella fossa pterigopalatina; contiene il nervo mascellare (seconda branca del nervo trigemino).

Dietro il foro rotondo si trova il foro ovale che dà passaggio al nervo mandibolare (terza branca del nervo trigemino). Il foro spinoso si trova posterolateralmente al foro ovale e dà passaggio all'arteria e alle vene meningee medie; i vasi solcano il pavimento e la parete laterale della fossa cranica media. Il foro ovale e quello spinoso si aprono nella sottostante fossa infratemporale. Talvolta è presente il piccolo foro di Vesalio, che si trova anteromedialmente al foro ovale e lateralmente al foro rotondo; dà passaggio a una vena emissaria che mette in comunicazione il seno cavernoso e il plesso pterigoideo.

La denominazione "foro lacero" è impropria poiché, più che di un vero e proprio foro, si tratta di uno spazio costituito dalla confluenza incompleta delle fessure petrosfenoidale e petroclivale; potrebbe pertanto essere chiamato anche sincondrosi sfenopetroclivale. Si trova posteromedialmente al foro ovale, in corrispondenza del passaggio tra il solco carotideo dell'osso sfenoide e la porzione petrosa del canale carotideo, è delimitato lateralmente dalla lingua dello sfenoide e dal legamento petroclivale che si estende dalla lingua all'apice della rocca petrosa. La porzione inferiore del foro lacero è richiusa da fibrocartilagine che si estende dalla tuba uditiva e dalla fascia faringobasilare. La porzione superiore del foro contiene il segmento lacero dell'arteria carotide interna e deve essere considerata come l'estensione rostrale della porzione petrosa del canale carotideo (Tauber et al. 1999). Le sole strutture che entrano o escono dalla cavità intracranica attraverso il foro lacero sono i vasi pterigoidei e il nervo pterigoideo (Vidiano), i rami terminali dell'arteria faringea ascendente e le piccole vene emissarie che collegano il plesso pterigoideo extracranico con il seno cavernoso intracranico.

Il margine superiore della rocca petrosa del temporale separa le fosse craniche media e posteriore ed è solcato dal seno petroso superiore. L'impronta, trigeminale (cavo di Meckel), che accoglie il ganglio di Gasser, è situata sulla superficie anteriore della rocca petrosa del temporale, vicino al suo apice. Un'incisura trigeminale liscia decorre all'interno dell'impronta trigeminale; si trova sul margine superiore della rocca petrosa del temporale, anteromedialmente al solco per il seno petroso superiore. A livello dell'incisura, il nervo trigemino passa dalla fossa cranica posteriore alla media e separa il seno petroso superiore dall'osso sottostante. Il legamento petrosfenoidale (di Gruber) si trova all'estremità anteriore dell'incisura trigeminale, inserito su una piccola spicola ossea, il tubercolo petroso (Iaconetta et al. 2003). Il legamento si estende in direzione superiore, anteriore e mediale per inserirsi sulla faccia posteriore e laterale del processo clinoidale posteriore. Il nervo abducente curva bruscamente incrociando il margine superiore della rocca petrosa e medialmente al di sopra del margine laterale del dorso della sella; in genere passa sotto il legamento petrosfenoidale prima di entrare nel seno cavernoso (Ozveren et al. 2002). Questo spazio interdurale (tra strati durali), delimitato superiormente dal legamento petrosfenoidale, lateralmente dall'apice della rocca petrosa e medialmente dal dorso della sella, prende il nome di canale di Dorello (Ambekar et al. 2012). È inoltre definito confluenza venosa petroclivale poiché è riempito di sangue proveniente dagli adiacenti seni venosi, ovvero i seni petrosi superiore e inferiore e i plessi cavernoso e basilare (Barges-Coll et al. 2010).

Lateralmente all'impronta trigeminale passa uno stretto canale che si immette posterolateralmente nello iato per il nervo grande petroso (noto anche come iato del faciale), e ancor più lateralmente si trovano lo iato e il canale per il nervo piccolo petroso (Kakizawa et al. 2007). Posterolateralmente allo iato si trova un'eminanza arcuata arrotondata, prodotta dal sottostante canale semicircolare superiore. È possibile stimare la posizione del tetto del meato acustico interno (canale uditivo interno) nella fossa cranica media utilizzando una linea che suddivide l'angolo sotteso dall'eminanza arcuata e il nervo grande petroso. Il segmento petroso dell'arteria carotide interna si estende dal foro carotideo al foro lacero all'interno del canale carotideo della rocca petrosa del temporale. Il nervo grande petroso decorre al di sopra e parallelamente

alla porzione petrosa del canale carotideo, che può essere deisciente. La porzione ossea della tuba uditiva e il tensore del timpano decorrono parallelamente e appena lateralmente alla porzione petrosa del canale carotideo nel pavimento della fossa cranica media. La coclea è situata nella rocca petrosa del temporale, appena medialmente alla faccia posteriore della porzione petrosa del canale carotideo e anteriormente al meato acustico interno e all'eminanza arcuata. La porzione di rocca petrosa delimitata anteriormente dal nervo mandibolare, lateralmente dal nervo grande petroso, medialmente dal seno petroso superiore e posteriormente dal meato acustico interno e dalla coclea prende il nome di triangolo posteromediale o triangolo della fossa cranica media di Kawase. La petrosectomia anteriore è una procedura chirurgica che consiste nell'asportazione di questo osso per accedere alla fossa cranica posteriore attraverso la fossa media (Kawase et al. 1985) (Cap. 30).

La superficie laterale della rocca petrosa del temporale è formata dal *tegmen tympani*, una sottile lamina ossea che separa la cavità timpanica (orecchio medio) dalla fossa media. Un aumento cronico della pressione intracranica può causare un'erosione del *tegmen tympani* e otorrea spontanea di liquor cefalorachidiano. La parte posteriore del *tegmen tympani* costituisce il tetto dell'antro mastoideo, lateralmente all'eminanza arcuata, e viene chiamata anche *tegmen mastoideum*. Nei crani giovani, una sutura petrosquamosa può essere visibile al limite laterale del *tegmen tympani*, ma questa si oblitera nell'adulto. A mano a mano che il *tegmen tympani* curva verso il basso, la parete laterale della porzione ossea della tuba faringotimpanica e il suo margine inferiore diventano visibili nella fessura squamotimpanica. Lateralmente alla parte anteriore del *tegmen tympani*, la parte squamosa del temporale si ispessisce al di sopra di una piccola area che coincide con la parte più profonda della fossa mandibolare.

FOSSA CRANICA POSTERIORE

La fossa cranica posteriore è costituita dalle ossa sfenoide, temporale e occipitale e contiene il cervelletto, il ponte e il midollo allungato. È delimitata anteriormente dal dorso della sella, dalla faccia posteriore del corpo dello sfenoide e dal processo basilare (o *clivus*) dell'osso occipitale; indietro dalla parte squamosa dell'osso occipitale; lateralmente dalle parti petrosa e mastoidea delle ossa temporali e dalle porzioni laterali (condilari) dell'osso occipitale.

La caratteristica più saliente nel pavimento della fossa cranica posteriore è la presenza del forame magno nell'osso occipitale. Il midollo allungato fuoriesce dalla cavità cranica attraverso il forame magno per continuare come midollo spinale (Cap. 12). Il cervelletto è completamente contenuto all'interno della fossa posteriore. La discesa anomala della parte inferiore del cervelletto (le tonsille) attraverso il forame magno può causare la compressione del midollo a livello del forame magno, dando luogo a una condizione denominata ernia tonsillare o malformazione di Chiari.

Il *clivus* è una superficie inclinata che si estende tra la sella turcica e il forame magno, costituita dal dorso della sella, dalla porzione posteriore del corpo dello sfenoide e dal processo basilare (*clivus*) dell'osso occipitale. La sincondrosi sfeno-occipitale è evidente nel *clivus* del bambino in fase di crescita, ma non nell'adulto. Il *clivus* si trova al centro della parte posteriore della base cranica e separa la rinofaringe dalla fossa cranica posteriore. I cordomi cranici sono tumori maligni che, dal punto di vista istologico, ricordano il tessuto notocordale embrionale e, tipicamente, originano all'interno dell'osso clivale (Fernandez-Miranda et al. 2014). Il *clivus* raggiunge la propria lunghezza definitiva all'età di 11 anni in entrambi i sessi (Krmptić-Nemanić et al. 2005). Su ciascun lato è separato dalla rocca petrosa dell'osso temporale mediante la fessura petro-occipitale (o petroclivale), che è chiusa da una sottile lamina cartilaginea e si estende dal forame lacero (sul versante extracranico) e dal seno cavernoso (sul versante intracranico) fino al forame giugulare. I margini intracranici della fessura sono solcati dal seno petroso inferiore. I condrosarcomi si localizzano in sede intracranica molto spesso nella fessura petroclivale; si tratta di tumori maligni costituiti da cellule trasformate che producono cartilagine.

Il foro giugulare è un'ampia apertura situata tra le ossa temporale e occipitale all'estremità posteriore della fessura petro-occipitale, sopra e lateralmente al forame magno. Il margine inferiore del foro giugulare, liscio, è costituito dalla porzione laterale dell'osso occipitale. Il margine superiore è netto e irregolare ed è costituito dalla rocca petrosa

dell'osso temporale. Contiene un'incisura, il processo intragiugulare, che divide il foro in un grande compartimento posterolaterale, la porzione sigmoidea, che drena il seno sigmoideo, e un piccolo compartimento anteromediale, la porzione petrosa, che drena il seno petroso inferiore. I nervi accessorio, vago e glossofaringeo decorrono lungo il lato mediale del processo intragiugulare; si trovano tra la porzione petrosa (che contiene il seno petroso inferiore insieme a un ramo meningeo dell'arteria faringea ascendente) e la porzione sigmoidea (che contiene il seno sigmoideo insieme a un ramo meningeo dell'arteria occipitale). Il canalicolo (o acquedotto) cocleare, che contiene il "dotto" perilinfatico, è localizzato nella parte più profonda del processo intragiugulare. I fori giugulari sono tipicamente asimmetrici: il foro di destra è in genere più grande rispetto a quello di sinistra, il che rispecchia la dominanza destra del seno sigmoideo e della vena giugulare.

Il tubercolo giugulare è una prominenza arrotondata localizzata in corrispondenza del punto di giunzione tra le porzioni basilare e laterale dell'osso occipitale, appena medialmente rispetto al foro giugulare. Nel loro decorso verso il foro giugulare, i nervi accessorio, vago e glossofaringeo incrociano la porzione posteriore del tubercolo. Il canale dell'ipoglosso (condiloideo anteriore) si trova appena inferiormente al tubercolo giugulare, superiormente al condilo occipitale e medialmente e al di sotto del bordo inferiore del foro giugulare (Morrera et al. 2010).

Dà passaggio al nervo ipoglosso e alla sua branca ricorrente insieme alla branca meningeo dell'arteria faringea ascendente e a una vena emisaria che collega il plesso basilare, intracranico, con la vena giugulare interna, extracranica. Il canale può essere diviso da setti ossei per diverse radicole del nervo ipoglosso. I condili occipitali costituiscono la porzione laterale (o condilare) dell'osso occipitale e si trovano all'interno della faccia anteriore e laterale del forame magno. Su ciascun lato, la superficie mediale dei condili presenta un tubercolo che dà inserzione ai legamenti alari del processo odontoide; la superficie inferiore è convessa e si articola con la superficie superiore della massa laterale dell'atlante. Quando presente, il canale condiloideo posteriore si trova sul versante extracranico, dietro e sopra a ciascun condilo occipitale; il suo orifizio interno è posterolaterale a quello del canale dell'ipoglosso e contiene la vena sopracondiloidea e un ramo meningeo dell'arteria occipitale.

La superficie posteriore della rocca petrosa dell'osso temporale forma gran parte della parete anterolaterale della fossa cranica posteriore. Contiene il meato acustico interno, che si trova anterosuperiormente al forame giugulare, e dà passaggio ai nervi faciale e vestibolococleare, al nervo intermedio e ai vasi labirintici. Una piccola fossa subarcuata rivestita dalla dura madre si trova posteriormente tra il meato acustico interno e lo sbocco dell'acquedotto vestibolare, e alloggia il sacco e il dotto endolinfatico, una piccola arteria e una vena. Il tubercolo soprameatale è una prominenza ossea localizzata superiormente tra il meato acustico interno e la cresta della rocca petrosa (Seoane e Rhoton 1999).

La parte mastoidea dell'osso temporale si trova dietro la rocca petrosa dell'osso temporale nella parete laterale della fossa cranica posteriore. Anteriormente presenta un ampio solco sigmoideo diretto in avanti e in basso, poi in basso e medialmente e, infine, anteriormente al forame giugulare: il solco alloggia il seno sigmoideo. Superiormente, nel punto in cui il solco incrocia l'angolo mastoideo dell'osso parietale, si continua con un solco su cui decorre il seno traverso, poi attraversa la sutura parietomastoidea e discende dietro l'antro mastoideo. In questo punto si può trovare un forame mastoideo che dà passaggio a una vena emissaria proveniente dal seno sigmoideo e a un ramo meningeo dell'arteria occipitale. La parte inferiore del solco sigmoideo attraversa la sutura occipitomastoidea e intacca il processo giugulare dell'osso occipitale. Il solco sigmoideo di destra è in genere più ampio del sinistro.

La parte squamosa dell'occipitale mostra una cresta occipitale interna mediana. Questa decorre posteriormente dal forame magno verso la protuberanza occipitale interna, dà attacco alla falce cerebellare e può essere solcata dal seno occipitale. La protuberanza occipitale interna è vicina alla confluenza dei seni o torculari di Erofilo. È solcata bilateralmente dai seni trasversi che curvano lateralmente con convessità verso l'alto in direzione degli angoli mastoidei delle ossa parietali. Il solco per il seno trasverso è solitamente più profondo a destra, dove costituisce in genere la continuazione del seno sagittale superiore, mentre sulla sinistra è spesso la continuazione del seno retto. Su entrambi i lati il solco trasverso è in continuità con il solco sigmoideo. Sotto il solco trasverso, la cresta occipitale interna separa due fosse poco profonde che

ospitano gli emisferi cerebellari. Il margine adeso del tentorio del cervello si inserisce sul processo clinideo posteriore e ai margini dei solchi per i seni trasverso e petroso superiore.

MENINGI

Tre membrane concentriche, le meningi, avvolgono il cervello e il midollo spinale. Esse forniscono supporto e protezione ai delicati tessuti che circondano. I singoli strati, procedendo dall'esterno all'interno, sono la dura madre o pachimeninge, l'aracnoide e la pia madre. La dura è un rivestimento fibroso opaco e robusto, che suddivide in maniera incompleta la cavità cranica in compartimenti e contiene i seni venosi durali. L'aracnoide è molto più spessa della dura ed è per la maggior parte traslucida. Circonda lassamente il cervello, i nervi e i vasi cranici, estendendosi al di sopra di fessure e solchi. La pia è una membrana trasparente, sottilissima, che segue i contorni del cervello ed è intimamente aderente alla sua superficie.

La dura è separata dall'aracnoide da un sottile spazio subdurale. L'aracnoide è separata dalla pia dallo spazio subaracnoideo, quest'ultimo è assai variabile in profondità; le dilatazioni più ampie dello spazio subaracnoideo sono denominate cisterne subaracnoidee. Lo spazio subaracnoideo contiene il liquor, o liquido cerebrospinale o cefalorachidiano (LCR), secreto dai plessi coroidei del sistema cerebroventricolare. Il liquor circola nello spazio subaracnoideo ed è riassorbito nel sistema venoso attraverso i villi aracnoidei e le granulazioni associate ai seni venosi durali.

Le meningi craniche e spinali sono in continuità attraverso il forame magno. Le meningi craniche sono descritte in questa sezione e le meningi spinali a pagina 782.

DURA MADRE

La dura madre è spessa, densa e fibrosa. È principalmente acellulare ed è composta da fascicoli strettamente adesi di fibre collagene organizzate in lamine. I fascicoli decorrono in diverse direzioni nelle lamine adiacenti, producendo un aspetto simile a quello del lattice, particolarmente apprezzabile a livello del tentorio del cervello e intorno alle aperture o ai fori che talvolta sono presenti nella porzione anteriore della falce cerebrale.

La dura cranica, che riveste la cavità cranica, differisce dalla dura spinale principalmente per la relazione assunta con le ossa circostanti. Ha uno strato interno, o meningeo, e uno esterno, o endosteo. Generalmente, lo strato meningeo ricopre i tessuti neurali, mentre lo strato endosteo aderisce alle strutture ossee. Questi strati sono fusi, eccetto nei punti in cui sono separati per racchiudere i seni venosi che drenano il sangue dal cervello. Ci sono poche differenze istologiche tra gli strati endosteo e meningeo. Entrambi contengono fibroblasti e lo strato endosteo contiene anche osteoblasti. Nella falce cerebrale e nelle vicinanze dei seni sagittali superiore è possibile riscontrare una calcificazione focale.

Lo strato endosteo della dura aderisce alle superfici interne delle ossa craniche, soprattutto a livello delle suture e della base cranica, e intorno al forame magno. Tralci fibrosi passano dalla dura nelle ossa ed è difficile scollare la dura dalle linee di sutura nei crani giovani. Ciononostante, quando le linee di sutura si fondono, la dura si separa da esse. Il foglietto endosteo della dura è in continuità con il pericranio attraverso le suture craniche e i forami, e con il periostio orbitario attraverso la fessura orbitaria superiore. Il foglietto meningeo forma delle guaine tubulari per i nervi cranici quando essi fuoriescono dai fori cranici e queste guaine si fondono con l'epinevrrio nel punto in cui il nervo emerge dal cranio. La guaina durale del nervo ottico si continua con la sclera oculare. La dura si fonde con l'avventizia dei vasi principali, come l'arteria carotide interna e le arterie vertebrali, nelle sedi in cui queste la attraversano per entrare nella cavità cranica.

Lo strato interno, meningeo, della dura è strettamente adeso all'aracnoide al di sopra della superficie dell'encefalo. Tuttavia, le due membrane sono fisicamente adese solo nei punti in cui le vene passano dal cervello ai seni venosi, ad esempio al seno sagittale superiore.

Ematoma extradurale

L'organizzazione anatomica della dura e i suoi rapporti con i seni venosi maggiori, le suture e i vasi sanguigni sono di notevole importanza clinica. Separare la dura dalle ossa craniche richiede una notevole

forza e, di conseguenza, ciò si verifica quando nello spazio extradurale o epidurale avviene un sanguinamento arterioso ad alta pressione. Ciò può essere dovuto a una lesione di un vaso meningeo, a seguito di una frattura cranica. La sede tipica di questa lesione è lungo il decorso dell'arteria meningea media, dove un colpo diretto che causi una frattura delle ossa temporali e/o parietali può lacerare l'arteria causando la rapida raccolta di sangue nello spazio extradurale. Un ematoma extradurale, quindi, si comporta come una massa cranica a rapida espansione che provoca una compressione e uno spostamento cerebrali acuti; si tratta di una classica emergenza medica che richiede una diagnosi immediata e un intervento chirurgico mediante craniotomia per l'evacuazione del coagulo di sangue epidurale e la coagulazione dei vasi lacerati.

Setti durali

Lo strato meningeo della dura si riflette all'interno per formare quattro setti, denominati falce cerebrale, falce cerebellare, diaframma della sella e tentorio del cervelletto, che suddividono parzialmente la cavità cranica in compartimenti.

Falce cerebrale

La falce cerebrale è un robusto setto semilunare posto sul piano sagittale nella fessura longitudinale tra i due emisferi cerebrali (Fig. 20.3). La mezzaluna è stretta anteriormente, dove la falce si inserisce all'apofisi *crista galli*, e larga indietro, dove si fonde con il tentorio del cervelletto: il seno retto decorre lungo questa linea inserzionale (si veda Fig. 20.3). La parte anteriore della falce è sottile e può presentare una serie di perforazioni irregolari. Il suo margine superiore convesso si inserisce alla superficie cranica interna ai lati della linea mediana, fino a raggiungere la protuberanza occipitale interna. Il seno sagittale superiore decorre in un solco cranico nella dura lungo questo margine: la falce si inserisce al labbro inferiore di questo solco. L'estremità inferiore della falce è libera e concava e contiene il seno sagittale inferiore.

Falce cerebellare

La falce del cervelletto è una piccola plica mediana della dura madre che si trova al di sotto del tentorio del cervelletto e si proietta in avanti nell'incisura cerebellare posteriore tra i due emisferi cerebellari. La sua base è diretta verso l'alto e si inserisce alla parte posteriore della superficie inferiore del tentorio del cervelletto sulla linea mediana. Il suo margine posteriore contiene il seno occipitale e si inserisce alla cresta

occipitale interna. L'apice inferiore della falce del cervelletto si divide frequentemente in due piccole pliche, che scompaiono ai lati del forame magno.

Diaframma della sella

Il diaframma della sella è un setto di dura madre piccolo, circolare e orizzontale. Forma un tetto sopra la sella turcica e ricopre la ghiandola pituitaria. L'infundibolo (noto anche come peduncolo ipofisario) passa nella fossa pituitaria attraverso un'apertura centrale nel diaframma. Vi è una considerevole variabilità individuale per quanto riguarda le dimensioni di questa apertura. Il diaframma della sella è un importante punto di riferimento nella chirurgia ipofisaria, poiché i tumori ipofisari di grandi dimensioni si estendono al di sopra di tale struttura e possono assumere una caratteristica forma a manubrio. Attualmente l'opzione di elezione per l'accesso ai tumori ipofisari è rappresentata dall'approccio transfenoidale, a prescindere da un'eventuale estensione soprassellare oltre il diaframma della sella.

Tentorio del cervelletto

La forma del tentorio del cervelletto (si veda Fig. 20.3B) ricorda una tenda da campeggio a palo singolo da cui prende il nome. Si trova tra il cervelletto e i lobi occipitali degli emisferi cerebrali, dividendo la cavità cranica nei compartimenti supratentoriale e infratentoriale, che contengono rispettivamente il telencefalo e il prosencefalo. Il suo margine libero anteriore concavo è separato dal dorso della sella dell'osso sfenoide da un ampio iato curvo, l'incisura o incavo tentoriale, contenente il mesencefalo e la porzione anteriore della faccia superiore del verme cerebellare. Il margine esterno convesso del tentorio posteriormente si inserisce ai labbri dei solchi trasversi dell'osso occipitale e agli angoli posteroinferiori delle ossa parietali, dove comprende i seni trasversi. Lateralmente, è adeso ai margini superiori delle porzioni petrose delle ossa temporali, a questo livello contiene i seni petrosi superiori. Su ciascun lato, accanto all'apice delle rocche petrose del temporale, il foglietto inferiore del tentorio si evagina anterolateralmente sotto il seno petroso superiore per formare un recesso, il cavo di Meckel, tra i foglietti endosteale e meningeo nella fossa cranica media. Il cavo consente l'accesso alla radice posteriore del nervo trigemino e contiene liquor cefalorachidiano e il ganglio di Gasser; il foglietto meningeo evaginato si fonde in avanti con la porzione anteriore del ganglio.

La disposizione della dura madre nella parte centrale della fossa cranica media è complessa. Il tentorio costituisce la parte mediale del pavimento della fossa cranica media. Su entrambi i lati, l'orletto

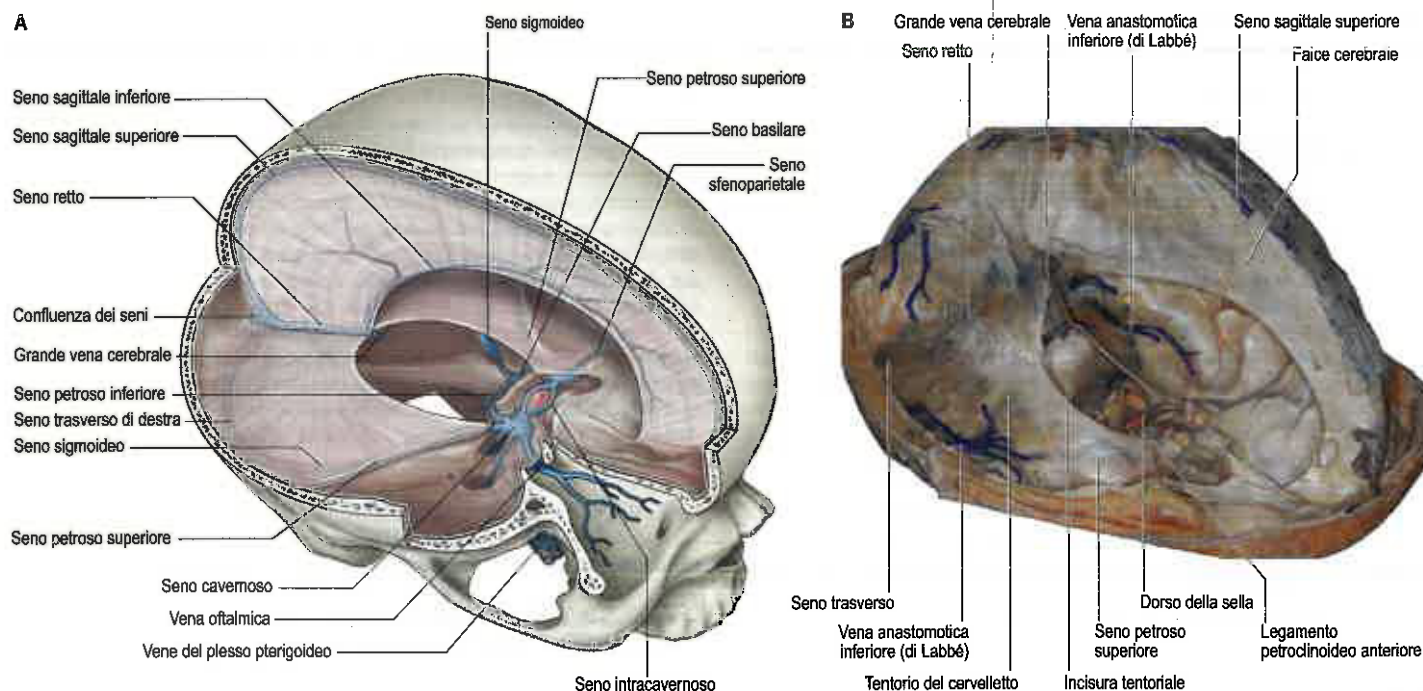


Fig. 20.3 A. Dura madre cerebrale, suoi ripiegamenti e principali seni venosi associati. **B.** Dissezione anatomica di un campione in cui è stato iniettato silicone. (A. Da Drake RL, Vogl AW, Mitchell A [eds], Gray's Anatomy for Students, 2nd ed, Elsevier, Churchill Livingstone. Copyright 2010, con autorizzazione.)

dell'incisura tentoriale si inserisce all'apice dell'osso petroso temporale e si continua in avanti come un ispessimento della dura madre, noto come legamento petroclinoideo anteriore, per inserirsi al processo clinoideo anteriore. Questo legamento costituisce la giunzione del tetto e della parete laterale del seno cavernoso. La porzione periferica del tentorio del cervelletto, inserita al margine superiore della rocca petrosa del temporale, decorre al di sotto del margine libero dell'incisura tentoriale all'apice della rocca petrosa del temporale e si continua in avanti verso il processo clinoideo posteriore come un ispessimento rotondeggiante di dura madre, noto come legamento petroclinoideo posteriore. L'estensione di dura madre tra i legamenti petroclinoidei anteriore e posteriore forma il tetto del seno cavernoso. Su entrambi i lati è perforata superiormente dal nervo oculomotore e indietro dal nervo troclear, che avanzano in direzione anteroinferiore nella parete laterale del seno cavernoso.

Nella parte anteromediale della fossa cranica media, la dura risale a formare la parete laterale del seno cavernoso, raggiunge la sporgenza prodotta dal legamento petroclinoideo anteriore e decorre in direzione mediale formando il tetto del seno cavernoso, punto in cui è perforata dall'arteria carotide interna. Il legamento interclinoideo, tra i processi clinoidei anteriore e posteriore, costituisce il limite mediale del tetto del seno cavernoso e si continua medialmente con il diaframma della sella. In corrispondenza dell'apertura nel diaframma per il peduncolo ipofisario, o immediatamente al di sotto di essa, la dura del diaframma e l'aracnoide soprasellare si uniscono l'una con l'altra e con la capsula della ghiandola pituitaria; lo spazio subaracnoideo non si estende nella sella turca.

Emia transtentoriale

In condizioni normali, la disposizione dei setti durali come la falce cerebrale e il tentorio del cervelletto può aiutare a stabilizzare il cervello all'interno della cavità cranica. Tuttavia, in presenza di un processo espansivo focale cerebrale o di una lesione focale occupante spazio nel cervello o nella cavità cranica, l'effetto massa e l'innalzamento della pressione intracranica possono condurre all'erniazione del cervello sotto la falce cerebrale o, cosa più importante, attraverso l'incisura tentoriale. In tal caso, il lobo temporale mediale e, soprattutto, l'*uncus* determineranno compressione a carico del nervo oculomotore, del mesencefalo e delle arterie cerebrali posteriori. Questo evento potenzialmente letale, che rappresenta un'emergenza neurochirurgica e si verifica in pazienti con lesioni occupanti spazio con sede sopratentoriale, prende il nome di erniazione transtentoriale dell'*uncus*. Anche le lesioni occupanti spazio nel più piccolo compartimento infratentoriale possono portare a erniazione verso l'alto, attraverso lo iato tentoriale, del verme cerebrale (erniazione transtentoriale verso l'alto) o a erniazione verso il basso, attraverso il forame magno, delle tonsille cerebellari (erniazione tonsillare; si veda Fig. 13.20); per queste emergenze neurochirurgiche si rende necessaria una craniectomia suboccipitale.

Innervazione della dura madre cranica

L'innervazione della dura madre cranica deriva principalmente dalle tre branche del nervo trigemino, dal II e III nervo cervicale spinale e dal tronco simpatico cervicale (Fig. 20.4). Sono stati descritti rami meningei meno ben definiti provenienti dai nervi vago e ipoglosso e, forse, dai nervi faciale e glossofaringeo.

Nella fossa cranica anteriore, la dura è innervata dai rami meningei dei nervi etmoidali anteriore e posteriore e dai filamenti anteriori dei rami meningei delle branche mascellare (nervo meningeo medio) e mandibolare (nervo spinoso) del nervo trigemino. I nervi meningeo medio e spinoso sono, in ogni caso, ampiamente distribuiti alla dura della fossa cranica media, che riceve anche filamenti dal ganglio di Gasser. Il nervo spinoso rientra nel cranio attraverso il foro spinoso insieme all'arteria meningea media, si divide nei rami anteriore e posteriore che accompagnano le principali suddivisioni dell'arteria e innerva la dura madre nella fossa cranica media e, per un'estensione minore, la fossa cranica e la teca cranica anteriori. Il ramo anteriore comunica con il ramo meningeo del nervo mascellare; il ramo posteriore innerva anche il rivestimento mucoso delle cellule mastoidee. Il nervo spinoso contiene fibre simpatiche postgangliari provenienti dal plesso meningeo medio. Il nervo del tentorio, un ramo ricorrente della porzione intracranica della branca oftalmica del trigemino, innerva la falce cerebrale sopratentoriale e il tentorio del cervelletto. La stimolazione mec-

canica intraoperatoria della falce può evocare il riflesso trigeminocardiac (Bauer et al. 2005). La dura nella fossa cranica posteriore è innervata dai rami meningei ascendenti dei nervi cervicali superiori che entrano passando attraverso la parte anteriore del forame magno (II e III nervo cervicale) e attraverso il canale dell'ipoglosso e il foro giugulare (I e II nervo cervicale).

I rami meningei provenienti dal vago hanno origine apparente dal ganglio vagale superiore e si distribuiscono alla dura madre nella fossa cranica posteriore. Quelli provenienti dal nervo ipoglosso lasciano il nervo nel suo canale e innervano la diploe dell'osso occipitale, le pareti durali dei seni occipitale e petroso inferiore e gran parte del pavimento e della parete anteriore della fossa cranica posteriore. Questi rami meningei possono non contenere fibre vagali o dell'ipoglosso, ma contengono fibre ascendenti, miste sensitive e simpatiche provenienti dai nervi cervicali superiori e dal ganglio cervicale superiore. Tutti i nervi meningei contengono una componente simpatica postgangliare, provenienti sia dal ganglio simpatico cervicale superiore sia dalla comunicazione con le sue estensioni intracraniche perivascolari. Il ruolo dell'innervazione autonoma della dura madre cranica è controverso.

Le terminazioni nervose sensitive sono limitate alla dura madre e ai vasi sanguigni cerebrali e non si ritrovano né nel cervello stesso né nell'aracnoide o nella pia madre. La stimolazione di queste terminazioni nervose causa dolore, come evidenziato nel corso di interventi di craniotomia a paziente sveglio, ed è alla base di certe forme di mal di testa. La densità dell'innervazione, soprattutto intorno ai seni venosi durali, aumenta durante l'ultima fase della gestazione e raggiunge il massimo al termine per poi diminuire nel corso del primo anno di vita (Davidson et al. 2012).

Seni venosi durali

I seni venosi durali formano una complessa rete di canali venosi che drenano il sangue dal cervello e dalle ossa craniche (si vedano Figg. 20.3 e 11.10; Figg. 20.5 e 20.6). Si trovano tra gli strati endosteo e meningeo della dura madre e sono rivestiti da endotelio, non hanno valvole, e le loro pareti sono prive di tessuto muscolare (Kılıç e Akakin 2008). Si sviluppano inizialmente come plessi venosi e buona parte dei seni dell'adulto conserva, in grado variabile, una struttura plessiforme, piuttosto che evolvere in vasi con un lume singolo. Reti plessiformi di piccole vene drenano nei seni sagittale superiore e inferiore nonché nel seno retto e, con minore frequenza, nei seni trasversi; tralci di tessuto venoso spugnoso, noti come lacune venose, spesso aggettano nel lume dei seni sagittale superiore e trasverso (Browder e Kaplan 1976; Kaplan e Browder 1976).

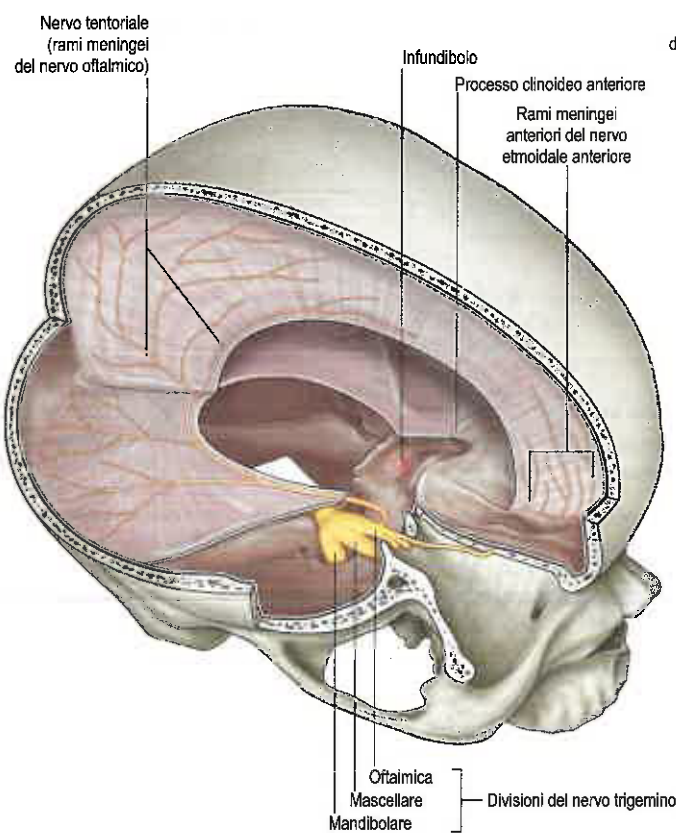
La struttura dei seni venosi cranici, la loro natura plessiforme e le ampie connessioni con le vene cerebrali e cerebellari variano in maniera considerevole, in particolare nei primi anni di vita; ad esempio nell'infanzia la falce cerebellare può contenere ampi canali plessiformi e lacune venose che alimentano il seno occipitale. Queste varianti anatomiche devono essere stabilite caso per caso con angiografia mediante cateterismo, venografia con risonanza magnetica (RM) o con tomografia computerizzata (TC) laddove si ponga l'esigenza clinica. L'esistenza di shunt arterovenosi è stata dedotta dalla dimostrazione di un collegamento tra le arterie meningei medie e il seno sagittale superiore (Browder e Kaplan 1976). Le fistole durali arterovenose sono considerate delle lesioni acquisite che si formano in un'area di trombosi all'interno di un seno. Se il seno rimane completamente trombottizzato, il drenaggio venoso da queste lesioni avviene attraverso le vene corticali o, se il seno è parzialmente pervio, il drenaggio venoso è in genere nel seno coinvolto. Quando il seno rimane chiuso, l'elevata pressione all'interno delle vene corticali che ricevono il flusso arterioso è associata a un rischio di emorragia.

I seni in questione sono i seni sagittale superiore e inferiore, il seno retto, il seno trasverso, il seno sigmoideo, il seno occipitale, il seno cavernoso, il seno intercavernoso, i seni petrosi superiore e inferiore, il seno sfenoparietale, il seno basilare e il seno marginale.

Seno sagittale superiore

Il seno sagittale superiore decorre all'interno dell'inserzione lungo il margine convesso della falce cerebrale. Scava la superficie interna dell'osso frontale, i margini adiacenti delle due ossa parietali e la parte squamosa dell'osso occipitale (si vedano Figg. 20.3, 20.6 e 11.10). Inizia accanto all'apofisi *crista galli*, alcuni millimetri posteriormente al

A



B

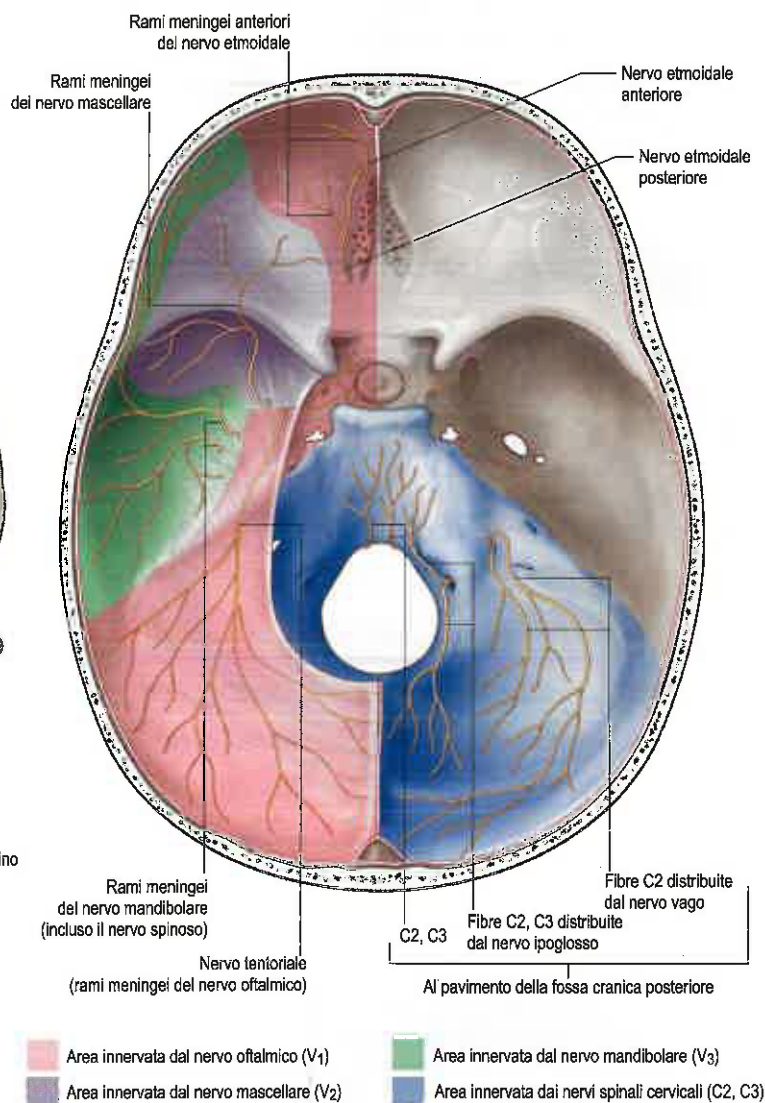


Fig. 20.4 innervazione delle meningi craniche.

foro cieco, e riceve le principali tributarie dalle vene corticali della porzione superiore del lobo frontale, dei lobi parietale e occipitale, e dalla porzione anteriore della superficie orbitaria del lobo frontale. In sezione trasversale il seno è triangolare, con l'apice orientato verso il basso e in continuità con la falce cerebrale. Il suo lume, nel terzo intermedio, è invaso da proiezioni dalle sue pareti durali che possono dividerlo nei canali superiore e inferiore. Il lume è stretto anteriormente e si amplia gradualmente sino a raggiungere all'incirca 1 cm di diametro decorrendo posteriormente. Alla sua estremità posteriore, il seno entra nella confluenza dei seni (nota anche come torcolare o torcolare di Erofilo, anche se il termine, in realtà descrive il canale osseo in cui si trova la confluenza), situata su un lato, in genere il destro, della protuberanza occipitale interna (si veda Fig. 20.3). Alla confluenza dei seni, il seno sagittale superiore in genere devia per diventare continuo con il seno trasverso di destra, ma si connette in genere anche con i seni occipitale e trasverso controlaterale. La dimensione e il grado di comunicazione dei canali che convergono alla confluenza sono assai variabili: ciascun seno coinvolto può essere duplice, ristretto o allargato nei pressi della confluenza.

Vi sono in genere due o tre lacune venose su ciascun lato della linea mediana, denominate rispettivamente frontale o piccola, parietale o ampia, e occipitale o intermedia: tendono a diventare confluenti nell'anziano, producendo un'unica lacuna di forma allungata su ciascun lato. Sottili fasci fibrosi attraversano le lacune e numerose granulazioni aracnoidee aggettano al loro interno (si veda Fig. 20.6; Fig. 20.7). Le lacune drenano principalmente le vene diploiche e meningee.

Lungo il loro decorso verso il seno, le vene corticali passano in genere al di sotto delle lacune. La più grande vena corticale che collega la vena superficiale silviana (cerebrale media) e il seno sagittale superiore è la vena anastomotica superiore (vena di Trolard); spesso decorre nei solchi precentrale, centrale e postcentrale. Accanto al suo margine posteriore, il seno sagittale superiore riceve le vene dal pericranio che passano attraverso i forami parietali. La trombosi acuta e totale del seno sagittale superiore è una condizione estremamente grave che provoca un aumento acuto della pressione intracranica e l'erniazione cerebrale. Una lenta e progressiva occlusione del seno, come avviene nei meningiomi sagittali, può essere compensata dallo sviluppo di un drenaggio venoso collaterale senza che si verifichino conseguenze cliniche.

Seno sagittale inferiore

Il seno sagittale inferiore è localizzato nella metà posteriore o nei due terzi del margine libero della falce cerebrale (si veda Fig. 20.3). Aumenta di dimensioni posteriormente, termina nel seno retto e riceve vene dalla falce e talvolta dalle superfici mediali degli emisferi cerebrali (vene pericallosali anteriori).

Seno retto

Il seno retto si trova alla giunzione della falce cerebrale con il tentorio del cervelletto (si vedano Figg. 20.3 e 11.10). Decorre in direzione posteroinferiore come prolungamento del seno sagittale inferiore e drena nel seno trasverso, molto spesso nel sinistro. Non è, o lo è solo in mini-

Fig. 20.5 Principali seni venosi della base cranica. I seni colorati in blu scuro sono stati aperti.

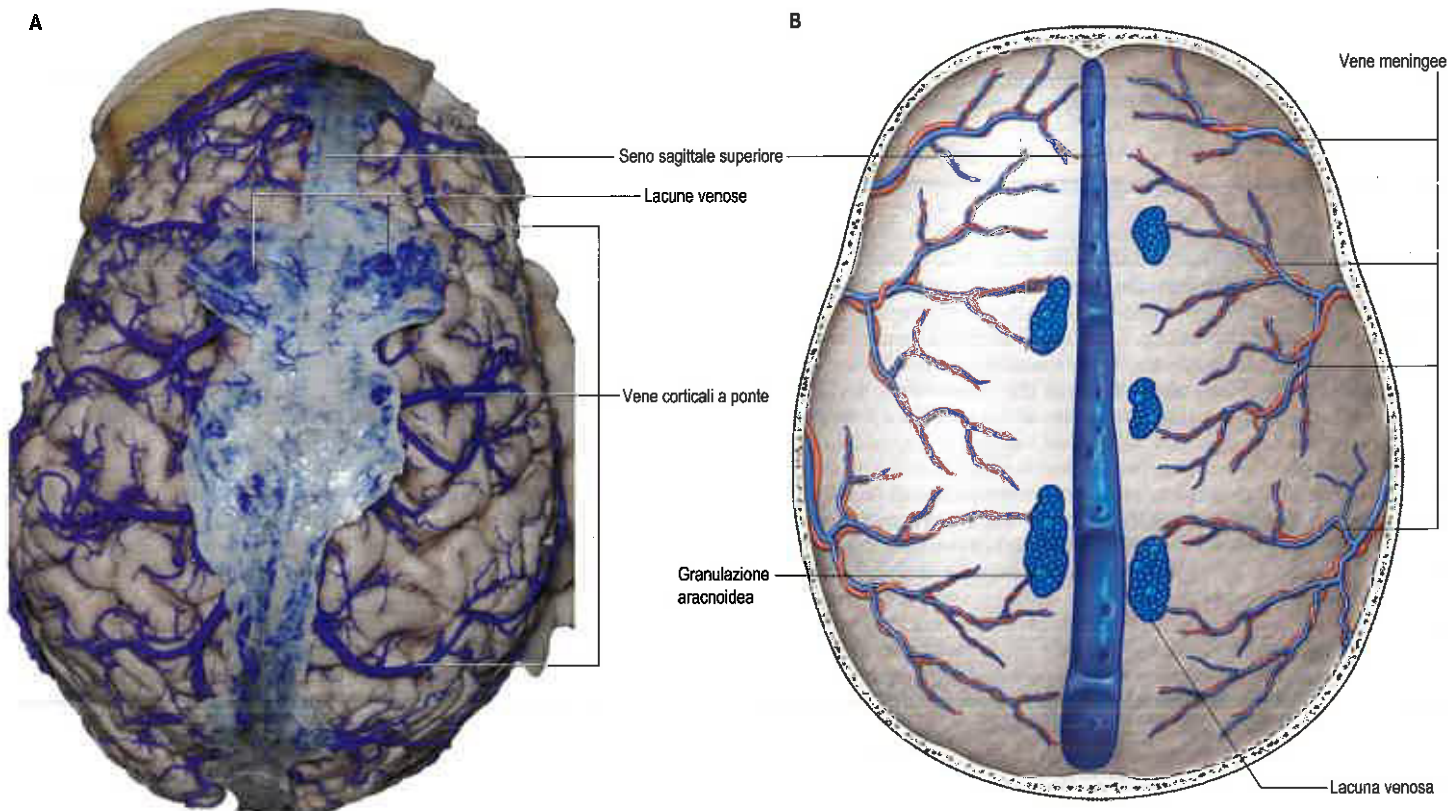
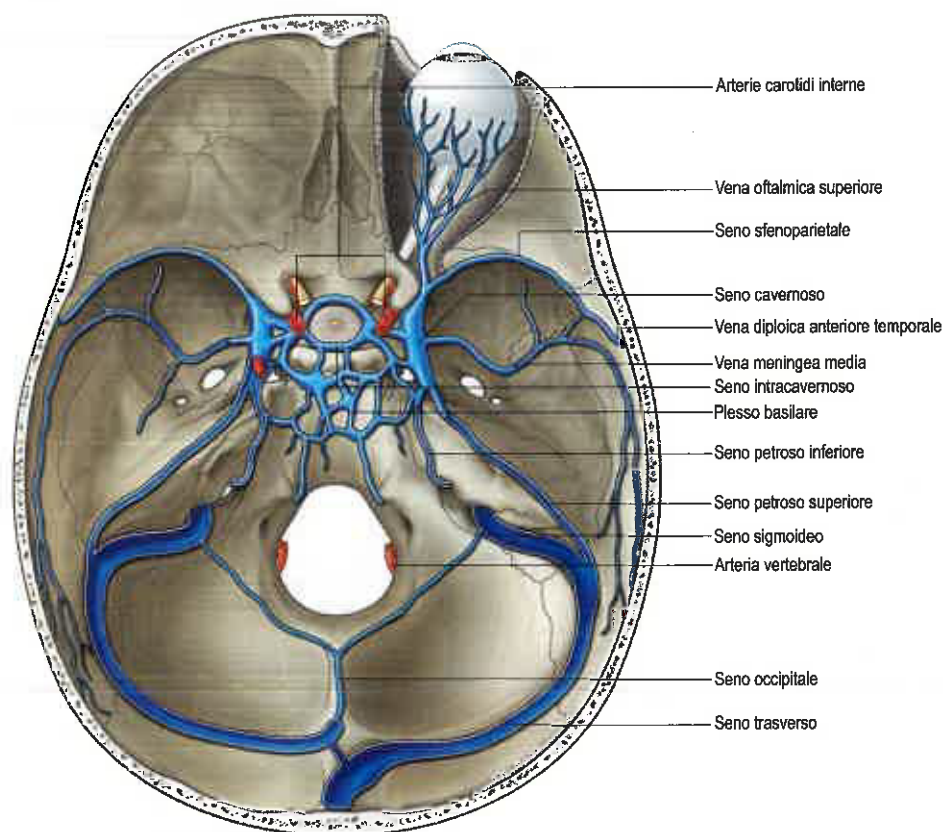


Fig. 20.6 Seno sagittale superiore e lacune venose. **A.** Dissezione anatomica di un campione in cui è stato iniettato silicone. **B.** Seno sagittale superiore aperto dopo rimozione della volta cranica. Si notino i tralci fibrosi che attraversano il seno provenienti da due delle lacune venose. (A. Da Rhoton Collection.)

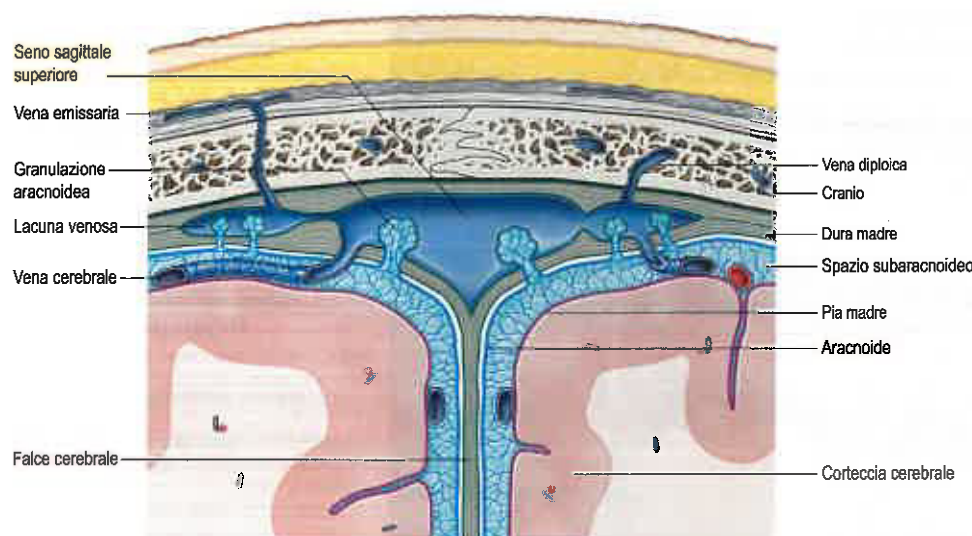


Fig. 20.7 Sezione coronale attraverso il vertex del cranio che mostra i rapporti tra il seno sagittale superiore, le meningi e le granulazioni aracnoidee. (Da Drake RL, Vogl AW, Mitchell A [eds], Gray's Anatomy for Students, 2a ed., Elsevier, Churchill Livingstone. Copyright 2010, con autorizzazione.)

ma parte, continuo con il seno sagittale superiore. Le sue tributarie comprendono la grande vena cerebrale (vena di Galeno), che si forma dalla convergenza tra le vene cerebrali interne e le vene basali, e alcune vene cerebellari superiori. Queste ultime possono dapprima confluire in un breve seno all'interno del tentorio, denominato seno tentoriale mediale.

Seno trasverso

I seni trasversi originano a livello della confluenza dei seni e si inseriscono sulla protuberanza occipitale interna (si vedano Figg. 20.3 e 20.5). Uno, in genere il destro, è in diretta continuità con il seno sagittale superiore, l'altro con il seno retto. Il seno trasverso destro, pertanto, è normalmente più grande e drena il sangue dalle aree superficiali del cervello; il seno trasverso sinistro, invece, drena soprattutto il sangue proveniente dalle parti profonde dell'encefalo. Su entrambi i lati i seni decorrono lungo il margine fisso del tentorio del cervelletto, prima sulla squama dell'osso occipitale, poi sull'angolo mastoideo del parietale. Entrambi seguono una tenue curva in direzione anterolaterale, aumentando di dimensioni a livello della porzione posterolaterale della rocca petrosa dell'osso temporale. Qui curva in basso come seno sigmoideo, che infine si continua con la vena giugulare interna. I seni trasversi ricevono tributarie dalla superficie temporale laterale e dalla superficie basale dei lobi temporale e occipitale. La vena anastomotica inferiore (vena di Labbé) è la più grande vena che collega le vene della scissura di Silvio con il seno trasverso. Tutte le tributarie dei seni trasversi possono dapprima confluire in un seno tentoriale laterale. I seni petrosi superiori drenano nella vena di transizione tra i seni trasverso e sigmoideo sull'altro lato (si vedano Figg. 20.3 e 20.5).

Seno sigmoideo

I seni sigmoidei sono la continuazione dei seni trasversi, a cominciare laddove questi ultimi lasciano il tentorio del cervelletto (si veda Fig. 20.5; Fig. 20.8). Ciascun seno sigmoideo curva inferomedialmente in un solco sul processo mastoideo dell'osso temporale, incrocia il processo giugulare dell'osso occipitale e curva in avanti verso il bulbo giugulare superiore situato posteriormente al forame giugulare. Anteriormente, una sottile lamina ossea separa la sua parte superiore dall'antro mastoideo e dalle cellule pneumatiche. Si connette con le vene pericraniche attraverso le vene emissarie mastoidee e condiloidee. Gli approcci neurochirurgici alla faccia laterale della fossa posteriore (angolo pontocerebellare) sono classificati come retrosigmoideo, quando la craniotomia è localizzata appena dietro al seno sigmoideo, e presigmoideo, quando si perfora l'osso mastoideo davanti al seno per creare una via di accesso più anteriore alla fossa posteriore.

Seno petroso superiore

Questi seni, piccoli e stretti, drenano il seno cavernoso nel seno trasverso su ambo i lati (si vedano Figg. 20.3 e 20.5; Figg. 20.9 e 20.10). Ciascuno di essi abbandona la parte posterosuperiore del seno cavernoso e decorre posterolateralmente nel margine adeso del tentorio del cervelletto, passa poi sopra il nervo trigemino per decorre in un solco sul

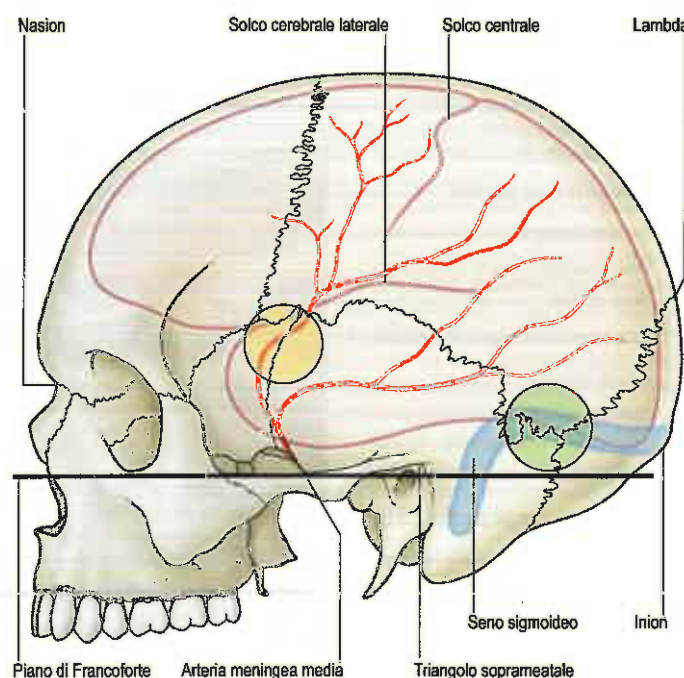


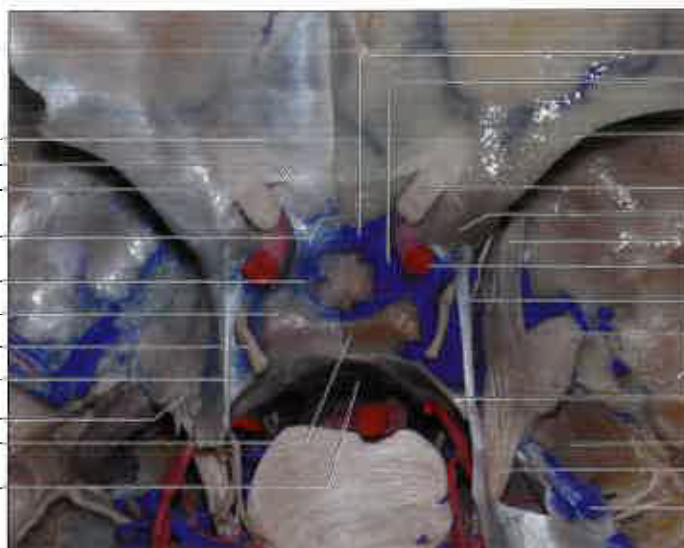
Fig. 20.8 Rapporti dell'encefalo, dell'arteria meningea media e dei seni trasverso e sigmoideo con la superficie del cranio. L'area racchiusa nel cerchio giallo, che include lo pterion, serve per l'esecuzione di una craniotomia pterionale al di sopra del ramo frontale dell'arteria meningea media e della scissura laterale di Silvio; l'area racchiusa nel cerchio verde serve per l'esecuzione di una craniotomia retrosigmoidea che si estende sino alla confluenza tra il seno trasverso e il seno sigmoideo.

margine superiore della rocca petrosa dell'osso temporale e termina unendosi al seno trasverso nel punto in cui questo curva in basso per diventare seno sigmoideo. I seni petrosi superiori possono ricevere vene provenienti dal cervelletto e dal tronco encefalico, come la vena petrosa superiore e, raramente, le vene cerebrali inferiori e timpaniche; si collegano con i seni petrosi inferiori e il plesso basilare.

Seno petroso inferiore

I seni petrosi inferiori drenano il seno cavernoso nelle vene giugulari interne (si vedano Figg. 20.5 e 11.10). Hanno origine sul versante posteroinferiore del seno cavernoso e decorrono all'indietro nella fessura petroclivale, in un solco tra la rocca petrosa del temporale e il processo basilare dell'osso occipitale. Il seno petroso inferiore passa poi, su ciascun lato, attraverso la parte anteromediale del foro giugulare, accompagnato da un ramo meningeo dell'arteria faringea ascendente, e di-

Piano sfenoidale
Limbo sfenoidale
Legamento falciforme
Solco prechiasmatico
Diaframma della sella
Processo clinicoide posteriore
Nervo oculomotore
Triangolo oculomotore
Cavo di Meckel
Dorso della sella
Clivus



Seno intercavernoso superiore
Seno cavernoso
Piccola ala dello sfenoide
Nervo ottico
Processo clinicoide anteriore
Nervo mascellare (V₂)
Arteria carotide interna (sopraclinicoidea)
Legamento petroclinico anteriore
Nervo mandibolare (V₃)
Legamento petroclinico posteriore
Apice della rocca petrosa
Nervo trigemino
Seno petroso superiore

Fig. 20.9 Regione sellare e adiacenti fosse media e anteriore, viste dall'alto, in un campione anatomico in cui è stato iniettato silicone. Sulla metà destra del campione sono stati asportati la dura per mostrare il tetto del seno cavernoso (triangolo oculomotore) e i nervi mascellare e mandibolare che decorrono sul pavimento della fossa media.

A

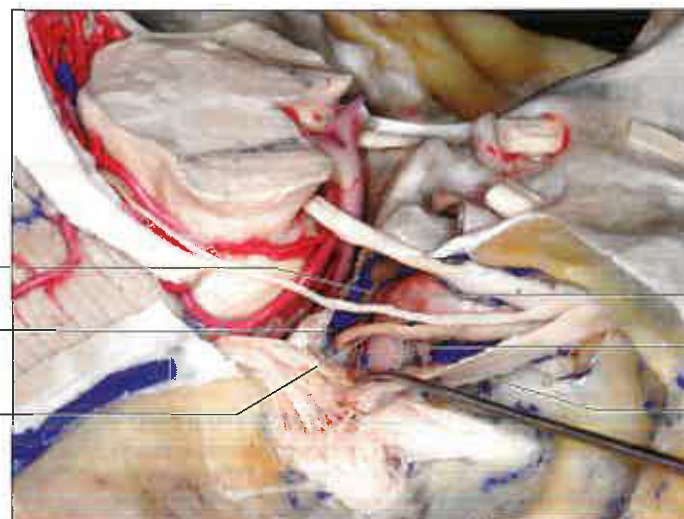
Peduncolo ipofisario
Processo clinicoide posteriore
Nervo oculomotore
Seno cavernoso (triangolo sopratrocleare)
Nervo trocleare
Seno cavernoso (triangolo infratrocleare)
Ganglio di Gasser
Seno petroso superiore
Triangolo posteromediale della fossa media
Nervo grande petroso
Triangolo posterolaterale della fossa media
Arteria meningea media
a livello del foro spinoso



Arteria carotide interna (sopraclinicoidea)
Nervo ottico
Processo clinicoide anteriore
Arteria carotide interna (segmento cavernoso)
Nervo oftalmico (V₁)
Triangolo anteromediale della fossa media
Nervo mascellare (V₂)
Triangolo anterolaterale della fossa media
Nervo mandibolare (V₃)

B

Tronco meningipofisario
Canale di Dorello
Nervo abducente



Arteria carotide interna (segmento cavernoso)
Tronco arterioso inferolaterale
Nervo oftalmico (V₁) (spostato)

Fig. 20.10 A. Veduta laterale della fossa cranica media di destra e parete laterale del seno cavernoso in un campione anatomico in cui è stato iniettato silicone. **B.** Il nervo oftalmico è stato spostato inferiormente per mostrare l'interno del seno cavernoso (nervo abducente, arteria carotide interna e relativi rami) attraverso il triangolo infratrocleare.

scende obliquamente indietro per drenare nel bulbo giugulare superiore. Talvolta drena attraverso una vena che passa nel canale dell'ipoglossoso verso il plesso vertebrale suboccipitale.

I seni petrosi inferiori sono spesso plessiformi. Ognuno riceve le vene labirintiche attraverso il canalicolo cocleare e l'acquedotto vestibolare, e vasi tributari dal midollo allungato, dal ponte e dalla superficie cerebellare inferiore. Gli spazi venosi nell'area sfenopetroclivale, che convogliano anteriormente il sangue proveniente dal seno cavernoso, medialmente il sangue proveniente dal plesso basilare e lateralmente il sangue proveniente dal seno petroso superiore, di solito, drenano nel seno petroso inferiore (Iaconetta et al. 2003).

Seno cavernoso

I seni cavernosi sono due grandi plessi venosi che si trovano su entrambi i lati del corpo dello sfenoide e si estendono dalla fessura orbitaria superiore all'apice della rocca petrosa del temporale, con una lunghezza media di 2 cm e un'ampiezza di 1 cm (si veda Fig. 20.5). La cavità del seno cavernoso si forma quando i due strati di dura madre che rivestono la faccia anteriore dell'ipofisi si separano in corrispondenza del margine laterale della sella; lo strato esterno (endosteo) si continua lateralmente a formare la parete anteriore (o sfenoidale) del seno cavernoso, mentre lo strato interno (meningeo) rimane adeso all'ipofisi e decorre indietro verso il dorso della sella a formare la parete mediale (o sellare) del seno cavernoso. La parete durale posteriore si trova dietro al dorso della sella e al *clivus* superiore ed è in condivisione con il plesso basilare. La parete laterale si estende tra la fessura orbitaria superiore e l'apice della rocca petrosa, e separa il seno cavernoso dal cavo di Meckel, localizzato inferiormente e posteriormente al seno. Il tetto del seno cavernoso è costituito anteriormente dalla dura madre che riveste il margine inferiore del processo clinoidale anteriore (triangolo clinoidale), e dall'area durale compresa tra i processi clinoidali anteriore e posteriore e l'apice della rocca petrosa (triangolo oculomotore) (si vedano Figg. 20.9 e 20.10).

Ciascun seno cavernoso contiene il segmento cavernoso dell'arteria carotide interna, accompagnata dal suo plesso simpatico perivascolare. Il segmento cavernoso dell'arteria carotide è costituito da diverse porzioni: in senso prossimo-distale, ascendente breve, ginocchio posteriore, orizzontale, ginocchio anteriore. Il ginocchio anteriore si continua come il segmento paraclinoidale dell'arteria carotide che, in genere, protrude nella cavità del seno sfenoidale. Il segmento cavernoso dell'arteria carotide dà origine a due rami arteriosi: i tronchi meningoipofisario e inferolaterale (si veda Fig. 20.10). Il tronco meningoipofisario origina in genere dal ginocchio posteriore e dà origine alle arterie ipofisarie, tentoriali e meningee dorsali. Il tronco inferolaterale origina alcuni millimetri distalmente rispetto a quello meningoipofisario e si distribuisce intorno ai nervi sulla parete laterale del seno (per descrizioni più dettagliate di questi rami, comprese le loro varianti principali, si vedano Krisht et al. 1994; Reich et al. 1994; Tekdemir et al. 1998b).

Alcuni nervi cranici decorrono in avanti verso il seno cavernoso per guadagnare l'accesso all'orbita attraverso la fessura orbitaria superiore (si veda Fig. 20.10). I nervi oculomotore e trocleare e la branca oftalmica del nervo trigemino si trovano tutti nella parete laterale del seno. Il nervo abducente entra nel seno cavernoso passando sotto il legamento petrosfenoidale decorrendo in un canale durale, denominato canale di Dorello, appena dietro alla porzione ascendente breve del segmento cavernoso dell'arteria carotide, passa quindi sul lato inferolaterale della porzione orizzontale del segmento cavernoso dell'arteria carotide, appena medialmente al nervo oftalmico. Lo spazio tra i nervi trocleare e oftalmico a livello della parete laterale del seno, noto con il nome di triangolo infratrocleare o di Parkinson, dà accesso alla porzione orizzontale e al ginocchio posteriore del segmento cavernoso dell'arteria carotide, al tronco meningoipofisario e al nervo abducente. A differenza di quanto accade per la branca oftalmica del nervo trigemino, la branca mascellare del medesimo nervo non passa per il seno cavernoso o la sua parete laterale, ma decorre dietro la dura madre della fossa cranica media sotto al livello del seno cavernoso (si veda Fig. 20.10).

All'interno del seno è possibile identificare alcuni spazi venosi più grandi in rapporto con il segmento cavernoso dell'arteria carotide: in posizione superiore, posteriore, inferiore e laterale (modificato da Harris e Rhoton 1976). Le vene oftalmica superiore e inferiore drenano nello spazio inferiore; il plesso basilare e il seno petroso inferiore drenano nello spazio posteriore; il seno petroso superiore sbocca nello spazio superiore; la vena cerebrale media superficiale, le vene cerebrali inferiori e il seno sfenoparietale possono drenare nel compartimento

laterale. Anche le vene che passano attraverso il forame sfenoidale emissario, il forame ovale e il forame lacero possono drenare nel seno cavernoso. Meno spesso, drenano al suo interno anche la vena centrale della retina e la vena frontale tributaria della vena meningea media.

Alcuni tumori possono originare direttamente nel seno cavernoso (meningiomi, emangiomi, schwannomi) o diffondersi al seno cavernoso dalle regioni circostanti (tipicamente, adenomi ipofisari che invadono la parete mediale del seno). Le vie di accesso microchirurgiche transcraniche che consentono di raggiungere il seno cavernoso passano attraverso la parete laterale (triangolo infratrocleare) o il tetto (triangolo oculomotore). I recenti approcci endoscopici effettuati per via endonasale agevolano l'accesso al seno cavernoso attraverso le sue pareti anteriore (via sfenoidale) e mediale (via sellare). Per descrizioni più dettagliate dell'anatomia microchirurgica del seno cavernoso, si vedano Dolenc (1987), Umansky et al. (1994), Seoane et al. (1998), Yasuda et al. (2004), Dolenc e Rogers (2009).

Fistola carotiocavernosa e trombosi del seno cavernoso

Una comunicazione diretta tra la porzione intracavernosa dell'arteria carotide interna e il seno cavernoso crea una fistola carotiocavernosa (FCC); essa può verificarsi per una rottura della parete arteriosa causata da un grave trauma cranico o da un aneurisma. I classici segni sono la ptosi, l'esoftalmo che può essere pulsante, la chemosi congiuntivale, l'edema periorbitario e alterazioni della motilità extraoculare con conseguente diplopia, che è dovuta all'associazione delle paralisi del III, IV e VI nervo cranico. È possibile inoltre riscontrare ipo- o iperestesia del territorio innervato dalla branca oftalmica del V nervo cranico e un riflesso corneale ridotto. Si può inoltre riscontrare, oltre all'edema della papilla del nervo ottico, la presenza di vene retiniche dilatate e tortuose. La persistenza della compressione sul nervo ottico può portare a una cecità permanente. Le fistole carotiocavernose possono essere chiuse con palloni dilatabili o con spirali metalliche flessibili inserite mediante cateterismo della carotide. Qualsiasi processo infettivo che interessi le cavità nasali superiori, i seni paranasali, la guancia, specialmente vicino al canto labiale mediale, il labbro superiore, le narici anteriori o addirittura un dente incisivo o il canino superiore può disseminare per via venosa fino condurre, anche se raramente, alla trombosi settica dei seni cavernosi. I trombi settici raggiungono il seno passando dalla vena faciale o dal complesso venoso pterigoideo attraverso le vene oftalmiche o le vene emissarie che entrano nella cavità cranica attraverso il forame ovale. Si tratta di un'emergenza medica critica con un alto rischio di encefalite disseminata e di trombosi venosa cerebrale.

Seni intercavernosi

I due seni cavernosi sono collegati dai seni intercavernosi superiore, inferiore e posteriore e dal plesso basilare (si vedano Figg. 20.5 e 20.9). I seni intercavernosi superiore e posteriore si trovano a livello dei margini aderenti anteriore e posteriore del diaframma della sella e formano un seno venoso circolare completo. I seni intercavernosi inferiori sono irregolari e di natura plessiforme, e si rilevano frequentemente nell'approccio chirurgico transnasale alla ghiandola pituitaria. L'obliterazione di qualsiasi seno cavernoso non ha conseguenze cliniche poiché tutte le connessioni sono prive di valvole e la direzione del flusso al loro interno è reversibile.

Plesso venoso basilare

Il seno e il plesso basilare sono composti da vasi in connessione reciproca localizzati tra i due strati di dura madre che rivestono il *clivus* (si vedano Figg. 20.5 e 20.9). Il plesso venoso basilare si connette con i seni cavernosi e i seni petrosi inferiore e superiore, e confluisce nel plesso venoso vertebrale interno.

Seno sfenoparietale

I seni sfenoparietali sono canali durali venosi incostanti posti sotto la piccola ala dell'osso sfenoide, accanto alla sua estremità posteriore (si veda Fig. 20.5). Ogni seno curva in direzione mediale per aprirsi nella parte anteriore del seno cavernoso e riceve piccole vene dalla dura madre adiacente e, alle volte, dal ramo frontale della vena meningea media. Può anche ricevere rami di collegamento, nel suo tratto intermedio, dalla vena cerebrale media superficiale, da vene dal lobo temporale e dalla vena diploica temporale anteriore. Nel caso in cui queste connessioni siano ben sviluppate, il seno sfenoparietale è un ampio cana-

le. Il termine seno sfenoparietale potrebbe essere abolito sulla base del fatto che non si tratta di un'entità anatomica reale, bensì della combinazione artificiale di due vasi meningei indipendenti, vale a dire la porzione parietale del ramo anteriore delle vene meningee medie e il seno della piccola ala dello sfenoide (Ruiz et al. 2004).

Seno occipitale

Si tratta del più piccolo dei seni ed è in genere più ampio nei bambini. Si trova nel margine fisso della falce del cervelletto (si veda Fig. 20.5) e, talvolta, è pari. Origina accanto al forame magno da alcuni piccoli vasi, uno dei quali si connette con la fine del seno sigmoideo, e comunica con il plesso vertebrale interno. Termina alla confluenza dei seni (torcolare di Erofilo).

Seno marginale

Il seno marginale circonda il forame magno. Comunica anteriormente con il plesso basilare e posteriormente con il seno occipitale. Drena in genere nel seno sigmoideo o nel bulbo giugulare attraverso piccoli seni e può connettersi sul versante extracranico al plesso venoso vertebrale interno, o alle vene paravertebrali o cervicali profonde nella regione suboccipitale.

Vene emissarie

Le vene emissarie attraversano le aperture craniche e creano connessioni tra i seni venosi intracranici e le vene extracraniche. Alcune sono relativamente costanti, altre possono mancare. Queste connessioni rivestono importanza clinica nel determinare la disseminazione di un'infezione da sedi extracraniche ai seni venosi, ad esempio la disseminazione di un processo infettivo proveniente dalla mastoide ai seni venosi o proveniente dai seni paranasali al seno cavernoso. Sono inoltre importanti poiché possono fornire vie di drenaggio alternative in caso di trombosi dei seni venosi.

Sono state identificate le seguenti vene emissarie. Una vena emissaria mastoidea che decorre nel forame mastoideo connette il seno sigmoideo alle vene auricolare posteriore o occipitale. Una vena emissaria parietale che decorre nel foro parietale collega il seno sagittale superiore alle vene del cuoio capelluto. Il plesso venoso del canale dell'ipoglosso, occasionalmente una singola vena, connette il seno sigmoideo e la vena giugulare interna. Una vena emissaria sopracondiloidea connette il seno sigmoideo e le vene nel triangolo suboccipitale attraverso il canale condilare posteriore. Un plesso di vene emissarie, il plesso venoso del forame ovale, connette il seno cavernoso al plesso pterigoideo attraverso il foro ovale. Due o tre piccole vene attraversano il forame lacero e si connettono con il seno cavernoso, le vene faringee e il plesso pterigoideo. Una vena che decorre nel foro sfenoidale emissario di Vesalio connette il seno cavernoso con le vene faringee e il plesso pterigoideo. Il plesso venoso della carotide interna, che passa attraverso il canale carotideo, connette il seno cavernoso e la vena giugulare interna. Il seno petrosquamoso è una vena emissaria che decorre sulla superficie superiore laterale della rocca petrosa dell'osso temporale. Origina dalla porzione dorsolaterale del seno trasverso, prima della confluenza con il seno petroso superiore, e drena anteroinferiormente nella vena retromandibolare e anteromedialmente nel plesso venoso pterigoideo. Di solito scompare negli ultimi 3 mesi di vita prenatale, durante lo sviluppo dell'organizzazione venosa dell'adulto. Una vena può attraversare il foro cieco e collegare le vene nasali con il seno sagittale superiore. Una vena occipitale emissaria connette in genere la confluenza dei seni con la vena occipitale attraverso la protuberanza occipitale e riceve anche la vena diploica occipitale. Il seno occipitale si mette in connessione intorno al forame magno con delle vene, denominate seni marginali, che hanno uno sviluppo variabile e attraverso queste ultime si collega con i plessi venosi vertebrali: questa via fornisce un drenaggio venoso alternativo quando la vena giugulare è ostruita o legata. Le vene oftalmiche sono potenziali emissarie, in quanto connettono le vene intracraniche con quelle extracraniche.

Arterie e vene meningee e vene diploiche

Nonostante il loro nome, le arterie meningee craniche sono principalmente periostali (Fig. 20.11A). I loro territori di irrorazione principali sono l'osso e il midollo emopoietico e soltanto alcuni rami arteriosi sono distribuiti alla dura madre cranica in sé e per sé.

Le branche dei vasi meningei si trovano prevalentemente nello strato endosteo della dura. Nella fossa cranica anteriore, la dura è vascola-

rizzata dalle branche meningee anteriori delle arterie etmoidali anteriori e posteriori, dai rami della carotide interna e da una branca dell'arteria meningea media. Nella fossa cranica media, la dura è vascolarizzata dai rami meningei medi e accessori dell'arteria massellare interna, da un ramo dell'arteria faringea ascendente penetrato dal foro lacero, dai rami dell'arteria carotide interna e da una branca ricorrente dell'arteria lacrimale. Nella fossa cranica posteriore, la dura è vascolarizzata dai rami meningei dell'arteria occipitale (uno entra nel cranio dal foro giugulare e l'altro entra dal foro mastoideo), dai rami meningei posteriori dell'arteria vertebrale e da piccoli rami occasionali dell'arteria faringea ascendente che entrano dal foro giugulare e dal canale dell'ipoglosso, e dalle arterie meningee dorsale e tentoriale che originano dal tronco meningopofisario. L'anatomia delle arterie meningee spiega la vascolarizzazione ai tumori che originano dalle meningi (meningiomi), nonché l'architettura delle fistole e delle malformazioni artero-venose durali. Per informazioni dettagliate sull'anatomia chirurgica delle arterie meningee, si vedano Lasjaunias et al. (2001), e Martins et al. (2005).

Arteria meningea media

L'arteria meningea media è la più grande delle arterie meningee. Origina dalla prima parte dell'arteria massellare nella fossa infratemporale e passa attraverso le radici del nervo auricolotemporale. Si trova lateralmente al muscolo tensore del velo palatino, poi entra nella cavità cranica attraverso il forame spinoso e decorre nel solco anterolaterale sulla parte squamosa dell'osso temporale, dividendosi nelle branche frontale e parietale (si vedano Figg. 20.10 e 20.11). Il ramo frontale è anteriore, è più grande e incrocia la grande ala dello sfenoide ed entra a livello dell'angolo sfenoidale dell'osso parietale, in un solco o in un canale, detto canale sfenoparietale. Si divide in rami tra la dura madre e il cranio: alcuni rami risalgono verso il vertice. Il ramo parietale è posteriore, si incurva indietro sulla parte squamosa del temporale, raggiunge il margine inferiore dell'osso parietale anteriormente al suo angolo mastoideo e si divide per vascolarizzare le parti posteriori della dura madre e del cranio. Questi rami frontale e parietale si anastomizzano sia con le controlaterali sia con le arterie meningee anteriore e posteriore.

I rami gangliari vascolarizzano il ganglio di Gasser e le radici associate. Il ramo petroso entra nello iato per il nervo grande petroso, vascolarizza il nervo faciale, il ganglio genicolato e la cavità timpanica, e si anastomizza con l'arteria stilomastoidea (El Khoully et al. 2008). L'arteria timpanica superiore decorre nel canale per il muscolo tensore del timpano e supplisce sia il muscolo sia la mucosa che riveste il canale. I rami temporali attraversano dei piccolissimi fori nella grande ala dello sfenoide e si anastomizzano con le arterie temporali profonde che vascolarizzano il muscolo temporale. Un ramo anastomotico entra nell'orbita lateralmente, passa dalla fessura orbitaria superiore, e si anastomizza con un ramo ricorrente dell'arteria lacrimale: si ritiene che l'occasionale origine dell'arteria lacrimale dall'arteria meningea media derivi dall'ampliamento di questa anastomosi.

Arteria meningea accessoria

L'arteria meningea accessoria può originare sia dall'arteria massellare sia dalla meningea media. Entra nella cavità cranica attraverso il foro ovale e vascolarizza il ganglio di Gasser, la dura madre e l'osso. La sua distribuzione principale è extracranica, soprattutto ai muscoli pterigoideo mediale e laterale nella parte superiore della testa, al muscolo tensore del velo palatino, alla grande ala e alle lamine pterigoidee dell'osso sfenoide, al nervo mandibolare e al ganglio otico. È talvolta rimpiazzata da piccole arterie separate.

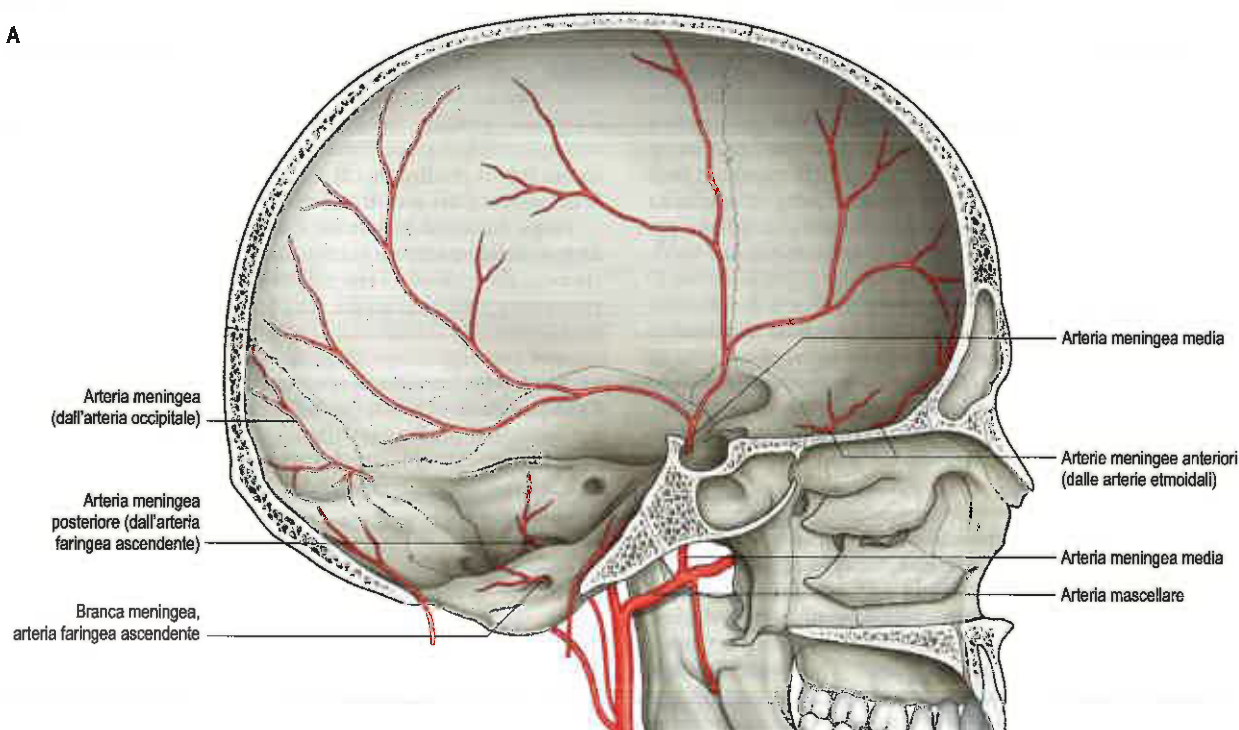
Vene meningee

Le vene meningee hanno origine da vasi plessiformi nella dura madre e drenano in vasi efferenti posti nello strato durale esterno, esse si collegano a lacune collegate ad alcuni dei seni cranici. Comprendono le vene meningee medie e le vene diploiche. Le vene intracraniche comunicano anche con i vasi extracranici attraverso vene emissarie.

Vena meningea media (seno)

La branca frontale (anteriore) della vena meningea media, in genere sotto forma di due canali paralleli che accompagnano l'arteria meningea media, attraversa il pavimento della fossa cranica media, passando dal forame ovale o dal foro spinoso, dirigendosi verso lo pterion. Le vene successivamente decorrono in direzione craniale lungo il margine anteriore della squama del parietale per svuotarsi nelle lacune venose del

A



B

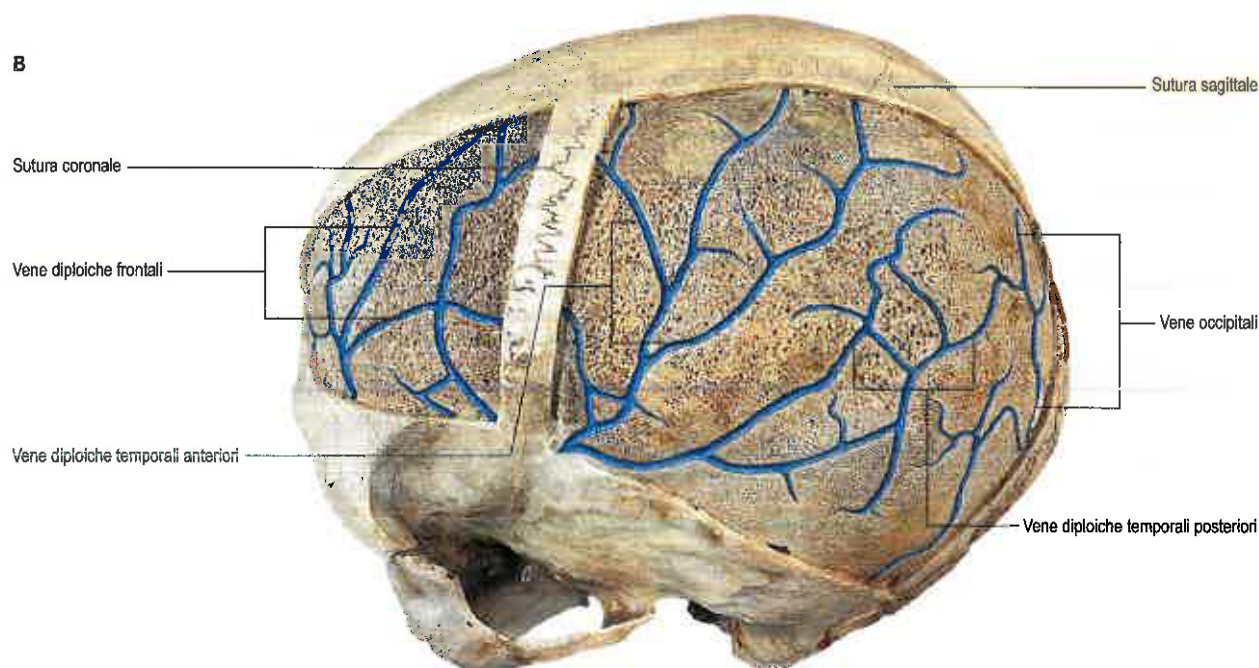


Fig. 20.11 A. Arterie meningehe. **B.** Canali diploici e vene diploiche dopo l'asportazione del tavolo esterno della teca cranica. (A. Da Drake RL, Vogl AW, Mitchell A [eds], *Gray's Anatomy for Students*, 2nd ed, Elsevier, Churchill Livingstone. Copyright 2010, con autorizzazione. B. Da Waschke J, Paulsen F [eds], *Sobotta Atlas of Human Anatomy*, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer, 2013, con autorizzazione.)

seno sagittale superiore. Decorrendo lungo la maggior parte del versante laterale della piccola ala dello sfenoide, i rami anteriori dei vasi meningei medi sono contenuti per un breve tratto in un canale osseo, il canale sfenoparietale di Trolard, che poi esse abbandonano per entrare in un solco sulla superficie interna della squama del parietale. Le vene si trovano più vicino all'osso rispetto all'arteria e, talvolta, occupano solchi separati: sono particolarmente esposte a lacerazioni nelle fratture craniche. Prima di entrare nel canale sfenoparietale, il ramo anteriore della vena meningea media in genere si connette con il seno della piccola ala dello sfenoide. Quest'ultima è connessa medialmente con i margini anteriore e superiore del seno cavernoso da un canale che passa al di sopra della vena oftalmica superiore per raggiungere il seno cavernoso.

Il tronco parietale (posteriore) della vena meningea media può attraversare il foro spinoso per terminare nel plesso venoso pterigoideo. Il tronco frontale può anche raggiungere questo plesso attraverso il foro ovale o terminare nel seno sfenoparietale o cavernoso (si veda Fig. 20.5). La vena meningea media riceve vasi tributari meningei e piccole vene cerebrali inferiori ed entra in connessione con le vene diploiche e cerebrali superficiali. Spesso presenta granulazioni aracnoidee.

Vene diploiche

Le vene diploiche sono dei vasi ampi, a parete sottile, che occupano canali nella diploe delle ossa craniche (si veda Fig. 20.11B). In genere vengono descritti quattro tronchi principali: le vene diploiche frontale,

temporale anteriore e posteriore, e occipitale. La vena frontale sbocca nella vena sopraorbitaria e nel seno sagittale superiore; la vena temporale anteriore è principalmente confinata all'osso frontale e sbocca nel seno sfenoparietale, e in una delle vene temporali profonde attraverso un'apertura nella grande ala dello sfenoide; la temporale posteriore è situata nell'osso parietale e si svuota nel seno trasverso sia tramite un'apertura all'angolo mastoideo dell'osso parietale sia tramite il foro mastoideo; l'occipitale, la più ampia delle quattro vene, è confinata all'osso occipitale, e può aprirsi esternamente nella vena occipitale, oppure internamente nel seno trasverso o alla confluenza dei seni.

Seno del pericranio

Il seno del pericranio è una rara condizione dovuta a delle connessioni anomale, congenite o acquisite, tra un nodulo extracranico pieno di sangue e un seno venoso durale intracranico; la comunicazione avviene attraverso delle vene diploiche e/o emissarie dilatate (Sheu et al. 2002).

ARACNOIDE E PIA MADRE

L'aracnoide e la pia madre sono spesso indicate con il termine comprensivo di leptomeningi. Sono separate dallo spazio subaracnoideo e collegate da trabecole. Sono composte da cellule che condividono un'origine embrionale comune dal mesenchima che circonda il sistema nervoso in via di sviluppo. Lo strato esterno dell'aracnoide, cioè l'interfaccia tra dura e aracnoide, è formato da cinque o sei strati di cellule connesse da numerosi desmosomi e *tight junction*. Questo strato forma una barriera che normalmente previene la diffusione del LCR, attraverso l'aracnoide nello spazio subdurale. Lo strato centrale dell'aracnoide è in stretta connessione con il foglietto esterno ed è formato da cellule poligonali fittamente stipate connesse da desmosomi e *gap junction*. Le cellule sono connesse più lassamente nel foglietto interno dell'aracnoide, dove esse si frammischiano con tralci di collagene in continuità con trabecole che attraversano lo spazio subaracnoideo. Le cellule leptomeningee non sono circondate da una membrana basale, tranne nei punti in cui sono in contatto con il collagene nei foglietti interni dell'aracnoide e sul versante profondo della pia.

I rapporti anatomici dell'aracnoide con la pia madre variano per estensione nelle regioni cerebrale e spinale. La parte cerebrale dell'aracnoide riveste il cervello lassamente. Non penetra nei solchi o nelle scissure, tranne che nelle scissure interemisferiche e di Silvio, e riveste la superficie superiore della fossa pituitaria. L'aracnoide si separa facilmente dalla dura sulla superficie cerebrale, ma aderisce all'avventizia dell'arteria carotide interna e alle arterie vertebrali nei punti in cui esse penetrano nello spazio subaracnoideo. L'aracnoide si riflette sulla superficie dei vasi sanguigni e dei nervi cranici che decorrono nello spazio subaracnoideo; questa nozione è alla base della dissezione microchirurgica subaracnoidea per l'esposizione dei vasi cerebrali e cranici. Le cisterne subaracnoidee sono cavità costituite dall'ampia separazione della pia madre dall'aracnoide, particolarmente frequente sulla superficie basale del cervello, dove si trovano le cisterne basali. La conoscenza dei contenuti neurali e vascolari di ognuna delle cisterne basali è particolarmente utile per il neurochirurgo ai fini della pianificazione e dell'esecuzione di procedure intracraniche. Poiché questo aspetto esula dai fini del presente capitolo, si rimanda il lettore interessato direttamente a Yasargil (1984).

Ematoma subdurale

La dissezione dell'aracnoide dalla dura madre richiede una limitata forza fisica, il che significa che il danno a carico delle piccole vene che decorrono a ponte in questo spazio può causare un ematoma subdurale

anche dopo un trauma cranico relativamente modesto. Negli ematomi subdurali subacuti o cronici, l'accumulo è spesso a pressione relativamente bassa e raramente costituisce un'emergenza medica: anche raccolte notevoli possono essere tollerate su base cronica con sintomi lievi o assenti e possono essere trattate mediante drenaggio chirurgico attraverso piccoli fori eseguiti nel cranio con il trapano. In molti casi vi sono alcuni fattori predisponenti, come un'atrofia cerebrale o l'aumento delle dimensioni dei sottostanti spazi subaracnoidei.

Negli ematomi subdurali acuti si verifica un rapido accumulo di sangue nello spazio subdurale, in genere in seguito a un grave trauma cranico, che richiede l'esecuzione di un drenaggio neurochirurgico di emergenza mediante ampie craniotomie o craniectomie. La distinzione tra gli ematomi subdurali ed extradurali alla TC è correlata alle caratteristiche anatomiche del coagulo.

Le raccolte extradurali tendono a essere lentiformi, riflettendo così l'alta pressione richiesta per separare la dura dal periostio. Non possono estendersi profondamente a qualsiasi seno durale maggiore e non possono estendersi lungo la falce cerebrale o il tentorio del cervelletto. Al contrario, gli ematomi subdurali acuti tendono ad assumere una forma biconcava e spesso seguono la linea della dura lungo la falce o il tentorio.

Bibliografia

- Browder J, Kaplan HA 1976 Cerebral Dural Sinuses and their Tributaries. Springfield, IL: Thomas.
A description of variations in the form of the superior sagittal and other venous sinuses.
- Dolenc VV 1987 The Cavernous Sinus. Vienna: Springer.
Professor Dolenc's description of his pioneering studies on the surgical anatomy of the cavernous sinus, which enabled the development of surgical approaches to this region.
- Fernandez-Miranda JC, Tormenti M, Latorre F et al 2012 Endoscopic endonasal middle clinoidectomy: anatomical, radiological, and technical note. *Neurosurgery* 71:ONS233-9; discussion ONS239.
A brief anatomical note that illustrates the surgical anatomy and variations of the middle clinoid.
- Iaconetta G, Fusco M, Samii M 2003 The sphenopetroclival venous gulf: a microanatomical study. *J Neurosurg* 99:366-75.
A detailed anatomical study of the abducens nerve, Dorello's canal and the so-called sphenopetroclival venous gulf.
- Lasjaunias P, Berenstein A, ter Brugge KG 2001 Surgical Neuroangiography. Berlin: Springer.
A comprehensive angiographic study describing the anatomical variations of the meningeal arteries.
- Martins C, Yasuda A, Campero A et al 2005 Microsurgical anatomy of the dural arteries. *Neurosurgery* 56:211-51.
A detailed anatomical study of the variations of the meningeal arteries and their surgical implications.
- Rhoton AL 2007 Cranial Anatomy and Surgical Approaches. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.
An essential masterpiece in microsurgical neuroanatomy and surgical approaches developed by Professor Rhoton after 40 years devoted to the field.
- Yasargil MG 1984 Microneurosurgery, vol 1. New York: Thieme.
A monumental work in which Professor Yasargil describes the basal cisterns and their implications for microneurosurgery.

Il collo si estende dalla base del cranio e dal margine inferiore della mandibola al limite superiore del torace.

CUTE

La cute nel collo è normalmente sottoposta a tensione. Le linee di maggiore tensione sono state indicate con il termine di "linee di tensione a cute rilassata"; si ritiene che le incisioni chirurgiche praticate lungo queste linee guariscano lasciando cicatrici postoperatorie minime.

Vascolarizzazione e drenaggio linfatico della cute

I vasi sanguigni che irrorano la cute del collo originano principalmente dalle arterie faciale, occipitale, auricolare posteriore e succlavia. Essi formano una ricca trama sia nel contesto del muscolo platysma sia nel sottocute. Tale situazione anatomica permette la vitalità dei lembi cutanei nel corso della dissezione del collo, a prescindere dal fatto che essi contengano o meno il muscolo platysma. Si deve prestare una grande attenzione alle loro caratteristiche al fine di evitare le cosiddette "giunzioni a tre punti" qualora l'area sia stata precedentemente irradiata e la sua vitalità sia quindi compromessa.

La cute cervicale anteriore è principalmente vascolarizzata dall'arteria tiroidea superiore e dal ramo cervicale trasverso dell'arteria succlavia. La cute posteriore è irrorata da rami provenienti dall'arteria occipitale e dai rami cervicale profondo e cervicale trasverso dell'arteria succlavia. La cute della porzione superiore del collo è irrorata posteriormente dall'arteria occipitale e dal suo ramo sternocleidomastoideo superiore; anteriormente dai rami sottomandibolare e sottomentale dell'arteria faciale. Inferiormente, la cute è irrorata dall'arteria cervicale trasversa e/o dal ramo soprascapolare dell'arteria succlavia.

Il pattern di drenaggio venoso della cute del collo rispecchia quello della vascolarizzazione arteriosa: le vene drenano nelle vene giugulare e faciale.

Molti vasi linfatici che drenano i tessuti cervicali superficiali decorrono in prossimità dei margini del muscolo sternocleidomastoideo e si portano ai linfonodi cervicali profondi superiori o inferiori. Alcuni vasi linfatici passano invece al di sopra del muscolo sternocleidomastoideo o nel triangolo posteriore e drenano nei linfonodi cervicali superficiali e occipitali (si veda Fig. 21.15). La linfa proveniente dalla regione superiore del triangolo anteriore drena nei linfonodi sottomandibolari e sottomentali. I vasi provenienti dalla cute cervicale anteriore sotto l'osso ioide sono diretti ai linfonodi cervicali anteriori satelliti delle vene giugulari anteriori e i loro rami efferenti si portano ai linfonodi cervicali anteriori profondi di entrambi i lati, inclusi i gruppi sottoioideo, prelaringo e pretracheale. Un linfonodo cervicale anteriore occupa spesso lo spazio soprasternale.

Innervazione cutanea

La cute cervicale è innervata da rami dei nervi cervicali, attraverso i rami sia ventrali che dorsali (si veda Fig. 37.8). I rami dorsali innervano la cute che riveste la nuca e il cuoio capelluto, mentre i rami ventrali innervano la cute che ricopre le porzioni anteriore e laterale del collo e l'angolo della mandibola (Fig. 21.1). I rami dorsali del I, VI, VII e VIII nervo cervicale non hanno una distribuzione cutanea nel collo. Il nervo grande occipitale innerva principalmente il cuoio capelluto; esso origina dalla divisione mediale del ramo dorsale del II nervo cervicale. Le porzioni mediali dei rami dorsali del III, del IV e del V nervo cervicale penetrano nel muscolo trapezio e lo attraversano per innervare la cute sovrastante la nuca mantenendo una distribuzione somatomerica. I rami ventrali del II, III e IV nervo cervicale, attraverso il plesso cervicale, forniscono i seguenti rami cutanei: nervi piccolo occipitale, grande auricolare, cutaneo trasverso e sopraclavicolare (si veda Fig. 21.1). (Per i dettagli sui rami motori del plesso cervicale, si veda oltre.)

Nervo piccolo occipitale

Il nervo piccolo occipitale origina principalmente dal II nervo cervicale, sebbene alcune fibre provenienti dal III nervo cervicale possano talora contribuire alla sua costituzione. Il nervo decorre dapprima anteriormente al piano del nervo accessorio per poi avvolgerlo e porsi in posizione anteriore rispetto a esso. Successivamente il nervo piccolo occipitale risale lungo il margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo. In prossimità del cranio perfora la fascia cervicale profonda portandosi in alto sino al cuoio capelluto, decorrendo dietro il padiglione auricolare per innervare la cute e anastomizzarsi con i nervi grande auricolare, grande occipitale e con il ramo auricolare del nervo faciale. Il suo ramo auricolare innerva la cute del terzo superiore del versante mediale del padiglione auricolare e si anastomizza con il ramo posteriore del nervo grande auricolare. Talvolta il ramo auricolare origina dal nervo grande occipitale. È stato suggerito che la compressione o lo stiramento del nervo piccolo occipitale contribuisca al mal di testa cervicogenico (Lucas et al. 1994).

Nervo grande auricolare

Il nervo grande auricolare è il ramo ascendente maggiore del plesso cervicale. Origina dal secondo e dal terzo ramo cervicale, circonda il margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo, perfora la fascia cervicale

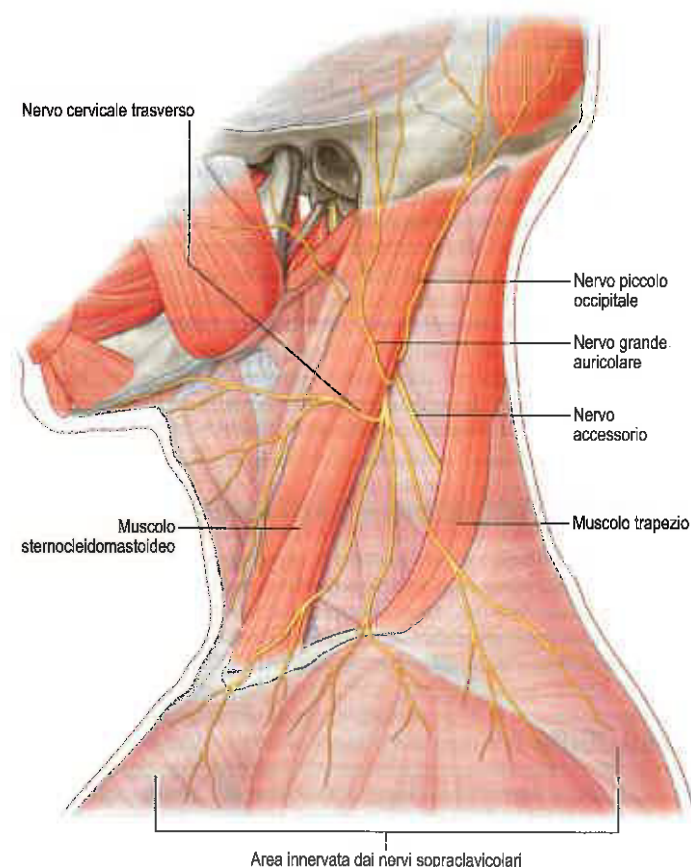


Fig. 21.1 Rami cutanei del plesso cervicale. Il nervo accessorio è indicato anche dove incrocia il triangolo posteriore per innervare il muscolo trapezio. Si noti che lo spazio tra le inserzioni superiori dei muscoli sternocleidomastoideo e trapezio non è normalmente così ampio come è mostrato in questa immagine. (Da Drake RL, Vogl AW, Mitchell A [eds], Gray's Anatomy for Students, 2nd ed, Elsevier, Churchill Livingstone. Copyright 2010.)

profonda e risale sul muscolo al di sotto del muscolo platysma, insieme alla vena giugulare esterna. Raggiunta la parotide, si suddivide nei rami anteriore e posteriore. Il ramo anteriore si distribuisce alla cute della faccia sopra la parotide e si anastomizza nel contesto della ghiandola con il nervo faciale. Questa correlazione tra l'innervazione sensitiva somatica (nervo grande auricolare) e le fibre parasimpatiche secretomotorie dirette alla parotide è considerata parte delle basi anatomiche per il fenomeno del sudore gustatorio (sindrome di Frey), osservato dopo interventi di parotidectomia con intrinseca distruzione dell'innervazione secretomotoria. Il ramo posteriore innerva la cute che riveste il processo mastoideo e la parte posteriore dell'orecchio, a eccezione della sua porzione superiore; un suo ramuscolo perfora l'orecchio per raggiungere la superficie laterale dove si distribuisce al lobulo e al padiglione. Durante la chirurgia della parotide si cerca di preservare il ramo posteriore in modo da evitare un deficit di innervazione sensitiva del padiglione auricolare. Il ramo posteriore si anastomizza con il nervo piccolo occipitale, con il ramo auricolare del vago e con il ramo auricolare posteriore del nervo faciale.

Nervo cutaneo trasverso del collo

Il nervo cutaneo trasverso del collo origina dal secondo e dal terzo ramo cervicale. Piega intorno al margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo a livello del suo punto intermedio e decorre in avanti obliquamente, profondamente alla vena giugulare esterna. Perfora la fascia cervicale profonda e si divide al di sotto del muscolo platysma nei rami ascendente e discendente, che si distribuiscono alla regione anterolaterale del collo. I suoi rami ascendenti risalgono verso la regione sottomandibolare, formando un plesso nervoso con il ramo cervicale del nervo faciale sotto il muscolo platysma. Alcuni rami perforano il muscolo platysma e si distribuiscono alla cute della regione anterosuperiore del collo. I suoi rami discendenti perforano il muscolo platysma e si distribuiscono alla cute anterolaterale del collo, fino allo sterno.

Nervi sopraclaviccolari

I nervi sopraclaviccolari originano da un tronco comune costituito dai rami provenienti dal III e dal IV nervo cervicale ed emergono lungo il margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo. Il tronco nervoso così costituito discende al di sotto del muscolo platysma e della fascia cervicale profonda e si suddivide nei rami mediale, intermedio e laterale o posteriore. Questi rami divergono tra loro e perforano la fascia cervicale profonda poco sopra la clavicola. I nervi sopraclaviccolari mediali decorrono inferomedialmente in prossimità della vena giugulare esterna e tra le estremità clavicolare e sternale del muscolo sternocleidomastoideo per innervare la cute sino alla linea mediana e inferiormente fino all'altezza della seconda costa. Essi innervano anche l'articolazione sternoclavicolare. I nervi sopraclaviccolari intermedi incrociano la clavicola per innervare la cute posta sopra i muscoli grande pettorale e del deltoide fino a livello della seconda costa, in prossimità dell'area innervata dal II nervo toracico. La sovrapposizione tra questi nervi è minima. I nervi sopraclaviccolari laterali discendono in superficie lungo il muscolo trapezio e l'acromion, innervando la cute delle porzioni superiore e posteriore della spalla.

OSSA, ARTICOLAZIONI E CARTILAGINI

Le ossa e le cartilagini del collo sono le vertebre cervicali, l'osso joide e le cartilagini del tratto respiratorio superiore, incluse le cartilagini laringee. Le vertebre cervicali, l'osso occipitale e le articolazioni occipitoatlantoidea e atlantoepistirofica sono descritte nel Capitolo 35, mentre le cartilagini laringee sono descritte nel Capitolo 27.

OSSO JOIDE

L'osso joide, a forma di U (Fig. 21.2), è sospeso, per mezzo dei legamenti stilojoidei, agli apici dei processi stiloidei. Possiede un corpo, due grandi corna e due piccole corna.

Corpo

Il corpo è irregolare, allungato e di forma grosso modo quadrilatera. La sua superficie anteriore è convessa, orientata anterosuperiormente e attraversata da una cresta trasversale con una leggera convessità verso il basso. Spesso una cresta verticale mediana suddivide la porzione supe-

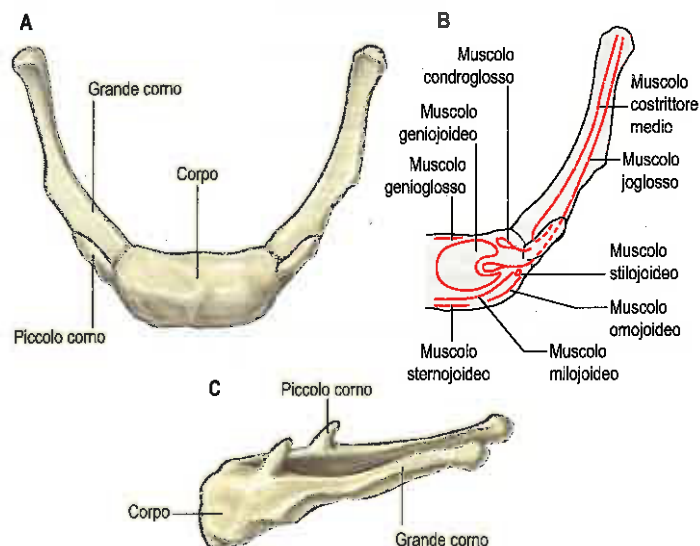


Fig. 21.2 Osso joide. A. Veduta anterosuperiore. B. Veduta anterosuperiore che mostra la posizione delle inserzioni muscolari. C. Veduta laterale.

riore del corpo, estendendosi raramente alla porzione inferiore. La superficie posteriore è liscia, concava, orientata posteroinferiormente ed è separata dall'epiglottide dalla membrana tirojoidea e da tessuto areolare lasso. Tra l'osso joide e la membrana tirojoidea è presente una borsa.

Il muscolo geniojoide è inserito sulla maggior parte della superficie anteriore del corpo, sopra e sotto la cresta trasversale; la porzione mediale del muscolo joglossa si sovrappone alla porzione più laterale della superficie di inserzione del muscolo geniojoide. La superficie anteroinferiore fornisce inserzione al muscolo milojoide, lungo una linea posta al di sopra delle inserzioni dei muscoli sternojoide, localizzato medialmente, e omiojoide, localizzato lateralmente. Le fibre inferiori del muscolo genioglossa, il legamento joepiglottico e più indietro la membrana tirojoidea sono tutti inseriti sul margine superiore arrotondato. Il muscolo sternojoide si inserisce sul margine inferiore medialmente mentre il muscolo omiojoide si inserisce lateralmente. Occasionalmente le fibre mediali del muscolo tirojoide e, quando presenti, del muscolo elevatore della ghiandola tiroide si inseriscono lungo il margine inferiore.

Grandi corna

Nella prima infanzia, le grandi corna sono connesse al corpo da cartilagine, ma dopo la mezza età in genere si fondono per ossificazione. Esse proiettano indietro, piegando in direzione posterolaterale, dalle estremità laterali del corpo. Sono appiattite in senso orizzontale e si presentano più sottili posteriormente; ciascuna di esse termina con un tubercolo. Afferrando delicatamente il collo tra un dito e il pollice sopra alla cartilagine tiroidea si possono identificare le grandi corna e l'osso joide può essere spostato lateralmente.

Il muscolo costrittore medio della faringe e, più lateralmente, il muscolo joglossa si inseriscono lungo l'intera estensione della superficie superiore del grande corno. Il muscolo stilojoide si inserisce invece vicino alla giunzione tra il corno e il corpo. L'ansa fibrosa per il tendine del muscolo digastrico si inserisce lateralmente e leggermente indietro rispetto al muscolo joglossa. La membrana tirojoidea si inserisce sul margine mediale e il muscolo tirojoide sul margine laterale. Del tessuto fibroareolare separa la superficie inferiore obliqua dalla membrana tirojoidea.

Piccole corna

Le piccole corna sono due piccole proiezioni coniche localizzate alla giunzione del corpo con le grandi corna. Alla propria base, ognuna è connessa al corpo per mezzo di tessuto fibroso. Occasionalmente ciascun piccolo corno è connesso al rispettivo grande corno da un'articolazione sinoviale che va generalmente incontro ad anchilosi.

I muscoli costrittori medi della faringe si inseriscono sulle superfici posteriori e laterali delle piccole corna. I legamenti stilojoidei si inseriscono ai loro apici e sono spesso parzialmente calcificati; i muscoli condroglossi si inseriscono sulla loro superficie mediale in prossimità della loro base.

Ossificazione

L'osso ioide si sviluppa dalle cartilagini del secondo e terzo arco faringeo, le piccole corna dal secondo, le grandi corna dal terzo; il corpo dalle estremità ventrali fuse di entrambi gli archi.

La condriificazione ha inizio alla 5ª settimana di vita fetale e si completa nel 3° e 4° mese. L'ossificazione procede a partire da sei centri di ossificazione, due per il corpo dell'osso e uno per ciascun corno. Nelle grandi corna, l'ossificazione ha inizio verso la fine della vita intrauterina; nel corpo nel periodo perinatale; nelle piccole corna intorno alla pubertà. Gli apici delle grandi corna rimangono cartilaginei sino alla terza decade e talvolta vi si possono sviluppare epifisi. Esse si fondono con il corpo. Le articolazioni sinoviali tra le grandi e le piccole corna possono andare incontro a ossificazione con la conseguente fusione dei capi ossei.

ARTICOLAZIONI

Le articolazioni occipitoatlantoidea e atlantoepistrotica sono descritte nel Capitolo 35.

TRIANGOLI DEL COLLO

In visione anterolaterale ciascun antimerco del collo appare di forma quadrilatera, delimitata in alto dalla base della mandibola e dalla linea che dall'angolo della mandibola si porta fino al processo mastoideo; inferiormente dal margine superiore della clavicola; anteriormente dalla linea mediana anteriore e posteriormente dal margine anteriore del muscolo trapezio. Quest'area quadrilatera può essere ulteriormente suddivisa nei triangoli anteriore e posteriore (triangoli maggiori) dal muscolo sternocleidomastoideo, che si estende obliquamente dallo sterno e dalla clavicola al processo mastoideo dell'osso temporale e all'osso occipitale (Fig. 21.3). Sebbene questi triangoli e le rispettive ulteriori suddivisioni siano in un certo senso arbitrari, poiché la maggior parte delle strutture principali (arterie, vene, linfatici, nervi e alcuni organi) ne oltrepassano i limiti, essi risultano utili ai fini della trattazione topografica. Inoltre, alcune delle loro suddivisioni sono facilmente identificabili attraverso l'ispezione e la palpazione e rappresentano un grande aiuto sia per l'anatomia di superficie sia per l'esame clinico.

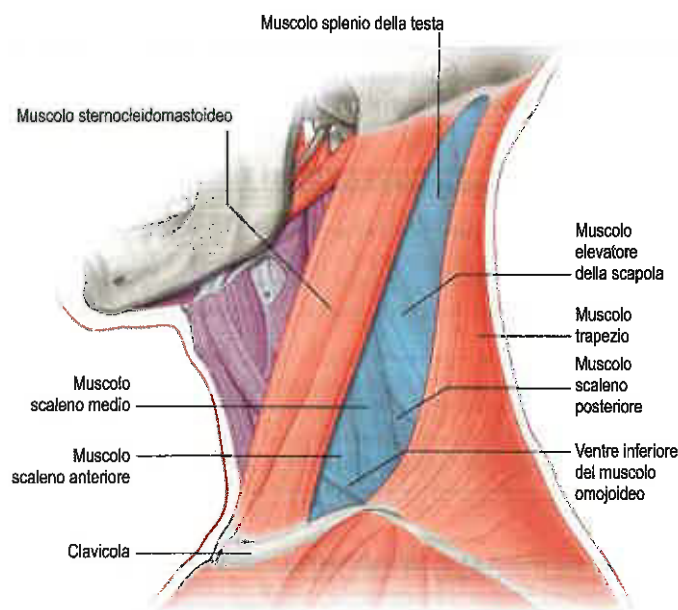


Fig. 21.3 Triangoli anteriore e posteriore del collo, veduta laterale sinistra. Si veda la nota nella didascalia della Figura 21.1. (Da Drake RL, Vogl AW, Mitchell A [eds], *Gray's Anatomy for Students*, 2nd ed, Elsevier, Churchill Livingstone. Copyright 2010.)

TRIANGOLO ANTERIORE DEL COLLO

Il triangolo anteriore del collo è delimitato anteriormente dalla linea mediana del collo e posteriormente dal margine anteriore del muscolo sternocleidomastoideo. La sua base corrisponde al margine inferiore della mandibola prolungata idealmente fino al processo mastoideo; l'apice corrisponde al manubrio dello sterno. Esso può essere suddiviso nelle porzioni sopraioidea e infraioidea (o sottoioidea), localizzate rispettivamente sopra e sotto l'osso ioide. Utilizzando la proiezione sulla superficie dei muscoli digastrico e omoioideo, il triangolo anteriore può essere inoltre suddiviso nei cosiddetti triangoli minori: triangolo digastrico, sottomentale, muscolare e carotideo (si veda Fig. 21.5).

Triangolo digastrico

Il triangolo digastrico è delimitato in alto dal margine inferiore della mandibola e dal suo prolungamento fino al processo mastoideo, posteriormente dal ventre posteriore del muscolo digastrico e dal muscolo stiloioideo, anteroinferiormente dal ventre anteriore del muscolo digastrico. È ricoperto da cute, dalla fascia cervicale superficiale, dal muscolo platysma e dalla fascia cervicale profonda che contiene i rami dei nervi faciale e i rami cutanei del nervo cervicale trasverso. Il suo pavimento è formato dai muscoli miloioideo e jogloso. La porzione anteriore del triangolo digastrico contiene la ghiandola sottomandibolare, con la vena faciale che decorre superficialmente e l'arteria faciale che decorre profondamente rispetto alla ghiandola. Le arterie e i nervi sottomentali e miloioidei sono adagiati sul muscolo miloioideo. I linfonodi sottomandibolari hanno rapporti variabili con la ghiandola sottomandibolare. La porzione posteriore del triangolo digastrico contiene la porzione inferiore della parotide. L'arteria carotide esterna, passando profondamente al muscolo stiloioideo, piega al di sopra del muscolo e si sovrappone alla sua superficie superiore, risalendo profondamente alla parotide prima di penetrarvi. L'arteria carotide interna, la vena giugulare interna e il nervo vago si trovano più profondamente e sono separati dall'arteria carotide esterna dai muscoli stiloglosso e stilofaringeo e dal nervo glossofaringeo.

Triangolo sottomentale

Il triangolo sottomentale, impari, è delimitato dai ventri anteriori dei due muscoli digastrici. Il suo apice corrisponde al mento, la sua base al corpo dell'osso ioide, il suo pavimento è formato da entrambi i muscoli miloioidei. Contiene linfonodi e piccole vene che convergono a formare la vena giugulare anteriore. Le strutture contenute nei triangoli digastrico e sottomentale sono descritte in maniera più dettagliata insieme al pavimento del cavo orale.

Triangolo muscolare

Il triangolo muscolare è delimitato anteriormente dalla linea mediana del collo dall'osso ioide allo sterno, inferoposteriormente dal margine anteriore del muscolo sternocleidomastoideo e posterosuperiormente dal ventre superiore del muscolo omoioideo. Il triangolo contiene i muscoli omoioideo, sternoioideo, sternotiroido e tiroioideo.

Triangolo carotideo

Il triangolo carotideo è delimitato posteriormente dal muscolo sternocleidomastoideo, anteroinferiormente dal ventre superiore del muscolo omoioideo e, superiormente, dal muscolo stiloioideo e dal ventre posteriore del muscolo digastrico. Nel vivente, a eccezione dell'obeso, il triangolo è in genere una depressione facilmente visibile, spesso meglio apprezzabile con la testa e il collo leggermente estesi e con la testa ruotata controlateralmente. Il triangolo carotideo è ricoperto da cute, dalla fascia cervicale superficiale, dal muscolo platysma e dalla fascia cervicale profonda che contiene rami del nervo faciale e i rami cutanei del nervo cervicale trasverso. L'osso ioide corrisponde al suo angolo anteriore e alla porzione di pavimento adiacente; esso può essere identificato alla semplice ispezione visiva, confermata dalla palpazione. Parte dei muscoli tiroioideo, jogloso e dei costrittori medio e inferiore della faringe forma invece il suo pavimento. Il triangolo carotideo contiene la porzione superiore dell'arteria carotide comune e la sua biforcazione nelle arterie carotidi esterna e interna. L'arteria carotide esterna è ricoperta dal margine anteriore del muscolo sternocleidomastoideo; essa è inizialmente ante-

romediale, successivamente si fa invece anteriore rispetto all'arteria carotide interna. Nel triangolo carotideo è possibile identificare alcuni rami dell'arteria carotide esterna. L'arteria tiroidea superiore origina anteriormente e si porta anteroinferiormente, l'arteria linguale origina anteriormente e si porta anteriormente con una caratteristica ansa rivolta verso l'alto, l'arteria faciale origina anteriormente e si dirige anterosuperiormente, l'arteria occipitale origina posteriormente ed è diretta posterosuperiormente, l'arteria faringea ascendente origina medialmente e si porta superiormente. Il polso carotideo si può rilevare alla palpazione. Le vene tiroidea superiore, linguale, faciale, faringea ascendente e, talora, occipitale corrispondono agli omonimi rami dell'arteria carotide esterna e drenano tutte nella vena giugulare interna. Il nervo ipoglosso incrocia lateralmente le arterie carotidi interna ed esterna. Ecco piega intorno all'origine del ramo sternocleidomastoideo inferiore dell'arteria occipitale. È in questo punto che la radice superiore dell'ansa cervicale si stacca per discendere anteriormente nella guaina carotidea. Il nervo laringeo interno e, inferiormente a esso, il nervo laringeo esterno si trovano medialmente rispetto all'arteria carotide esterna, sotto l'osso ioide. Molte delle strutture in questa regione, come parte o tutta la vena giugulare interna, i linfonodi cervicali profondi associati e il nervo vago, possono essere nascoste in maniera variabile dal muscolo sternocleidomastoideo, essendo di fatto localizzate "al di fuori del triangolo".

TRIANGOLO POSTERIORE DEL COLLO

Il triangolo posteriore è delimitato anteriormente dall'estremità posteriore del muscolo sternocleidomastoideo, posteriormente dall'estremità anteriore del muscolo trapezio e inferiormente dal terzo medio della clavicola (si veda Fig. 21.3). Il suo apice si trova tra le inserzioni dei muscoli sternocleidomastoideo e trapezio sull'occipite ed è spesso molto arrotondato, cosicché il "triangolo" diventa all'incirca un quadrilatero. Il tetto del triangolo posteriore è formato dal foglietto superficiale della fascia cervicale profonda. Il suo pavimento è formato dalla fascia prevertebrale che riveste i gruppi anteriore e laterale dei prevertebrali: muscoli splenio della testa, elevatore della scapola e i muscoli scaleni. È attraversato, all'incirca 2,5 cm sopra la clavicola, dal ventre inferiore del muscolo omoioideo, che lo suddivide nei seguenti triangoli: triangolo occipitale e triangolo sopraclavicolare. Il triangolo posteriore contiene tessuto adiposo, alcuni linfonodi (linfonodi del livello V), il nervo accessorio, i rami cutanei del plesso cervicale, il ventre inferiore del muscolo omoioideo, le arterie cervicale trasversa e soprascapolare, i rami del tronco tireocervicale, la terza porzione dell'arteria succlavia e la vena giugulare esterna.

Triangolo occipitale

Il triangolo occipitale costituisce la porzione superiore e più ampia del triangolo posteriore, con cui condivide i limiti, se si eccettua il fatto che, inferiormente, è delimitato dal ventre inferiore del muscolo omoioideo. Il suo pavimento, dall'alto in basso, è costituito dai muscoli splenio della testa, elevatore della scapola e scaleno medio e posteriore; talvolta il muscolo semispinale della testa può essere presente a livello del suo apice. Il triangolo è ricoperto da cute, dalle fasce cervicali superficiale e profonda e inferiormente dal muscolo platysma. Il nervo accessorio passa attraverso il muscolo sternocleidomastoideo e incrocia il muscolo elevatore della scapola obliquamente in basso e posteriormente per raggiungere la superficie profonda del muscolo trapezio. Il repere cutaneo del suo decorso corrisponde a una linea che dalla giunzione del terzo superiore con i due terzi inferiori del muscolo sternocleidomastoideo si porta alla giunzione del terzo inferiore con i due terzi superiori del muscolo trapezio. I rami cutanei e muscolari del plesso cervicale emergono dal margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo. Inferiormente, i nervi sopraclavicolari, i vasi trasversi cervicali e la porzione superiore del plesso brachiale attraversano il triangolo. I linfonodi si trovano lungo il margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo tra il processo mastoideo e la radice del collo.

Triangolo sopraclavicolare

Il triangolo sopraclavicolare corrisponde alla porzione inferiore e più piccola del triangolo posteriore, con cui condivide gli stessi limiti, se si eccettua il fatto che, superiormente, è delimitato dal muscolo omoioideo. Nel collo del vivente corrisponde alla porzione inferiore di una fossa profon-

da e ampia: la fossa sopraclavicolare maggiore. Il suo pavimento contiene la prima costa, il muscolo scaleno medio e la prima porzione del muscolo serrato anteriore (muscolo dentato anteriore). Le sue dimensioni variano in funzione dell'estensione delle inserzioni clavicolari dei muscoli sternocleidomastoideo e trapezio, nonché del livello del ventre inferiore del muscolo omoioideo. Il triangolo è ricoperto da cute, dalle fasce cervicali superficiale e profonda e dal muscolo platysma ed è attraversato dai nervi sopraclavicolari. Proprio al di sopra della clavicola, il terzo tratto dell'arteria succlavia, dal margine laterale del muscolo scaleno anteriore, piega in direzione inferolaterale e incrocia la prima costa per portarsi nell'ascella. La vena succlavia si trova dietro alla clavicola e, in genere, non è compresa nel triangolo; tuttavia, talvolta può originare alla stessa altezza dell'arteria e persino accompagnarla dietro al muscolo scaleno anteriore. Il plesso brachiale è localizzato posterosuperiormente rispetto all'arteria, con la quale è sempre in stretti rapporti. I tronchi del plesso brachiale possono essere facilmente palpati a questo livello se il collo è flessione controlateralmente e il dito esplorante è posto lungo i tronchi con un orientamento ad angolo retto rispetto alla loro lunghezza. Con la muscolatura rilassata, è possibile apprezzare la pulsazione dell'arteria succlavia e controllare il flusso arterioso mediante la compressione retroclavicolare contro la prima costa. I vasi soprascapolari decorrono trasversalmente dietro la clavicola, sotto l'arteria e la vena cervicale trasversa. La vena giugulare esterna discende dietro il margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo per terminare nella vena succlavia. La vena giugulare riceve le vene cervicale trasversa e soprascapolare, che formano un plesso davanti alla terza porzione dell'arteria succlavia; occasionalmente è raggiunta da una piccola vena che decorre anteriormente alla clavicola e che proviene dalla vena cefalica. Tra le altre strutture all'interno del triangolo ricordiamo il nervo per il muscolo succlavio e alcuni linfonodi.

FASCIA CERVICALE

L'organizzazione degli strati della fascia cervicale e degli "spazi" tissutali che racchiudono può determinare la diffusione di patologie della testa e del collo, e facilita sia la diagnosi differenziale sia la gestione chirurgica di tali patologie, in particolare nella porzione soprajociale del collo. Le descrizioni dettagliate dell'anatomia di tali strati e degli spazi a essi associati hanno una storia lunga e travagliata: Malgaigne (1838) commentò che "le fasce cervicali assumono una nuova forma sotto la penna di ogni autore che tenta di descriverle". Negli anni successivi, la situazione sembra essere cambiata molto poco, e i dettagli delle inserzioni e della distribuzione degli strati e spazi variano ancora oggi in relazione alla letteratura chirurgica, radiologica, oncologica e anatomica (Som e Curtin 2011, Guidera et al. 2012). È interessante notare che non vi è un chiaro consenso sul perché persista tale confusione, ad esempio la difficoltà di definire ciò che costituisce una fascia o i limiti degli strati che si suddividono per rivestire i fasci muscolari e neurovascolari, quindi fondendosi con altri strati fasciali.

FASCIA CERVICALE SUPERFICIALE

Come tutte le fasce superficiali sottocutanee del corpo, la fascia cervicale superficiale non è una membrana distinta, ma uno strato di tessuto connettivo lasso localizzato tra il derma e la fascia cervicale profonda ed è unita a entrambe. Essa ricopre il muscolo platysma, ma è difficilmente dimostrabile come strato separato. Può contenere notevoli quantità di tessuto adiposo, soprattutto nelle donne, il che presumibilmente spiega il motivo per cui talvolta è indicata semplicemente come grasso sottocutaneo. Nella porzione inferiore del collo, le fibre aponeurotiche del muscolo platysma si allargano gradualmente a ventaglio in questo strato, diventando i legamenti della cute o si continuano con la fascia che ricopre i muscoli grande pettorale e deltoide (Nash et al. 2005).

FASCIA CERVICALE PROFONDA

Le descrizioni riguardanti l'organizzazione della fascia cervicale profonda sono ampiamente basate sul lavoro classico di Grodinsky e Holyoke del 1938. Convenzionalmente, sono riconosciuti tre foglietti (o strati): di rivestimento o superficiale, medio e profondo (Fig. 21.4). I dettagli delle loro inserzioni e contenuti variano tra i diversi autori. (Per ulteriori approfondimenti, si veda Som e Curtin 2011.)

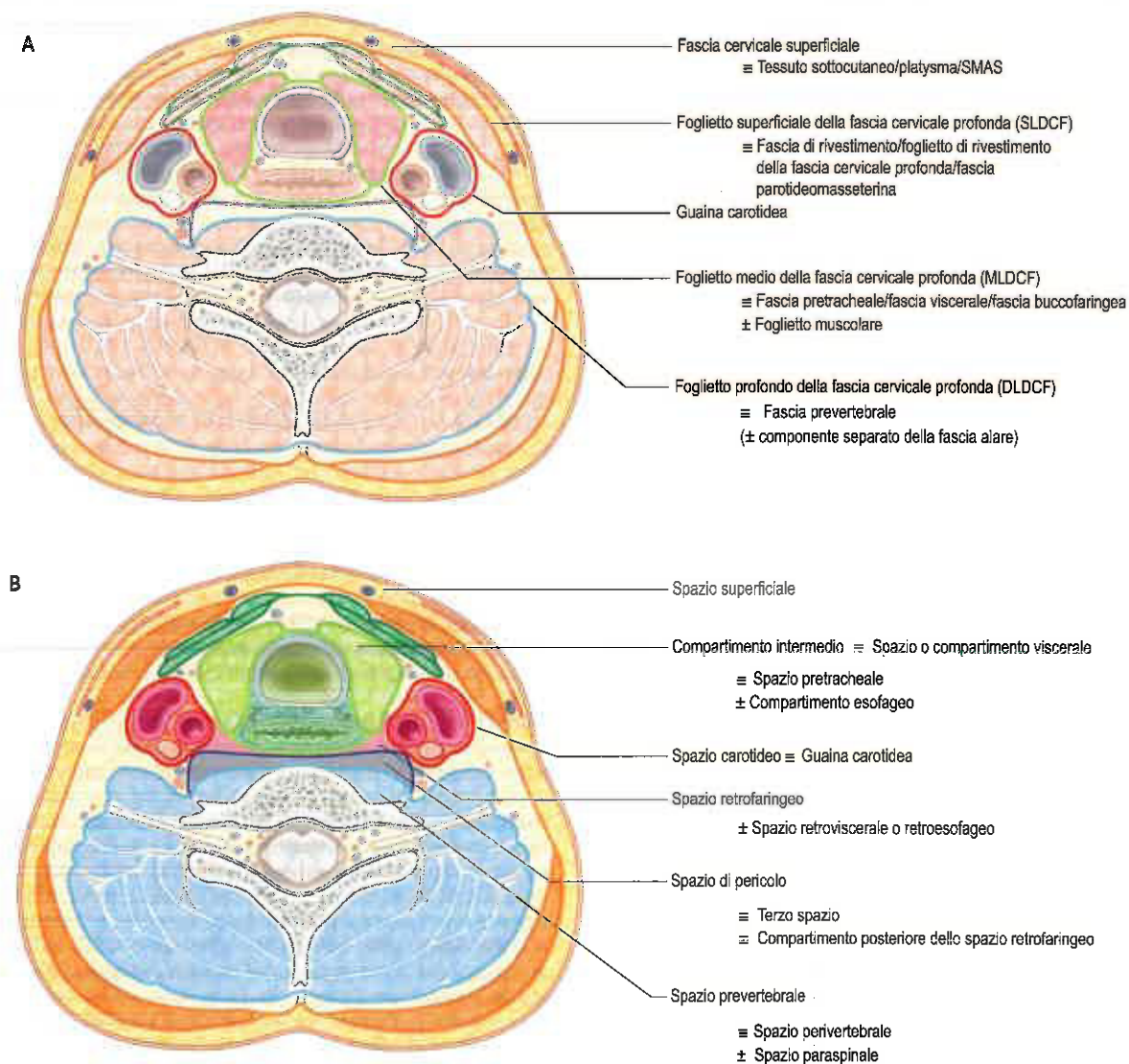


Fig. 21.4 A. Foglietti della fascia cervicale. Abbreviazione: SMAS, sistema muscoloaponeurotico superficiale. **B.** “Spazi” profondi nel collo. (A,B. Sezione trasversale sottoioidica del collo, adattata da McMinn RMH, Last's Anatomy. Da Guidera AK, Dawes PJD, Stringer MD 2012 Cervical fascia: a terminological pain in the neck. ANZ Surg 82:786–791, con autorizzazione.)

Foglietto superficiale o strato di rivestimento della fascia cervicale profonda

Il foglietto superficiale o di rivestimento della fascia cervicale profonda circonda il collo; esso avvolge i muscoli trapezio e sternocleidomastoideo. Le porzioni fra i muscoli trapezio e sternocleidomastoideo e quelle comprese nel triangolo anteriore del collo sono formate da tessuto areolare, non ben distinguibile da quello della fascia cervicale superficiale e da quello degli spazi connettivali profondi. Superiormente, il foglietto superficiale si fonde con il periostio lungo la linea nucale superiore dell'osso occipitale, al di sopra del processo mastoideo e lungo l'intero margine inferiore della mandibola. Tra l'angolo della mandibola e l'estremità anteriore del muscolo sternocleidomastoideo è particolarmente robusto. Tra la mandibola e il processo mastoideo esso è in rapporto con la ghiandola parotide che avvolge, per poi inserirsi sull'arcata zigomatica. Dalla porzione retroparotidea si diparte il robusto legamento stилоmandibolare che si porta al processo stилоideo. Inferiormente, il foglietto superficiale si inserisce sull'acromion, sulla clavicola e sul manubrio sternale, fondendosi con il loro periostio. Poco al di sopra del manubrio, il foglietto superficiale si fonde con le fibre aponeurotiche del muscolo platysma e con la fascia che avvolge i muscoli sottoioidei. A questo livello esso si sdoppia in una lamina profonda e in

una superficiale che si inseriscono, rispettivamente, sul margine anteriore e sul margine posteriore del manubrio sternale, e sul legamento interclavicolare. Tra queste due lamine si trova un piccolo spazio, lo spazio soprasternale, che contiene una piccola quantità di tessuto areolare, le porzioni inferiori delle vene giugulari anteriori e l'arco venoso del giugulo, le estremità sternali dei due muscoli sternocleidomastoidei e, talvolta, un linfonodo.

Foglietto medio della fascia cervicale profonda (o fascia cervicale media)

Molte delle varianti nelle descrizioni della fascia cervicale riguardano proprio il foglietto medio. (Per una discussione dettagliata, si veda Som e Curtin 2011.) Solitamente è suddiviso in un foglietto muscolare che avvolge i muscoli sottoioidei e in un foglietto viscerale che comprende a sua volta le fasce pretracheali e buccofaringea. Il foglietto viscerale si estende inferiormente dalla base del cranio posteriormente e dall'osso ioide e dalla cartilagine tiroidea anteriormente e lateralmente; da esso originano le guaine connettivali di tiroide, laringe, trachea, faringe ed esofago. Inferiormente si continua nel mediastino superiore lungo i grandi vasi e si fonde con il pericardio fibroso. Lateralmente esso si fonde con il foglietto superficiale della fascia cervicale profonda e con la guaina carotidea (si veda Fig. 21.4).

Foglietto profondo della fascia cervicale profonda

Il foglietto profondo della fascia cervicale profonda è costituito dagli strati dorsale e ventrale, costituiti rispettivamente dalle fasce prevertebrale e alare. In alcune descrizioni, lo strato dorsale (o fascia prevertebrale) è utilizzato come sinonimo di foglietto profondo della fascia cervicale profonda.

La fascia prevertebrale si trova in stretta vicinanza ai corpi vertebrali e ricopre la faccia anteriore del muscolo lungo della testa e del muscolo lungo del collo. Discende davanti al muscolo lungo del collo per protarsi nel mediastino superiore, dove si fonde con il legamento longitudinale anteriore. Lateralmente e posteriormente la fascia prevertebrale si continua con la fascia scalena, che ricopre i muscoli scaleni, muscolo splenio della testa ed elevatore della scapola. Tutti i rami ventrali dei nervi cervicali si trovano inizialmente dietro la fascia prevertebrale. I nervi diretti ai muscoli romboidi e serrato anteriore e il nervo frenico conservano questa posizione lungo il loro decorso nel collo, mentre il nervo accessorio si porta superficialmente alla fascia prevertebrale. A mano a mano che l'arteria succlavia e il plesso brachiale emergono posteriormente al muscolo scaleno anteriore, trascinano la fascia prevertebrale in basso e lateralmente, dietro la clavicola, formando la guaina ascellare. La fascia prevertebrale si inserisce nei processi spinosi delle vertebre e forma il pavimento fasciale per il triangolo posteriore del collo. La fascia alare è un foglietto disposto sul piano frontale, che si inserisce sui processi trasversi delle vertebre cervicali. È situata anteriormente alla fascia prevertebrale, da cui è separata da uno strato di tessuto connettivo lasso che riempie il cosiddetto spazio di pericolo (si veda oltre). Si viene quindi a trovare posteriormente al foglietto viscerale della fascia cervicale media che avvolge la faringe e all'esofago; è separata da esso da tessuto connettivo lasso che riempie lo spazio retrofaringeo (si veda Fig. 21.4). Lateralmente la fascia alare si fonde con la fascia prevertebrale. Essa si estende dalla base cranica circa a livello della settima vertebra cervicale (varia tra C6 e T4), punto in cui si fonde con il foglietto viscerale della fascia cervicale media, così da delimitare il margine inferiore degli spazi retrofaringeo e di pericolo.

Guaina carotidea

La guaina carotidea è un addensamento della fascia cervicale profonda intorno alle arterie carotide interna e comune, alla vena giugulare interna, al nervo vago e alle componenti dell'ansa cervicale. È più spessa intorno alle arterie che intorno alle vene, aspetto che consente a queste ultime di espandersi. Perifericamente la guaina carotidea è connessa con gli strati fasciali adiacenti per mezzo di un tessuto areolare lasso. Vi è disaccordo sul fatto che la guaina carotidea sia formata da tutti e tre i foglietti della fascia cervicale profonda oppure esclusivamente dal foglietto profondo o superficiale, o addirittura sia priva di un rivestimento fasciale ben dimostrabile (Guidera et al. 2012).

Membrana sovrapleurica (fascia di Sibson)

La membrana sovrapleurica (fascia di Sibson) funge da piano di separazione tra la porzione inferiore del collo e il torace. Si inserisce anteriormente sul margine interno della prima costa, e posteriormente sul margine anteriore del processo trasverso della settima vertebra cervicale. Essa è ricoperta e rinforzata da alcune fibre muscolari dei muscoli scaleni.

Spazi tissutali e diffusione delle infezioni e delle sostanze iniettate

Gli strati fasciali del collo definiscono una serie di "spazi" anatomici virtuali sopra o sotto l'osso ioide. In condizioni normali, i tessuti contenuti entro questi spazi sono intimamente adesi l'uno con l'altro o riempiti da tessuto connettivo relativamente lasso. Tuttavia, le infezioni che originano superiormente, come quelle dentarie, tonsillari, vertebrali o del disco intervertebrale, possono alterare questi rapporti. Gli organismi responsabili sono spesso gli streptococchi β -emolitici o una varietà di anaerobi. Gli streptococchi producono enzimi proteolitici che digeriscono il tessuto connettivo lasso aprendo così degli spazi tissutali. Poiché nel collo non esistono barriere tissutali che decorrono orizzontalmente, le infezioni che non vengono trattate prontamente possono diffondersi con rapidità dalla fossa infratemporale al mediastino, attraversare la linea mediana attraverso gli spazi sottolinguale e sottomandibolare, e, addirittura, portarsi nel cavo ascellare.

La comprensione dell'organizzazione delle fasce cervicali e degli spazi è inoltre essenziale per l'esecuzione dei blocchi del plesso cervicale nel collo con anestetici locali per agevolare interventi come la tiroidectomia, la paratiroidectomia e l'endoarteriectomia carotidea (Pandit et al. 2000).

Gli spazi sono meglio concettualizzati in termini di posizione, ricordando che alcuni comunicano tra loro e/o con l'ascella o il torace, e che alcuni contengono soltanto tessuto areolare lasso mentre altri contengono tessuto connettivo denso. Pertanto, alcuni spazi possono essere associati alla faccia (buccale, canino, masticatorio, parotideo), alla regione sopraioidea (peritonsillare, sottomandibolare, sottolinguale, parafaringeo) o alla regione sottoioidea (viscerale anteriore), oppure possono estendersi per la lunghezza del collo (retrofaringeo, di pericolo, prevertebrale, carotideo). (Per ulteriori approfondimenti, si veda Oliver e Gillespie 2010.) Gli spazi tissutali associati alla faccia sono descritti nel Capitolo 23. Gli spazi tissutali intorno alla faringe e alla laringe sono descritti, rispettivamente, a pagina 572 e 591.

Spazio o compartimento viscerale

Lo spazio o compartimento viscerale contiene le seguenti strutture: faringe, porzione cervicale dell'esofago, laringe, trachea, tiroide e ghiandole paratiroidi, nervi laringei ricorrenti e tronco simpatico craniale. Lo spazio è delimitato anteriormente dalla fascia che avvolge i muscoli sottoioidei (foglietto muscolare della fascia media), posteriormente dalla fascia alare e lateralmente dalla guaina carotidea su entrambi i lati. Può essere suddiviso in uno spazio anteriore viscerale (pretracheale) e in uno spazio viscerale posteriore; tali spazi comunicano liberamente a livello della porzione media della cartilagine tiroidea e dell'arteria tiroidea inferiore, ma sono separati inferiormente dalla fascia associata all'arteria.

Spazio viscerale anteriore (pretracheale)

Il foglietto viscerale della fascia media delimita lo spazio viscerale anteriore, un concetto chirurgico e radiologico tradizionalmente (e in modo confondente) chiamato "spazio pretracheale". Contiene la trachea, così come la tiroide e le ghiandole paratiroidi, la laringe, la porzione cervicale dell'esofago, i nervi laringei ricorrenti e i tronchi craniali del simpatico. Lo spazio si estende superiormente dall'osso ioide e dalle inserzioni dei muscoli sottoioidei e le loro fasce verso l'osso ioide e la cartilagine tiroidea inferiormente nella porzione anteriore del mediastino superiore. Lateralmente alla laringe, alla porzione caudale della faringe e alla porzione cervicale superiore dell'esofago comunica liberamente con lo spazio viscerale posteriore; a livelli inferiori ne è invece separato da tessuto connettivo denso associato all'arteria tiroidea inferiore. Solitamente l'infezione si diffonde nello spazio viscerale anteriore da una perforazione della parete anteriore dell'esofago causata da uno strumento endoscopico, da corpi estranei o traumi, oppure dallo spazio viscerale posteriore. Radiologicamente, la porzione dello spazio viscerale anteriore tra la fascia sottoioidea e la guaina della ghiandola tiroide è indicata come spazio cervicale anteriore; il suo limite posterolaterale è la guaina carotidea o la fascia che copre il muscolo sternocleidomastoideo. Lo spazio cervicale anteriore spesso fornisce un punto di riferimento di simmetria nelle immagini assiali (Smoker e Harnsberger 1991).

Spazio viscerale posteriore

Lo spazio viscerale posteriore si trova posteriormente alla faringe e alla porzione cervicale dell'esofago, estendendosi dalla base cranica inferiormente verso il mediastino superiore; il suo limite caudale corrisponde al livello della fusione tra la fascia alare e il foglietto viscerale della fascia media. Nella porzione superiore del collo, lo spazio viscerale posteriore è spesso indicato come spazio retrofaringeo.

Spazio prevertebrale

Lo spazio tissutale prevertebrale è lo spazio interposto tra la fascia prevertebrale e la colonna vertebrale. Si estende dalla base cranica fino al coccige e racchiude i muscoli prevertebrali. Quasi tutte le patologie che colpiscono lo spazio prevertebrale originano da una delle vertebre adiacenti o dai loro dischi intervertebrali, oppure dal midollo spinale o dalle radici nervose o dai nervi spinali. La tubercolosi della colonna vertebrale può farsi breccia nello spazio e formare un ascesso di Pott.

Spazio di pericolo

Lo spazio di pericolo si trova tra la fascia alare e prevertebrale, e si estende dalla base cranica inferiormente al mediastino posteriore, punto in cui le fasce alare e prevertebrale e il foglietto viscerale della fascia media

si fondono. Lo spazio potenziale così formato è chiuso superiormente, inferiormente e lateralmente; le infezioni possono entrare solo penetrando le sue pareti. Lo spazio di pericolo è chiamato in questo modo perché il suo tessuto areolare lasso offre una via potenziale per la disseminazione rapida a valle di un processo infettivo, soprattutto dagli spazi retrofaringeo, parafaringeo o prevertebrale, verso il mediastino posteriore.

Spazio carotideo

La guaina carotidea è uno strato di tessuto connettivo lasso delimitato dalle porzioni adiacenti del foglietto superficiale della fascia cervicale profonda, dalla fascia pretracheale e dalla fascia prevertebrale. La letteratura riguardante l'esistenza di uno spazio carotideo è confusa: alcuni autori contestano l'esistenza di una cavità potenziale all'interno della guaina carotidea che potrebbe permettere la diffusione di infezioni dalla porzione superiore del collo inferiormente nella porzione inferiore del collo e nel mediastino, mentre altri ritengono che la porzione soprajoidale della guaina dovrebbe essere considerata come parte dello spazio parafaringeo (si veda Som e Curtin 2011). Poiché il tessuto connettivo aderisce intimamente ai vasi, superiormente in prossimità dell'osso joide e inferiormente a livello della radice del collo, le infezioni intorno alla guaina carotidea possono essere circoscritte.

Cellulite del collo

La causa principale di cellulite nel collo è un'infezione che origina dai denti molari inferiori. Molti spazi fasciali sono raggiungibili da quest'area e molti fattori anatomici contribuiscono al diffondersi dell'infezione. Gli apici dei secondi e, in particolare, dei terzi denti molari inferiori sono spesso molto prossimi alla superficie linguale della mandibola. Gli apici delle radici dei terzi molari inferiori e, spesso, quelli dei secondi molari sono sotto l'inserzione del muscolo milojoideo sulla faccia interna della mandibola e drenano quindi direttamente nello spazio tissutale sottomandibolare. Il margine posteriore libero del muscolo milojoideo si trova vicino agli alveoli dei terzi molari inferiori e, in questo punto, il pavimento della bocca è composto unicamente da membrane mucose che ricoprono parte della ghiandola salivare sottomandibolare. Qualsiasi infezione virulenta periapicale dei terzi denti molari inferiori può così penetrare nel corticale linguale della mandibola, trovandosi all'ingresso degli spazi sottomandibolare e sottolinguale anteriormente, e degli spazi parafaringei e pterigoidei posteriormente. L'infezione in quest'area può anche diffondere a partire da una pericoronite acuta, in particolare quando i tessuti più profondi si espongono all'infezione per l'estrazione del dente nel corso della fase acuta.

In generale, la cellulite intorno alla mandibola sembra avere probabilità di svilupparsi solo quando i tessuti sono infettati da microrganismi virulenti e invasivi in un punto in cui vi è accesso agli spazi fasciali: le cause predisponenti spesso non coincidono e, pertanto, la cellulite resta di fatto rara. La cellulite nella regione del mascellare è molto più rara, ma è possibile che si sviluppino infezioni dello spazio fasciale in varie sedi come conseguenza dell'iniezione di anestetico locale con aghi infetti. Poiché non esistono barriere che decorrono orizzontalmente in relazione agli spazi tissutali del collo, l'infezione che si sviluppa a questi livelli può rapidamente diffondere più o meno senza ostacoli sotto il collo e può entrare nel mediastino.

Tutte le forme di cellulite del collo o dello spazio profondo del collo sono potenzialmente molto gravi. L'ostruzione delle vie aeree superiori è spesso la conseguenza di infiammazione ed edema, aggravati dall'accumulo salivare a seguito di disfagia, e può avere esiti molto gravi. Questa situazione è di gestione molto difficile con le tecniche convenzionali. L'aumento della rigidità e la ridotta compliance dei tessuti fanno sì che manovre come la protrusione manuale della mandibola o la laringoscopia possano essere quasi impossibili. Per facilitare il drenaggio chirurgico e il trattamento della cellulite o degli ascessi degli spazi profondi del collo possono essere necessarie la tracheostomia chirurgica in anestesia locale o procedure specialistiche, come ad esempio l'intubazione con fibrobroncoscopio flessibile a fibre ottiche. (Per ulteriori approfondimenti, si vedano Hedge et al. 2012 e Maroldi et al. 2012.)

MUSCOLI

I muscoli superficiali del collo sono il platysma, che si trova nel tessuto sottocutaneo del collo, lo sternocleidomastoideo e il trapezio. Il muscolo sternocleidomastoideo costituisce un importante punto di riferi-

mento poiché divide il collo nelle regioni anteriore e laterale che corrispondono rispettivamente ai triangoli anteriore e posteriore. I muscoli nella regione anteriore sono organizzati nei gruppi soprajoidi e sottojoidi e, con una sola eccezione, sono tutti inseriti sull'osso joide. I muscoli soprajoidi collegano l'osso joide alla mandibola e alla base del cranio; essi comprendono i muscoli milojoideo, geniojoideo, stilojoideo e digastrico. I muscoli sottojoidi collegano l'osso joide allo sterno, alla clavicola e alla scapola; essi sono disposti su due piani, un piano superficiale costituito dai muscoli sternojoidi e omojoidi, e un piano profondo costituito dai muscoli sternotiroidei e tirojoidei.

I muscoli del collo che fanno parte del rachide sono descritti nel Capitolo 35. Tali muscoli possono essere suddivisi in tre gruppi: anteriore, laterale e posteriore in base alla loro localizzazione rispetto alle vertebre cervicali. I gruppi anteriore e laterale includono i muscoli lungo del collo e lungo della testa, i retti anteriore e laterale della testa, gli scaleni anteriore, medio, posteriore e, quando presente, lo scaleno minimo. Il gruppo muscolare posteriore è costituito dalle componenti cervicali dei muscoli intrinseci del dorso, a cui si sovrappongono alcune porzioni dei muscoli estrinseci del torace che decorrono tra lo scheletro assile e l'arto superiore (muscolo trapezio e muscolo elevatore della scapola; Cap. 40). I muscoli intrinseci sono disposti su due strati: uno strato superficiale e uno profondo. Lo strato superficiale comprende i muscoli splenio della testa e splenio del collo. Lo strato profondo comprende il gruppo muscolare trasverso spinale (semispinale del collo e della testa, multifido e rotatori del collo), i muscoli interspinali e intertrasversari, e il gruppo muscolare sotto-occipitale (piccolo e grande retto posteriori della testa e obliqui superiore e inferiore della testa). I muscoli associati con la faringe e la laringe sono descritti, rispettivamente, nei Capitoli 26 e 27.

Muscolo platysma

Il muscolo platysma è un ampio strato muscolare di spessore variabile che origina principalmente dalla fascia che ricopre le porzioni superiori dei muscoli grande pettorale e deltoide. Le sue fibre incrociano la clavicola e risalgono medialmente nella porzione anterolaterale del collo. Sotto e dietro la sinfisi mentale le fibre anteriori si incrociano lungo la linea mediana con le fibre del muscolo controlaterale. Alcune fibre si inseriscono sul margine inferiore della mandibola o sul labbro inferiore; altre ancora incrociano la mandibola per inserirsi sulla cute o sul tessuto sottocutaneo della porzione inferiore della faccia. Nella dissezione del collo, l'accurato sollevamento di un lembo miocutaneo disseccato a livello del piano sottoplatysmale comprenderà questo muscolo e i suoi vasi, minimizzando così il rischio di necrosi cutanea e di discesa della ferita.

Vascolarizzazione Il muscolo platysma è irrorato dal ramo sottomentale dell'arteria faciale e dall'arteria soprascapolare che proviene dal tronco tireocervicale dell'arteria succlavia.

Innervazione Il muscolo platysma è innervato dal ramo cervicale del nervo faciale che discende sulla superficie profonda del muscolo in prossimità dell'angolo della mandibola.

Azioni La contrazione diminuisce la concavità tra la mascella e la superficie del collo, e produce pieghe a decorso obliquo sulla cute del collo. Il muscolo platysma può essere inoltre coinvolto nella depressione della mandibola e, attraverso le sue inserzioni labiali e modiolari, può portare in basso il labbro inferiore e gli angoli della bocca nelle espressioni di paura o di sorpresa.

Muscolo sternocleidomastoideo

Il muscolo sternocleidomastoideo (Fig. 21.5) discende obliquamente lungo la superficie laterale del collo formando, soprattutto quando è contratto, un importante punto di riferimento sulla superficie del collo. Il muscolo è spesso e stretto nella sua porzione intermedia, mentre è più largo e sottile alle sue estremità. Il muscolo origina inferiormente da due capi. Il capo mediale o sternale è circolare e a struttura tendinea, origina dalla porzione superiore della superficie anteriore del manubrio dello sterno e risale posterolateralmente. Il capo laterale o clavicolare origina dalla superficie superiore del terzo mediale della clavicola; presenta ampiezza variabile e contiene sia elementi muscolari sia elementi fibrosi, e si porta verso l'alto perlopiù con decorso verticale. Uno spazio triangolare, corrispondente sulla superficie del collo alla fossa

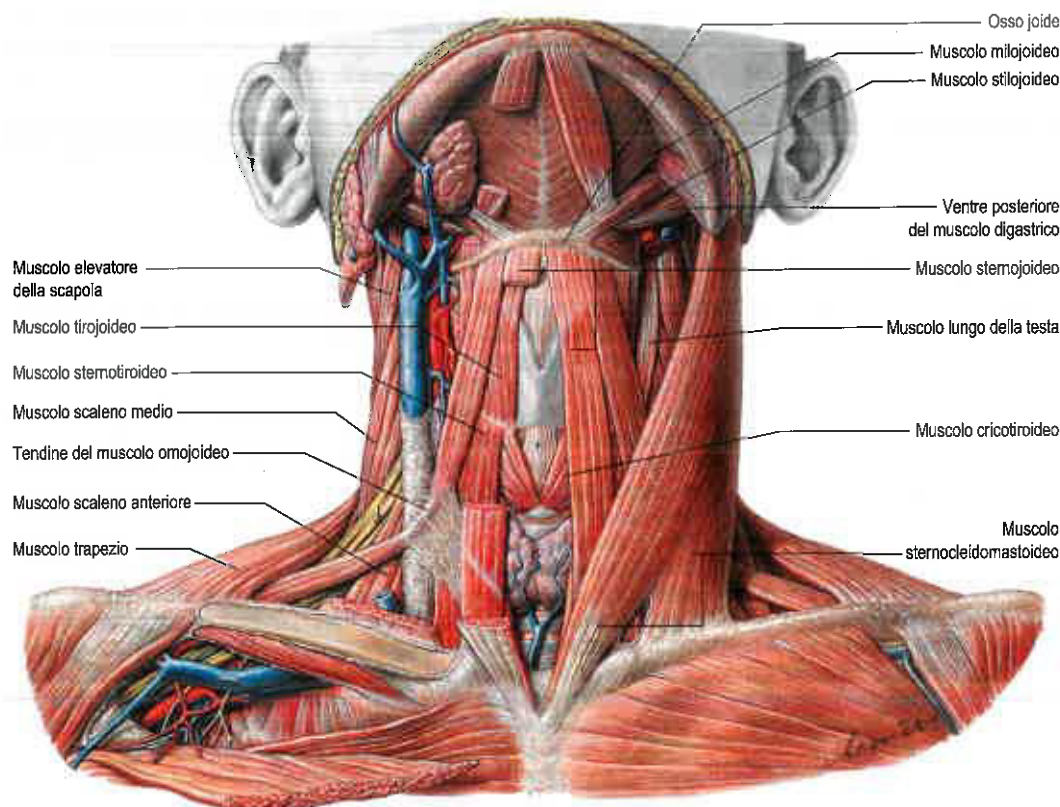


Fig. 21.5 Muscoli del collo. Si noti che la testa è lievemente estesa per esporre i muscoli sopraioidei. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

sopraclavicolare minore, separa i due capi in prossimità delle loro origini. Risalendo, il capo clavicolare avvolge a spirale l'estremità sternale e si fonde con la sua superficie profonda a livello della metà inferiore del collo, formando uno spesso ventre rotondeggiante. Per mezzo di un robusto tendine, il muscolo sternocleidomastoideo si inserisce superiormente sulla superficie laterale del processo mastoideo, dal suo apice al suo margine superiore; e per mezzo di una sottile aponeurosi alla metà laterale della linea nucale superiore. Le fibre clavicolari si dirigono principalmente al processo mastoideo; le fibre sternali, più oblique e superficiali, si portano prevalentemente all'occipite. La direzione di azione dei due capi è perciò diversa, e il muscolo può essere così classificato come "crociato" e leggermente "a spirale".

Rapporti La faccia superficiale del muscolo sternocleidomastoideo è ricoperta dalla cute e dal muscolo platysma, tra i quali si trovano la vena giugulare esterna, i nervi grande auricolare e cervicale trasverso, e dal foglietto superficiale della fascia cervicale profonda che lo avvolge. Accanto alla sua inserzione il muscolo è coperto da una piccola porzione di parotide. La superficie profonda del muscolo, in prossimità della sua origine, è in rapporto con l'articolazione sternoclavicolare e con i muscoli sternoioideo, sternotiroideo e omoioideo. La vena giugulare anteriore incrocia in profondità il muscolo sternocleidomastoideo passando superficialmente rispetto ai muscoli sottoioidei immediatamente sopra la clavicola. La guaina carotidea e l'arteria succlavia si trovano profondamente rispetto a questi muscoli. Tra il muscolo omoioideo e il ventre posteriore del muscolo digastrico, la superficie profonda della porzione anteriore del muscolo sternocleidomastoideo si trova superficialmente alle arterie carotidi comune, interna ed esterna, alla vena giugulare interna, alla vena faciale e alla vena linguale, ai linfonodi cervicali profondi, al nervo vago e ai rami dell'ansa cervicale. Il ramo sternocleidomastoideo dell'arteria tiroidea superiore incrocia profondamente il muscolo lungo il margine superiore del muscolo omoioideo. La superficie profonda della porzione posteriore del muscolo sternocleidomastoideo contrae invece rapporti con i muscoli splenio della testa, elevatore della scapola e scaleni, con il plesso cervicale, con la porzione superiore del plesso brachiale, con il nervo frenico e con le arterie cervicale trasversa e soprascapolare. L'arteria occipitale incrocia profondamente il muscolo a livello del margine inferiore del ventre posteriore del muscolo digastrico, o appena sotto. In

questo punto il nervo accessorio decorre profondamente al muscolo sternocleidomastoideo; il nervo penetra poi al suo interno e lo innerva per riapparire proprio al di sopra del punto di mezzo del margine posteriore del muscolo. A livello della sua inserzione, il muscolo si trova superficialmente rispetto al processo mastoideo, ai muscoli splenio della testa e lunghissimo della testa e al ventre posteriore del muscolo digastrico.

Vascularizzazione Per la sua porzione superiore, il muscolo sternocleidomastoideo riceve il suo apporto ematico dai rami delle arterie occipitale e auricolare posteriore; le sue parti media e inferiore sono invece vascolarizzate rispettivamente dall'arteria tiroidea superiore e dall'arteria soprascapolare. A livello di questo muscolo, un lembo a rotazione, a base superiore, che comprende l'area di cute irrorata dai rami perforanti (Froes et al. 1999), è stato utilizzato per la ricostruzione delle labbra, del pavimento della bocca e del versante interno delle guance. A causa della migliore affidabilità, attualmente il suo impiego è stato sostituito dal trasferimento di lembi liberi dotati di microvascolarizzazione o da lembi miocutanei convenzionali come quello del muscolo grande pettorale.

Innervazione Il muscolo sternocleidomastoideo è innervato dal nervo accessorio. Tuttavia, entrano nel muscolo anche alcuni rami ventrali del II, III e talvolta IV nervo cervicale. Sebbene in passato si ritenesse che questi rami cervicali fossero semplicemente propriocettivi, l'evidenza clinica suggerisce che alcune delle loro fibre siano motorie.

Azioni Agendo da solo, ciascun muscolo sternocleidomastoideo determina l'inclinazione e la rotazione della testa verso la spalla ipsilaterale. Questo movimento si riscontra quando si rivolge lo sguardo verso l'alto e lateralmente. Un movimento visivo più frequente è la rotazione da un lato all'altro che, con tutta probabilità, rappresenta il più frequente impiego dei muscoli sternocleidomastoidei. Agendo sinergicamente, i due muscoli inclinano la testa in avanti e aiutano così il muscolo lungo del collo a flettere la porzione cervicale della colonna vertebrale, movimento frequente nell'atto del cibarsi. I due muscoli sternocleidomastoidei sono inoltre impiegati per innalzare la testa quando il corpo è supino; quando la testa è fissa, essi aiutano a elevare il torace nell'ispirazione forzata.

Cisti e fistole branchiali Le cisti branchiali si presentano in genere durante l'adolescenza nella porzione superiore del collo come delle tumefazioni fluttuanti alla giunzione dei terzi medio e superiore del margine anteriore del muscolo sternocleidomastoideo. La cisti decorre tipicamente indietro e verso l'alto attraverso la biforcazione carotidea e termina a livello dei muscoli costrittori della faringe, un decorso che la porta a essere intimamente associata ai nervi ipoglosso, glossofaringeo e accessorio. Durante l'asportazione chirurgica di una cisti branchiale si deve pertanto prestare una grande attenzione al fine di evitare lesioni a tali nervi.

Le fistole branchiali rappresentano una connessione persistente tra la seconda tasca branchiale e il seno cervicale. La fistola si presenta tipicamente come una piccola fossetta adiacente al margine anteriore del terzo inferiore del muscolo sternocleidomastoideo che può trasudare saliva e infettarsi a intermittenza. L'escissione prevede che venga seguito il decorso della fistola lungo il collo – spesso attraverso la biforcazione carotidea – e distalmente fino alla fossa tonsillare, dove si apre nella faringe.

Si ritiene che le cisti, i seni e le fistole branchiali originino da inclusioni di tessuto delle ghiandole salivari all'interno dei linfonodi; possono anche svilupparsi intorno alla ghiandola parotide.

MUSCOLI DEL TRIANGOLO ANTERIORE DEL COLLO

Oltre ai muscoli superficiali del collo appena descritti, il triangolo anteriore contiene due dei muscoli soprajoidei – il digastrico e lo stilojoideo – e i quattro muscoli sottojoidei (si veda Fig. 21.5). Gli altri muscoli soprajoidei, il milojoideo e il geniojoideo, sono descritti insieme al pavimento della bocca a pagina 496.

Muscolo digastrico

Il muscolo digastrico possiede due ventri e si trova al di sotto della mandibola, estendendosi dal processo mastoideo al mento (si veda Fig. 21.5). Il ventre posteriore, più lungo di quello anteriore, si inserisce all'incisura mastoidea dell'osso temporale e decorre in basso e in avanti. Il ventre anteriore si inserisce alla fossa digastrica, sulla base della mandibola accanto alla linea mediana, e scivola in basso e indietro. I due ventri si incontrano in un tendine intermedio che perfora il muscolo stilojoideo e decorre in un anello fibroso inserito sul corpo e sul grande corno dell'osso joide e che è spesso delimitato da una guaina sinoviale. I due ventri del muscolo digastrico delimitano i margini del triangolo sottomandibolare.

Varianti Il muscolo digastrico può essere privo del tendine intermedio e inserirsi circa a metà del corpo della mandibola. Il ventre posteriore può essere aumentato di dimensioni da un fascio proveniente dal processo stiloideo od originare interamente da esso. Il ventre anteriore può incrociare la linea mediana e non è raro che si fonda con il muscolo milojoideo.

Rapporti Superficialmente al muscolo digastrico vi sono i muscoli platysma, sternocleidomastoideo, splenio della testa, lunghissimo della testa e stilojoideo, il processo mastoideo, la vena retromandibolare e le ghiandole salivari parotidi e sottomandibolare. Il muscolo milojoideo si trova medialmente al ventre anteriore, mentre i muscoli joglosso, obliquo superiore e retto laterale della testa, il processo trasverso dell'atlante, il nervo accessorio, la vena giugulare interna, l'arteria occipitale, il nervo ipoglosso, le carotidi interna ed esterna, le arterie linguale e faciale sono tutte in posizione mediale rispetto al ventre posteriore.

Vascolarizzazione Il ventre posteriore è irrorato dalle arterie auricolare posteriore e occipitale. Il ventre anteriore riceve il suo apporto ematico principalmente dal ramo sottomentale dell'arteria faciale.

Innervazione Il ventre anteriore del muscolo digastrico è innervato dal ramo milojoideo del nervo alveolare inferiore, mentre il ventre posteriore è innervato dal nervo faciale. La differente innervazione delle due parti riflette le loro origini distinte dal mesenchima del primo e del secondo arco branchiale.

Azioni Il muscolo digastrico abbassa la mandibola e può elevare l'osso joide. I ventri posteriori dei muscoli dei due lati sono particolarmente attivi nel corso della deglutizione e della masticazione.

Muscolo stilojoideo

Il muscolo stilojoideo origina con un piccolo tendine proveniente dalla superficie posteriore del processo stiloideo, accanto alla sua base. Si porta in basso e in avanti e si inserisce alla giunzione del corpo dell'osso joide con il grande corno, proprio al di sopra dell'inserzione del ventre superiore del muscolo omojoideo. In prossimità della sua inserzione è perforato dal tendine intermedio del muscolo digastrico (si veda Fig. 21.5). Il muscolo può mancare del tutto o essere doppio. Può trovarsi medialmente all'arteria carotide esterna e può terminare nei muscoli soprajoidei e sottojoidei.

Vascolarizzazione Il muscolo stilojoideo riceve il suo apporto ematico dai rami delle arterie faciale, auricolare posteriore e occipitale.

Innervazione Il muscolo stilojoideo è innervato dal ramo stilojoideo del nervo faciale, che frequentemente origina con il ramo digastrico ed entra nella porzione media del muscolo.

Azioni Il muscolo stilojoideo eleva l'osso joide e lo porta indietro, allungando così il pavimento della bocca.

Legamento stilojoideo

Il legamento stilojoideo è un cordone fibroso che si estende dall'apice del processo stiloideo al piccolo corno dell'osso joide. Dà attacco alle fibre più alte del muscolo costrittore medio della faringe ed è intimamente correlato alla parete laterale dell'orofaringe. Inferiormente, si sovrappone al muscolo joglosso. Il legamento deriva dalla cartilagine del secondo arco branchiale e può essere parzialmente calcifico.

MUSCOLI SOTTOJOIDEI

I muscoli sottojoidei sono organizzati in modo tale che lo sternojoeideo e l'omojoideo si trovano superficialmente, mentre lo sternotiroideo e il tirojoideo più profondamente (si veda Fig. 21.5). I muscoli sono coinvolti nei movimenti dell'osso joide e della cartilagine tiroidea nel corso della fonazione, della deglutizione e della masticazione e sono principalmente innervati dall'ansa cervicale.

Muscolo sternojoeideo

Il muscolo sternojoeideo è un sottile e stretto muscolo sottojoideo che origina dalla superficie posteriore dell'estremità mediale della clavicola, dal legamento sternoclavicolare posteriore e dal versante posterosuperiore del manubrio sternale (si veda Fig. 21.5). Risale medialmente inserendosi al margine inferiore del corpo dell'osso joide. Sebbene inferiormente vi sia una considerevole distanza tra il muscolo e il suo controlaterale, essi in genere nel loro decorso verso l'alto convergono sulla linea mediana e sono contigui al di sopra di essa. Il muscolo sternojoeideo può mancare o essere doppio, può essere rinforzato da un fascio clavicolare detto cleidojoideo o interrotto da un'iscrizione tendinea.

Vascolarizzazione Il muscolo sternojoeideo è irrorato da rami provenienti dall'arteria tiroidea superiore.

Innervazione Il muscolo sternojoeideo è innervato da rami provenienti dall'ansa cervicale (C1, C2 e C3).

Azioni Il muscolo sternojoeideo abbassa l'osso joide dopo che è stato sollevato.

Muscolo omojoideo

Il muscolo omojoideo è composto da due ventri uniti da un tendine intermedio (si veda Fig. 21.5). Il ventre inferiore è nastriforme, appiattito e stretto, si porta in avanti e leggermente verso l'alto per incrociare la porzione inferiore del collo. Origina dal margine superiore della scapola, accanto alla spina scapolare e, occasionalmente, dal legamento superiore trasverso della scapola. Passa poi dietro al muscolo sternocleidomastoideo e termina nel tendine intermedio. Il ventre superiore origina a livello del tendine intermedio, decorre quasi verticalmente accanto al margine laterale del muscolo sternojoeideo e si inserisce sul margine inferiore del corpo dell'osso joide lateralmente all'inserzione del muscolo sternojoeideo. La lunghezza e la forma del

tendine intermedio sono variabili, sebbene in genere esso si trovi in prossimità della vena giugulare interna a livello dell'arco della cartilagine cricoidea. Il decorso ad angolo del muscolo è mantenuto da una benderella connettivale, dipendenza della fascia cervicale profonda, che riveste il tendine e che si inserisce sulla clavicola e sulla prima costa. Nella benderella possono essere presenti delle fibrocellule muscolari. Ciascuno dei due ventri può mancare del tutto o essere doppio; il ventre inferiore può inserirsi direttamente sulla clavicola e il superiore è spesso fuso con il muscolo sternojoideo.

Vascolarizzazione Il muscolo omojoideo è irrorato da rami provenienti dalle arterie tiroidea superiore e linguale.

Innervazione Il ventre superiore del muscolo omojoideo è innervato da rami del ramo superiore dell'ansa cervicale (C1). Il ventre inferiore è innervato dall'ansa cervicale stessa (C1, 2 e 3).

Azioni Il muscolo omojoideo abbassa l'osso joide dopo che è stato sollevato. È stato ipotizzato che questo muscolo metta in tensione la porzione inferiore della fascia cervicale profonda nei prolungati sforzi inspiratori, riducendo la tendenza delle parti molli a essere risucchiate verso l'interno.

Muscolo sternotiroideo

Il muscolo sternotiroideo è più breve e ampio dello sternojoideo e si trova profondamente e medialmente rispetto a esso (si veda Fig. 21.5). Origina dalla superficie posteriore del manubrio dello sterno inferiormente all'origine del muscolo sternojoideo e dall'estremità posteriore della cartilagine della prima costa. Si inserisce al di sopra della linea obliqua sulla lamina della cartilagine tiroidea, punto in cui delinea l'estensione verso l'alto della ghiandola tiroide. Nella porzione inferiore del collo il muscolo è in contatto con il suo omologo controlaterale, ma i due divergono risalendo verso l'alto.

Vascolarizzazione Il muscolo sternotiroideo è irrorato da rami provenienti dalle arterie tiroidea superiore e linguale.

Innervazione Il muscolo sternotiroideo è innervato da rami provenienti dall'ansa cervicale (C1, C2 e C3).

Azioni Il muscolo sternotiroideo porta in basso la laringe dopo che è stata elevata per effetto della deglutizione o della fonazione. Nell'emissione di frequenze basse, questa trazione verso il basso sarebbe esercitata con l'osso joide relativamente fisso.

Muscolo tirojoideo

Il muscolo tirojoideo è un piccolo muscolo quadrangolare che può essere considerato una continuazione verso l'alto del muscolo sternotiroideo (si veda Fig. 21.5). Origina dalla linea obliqua della lamina della cartilagine tiroidea e si porta verso l'alto per inserirsi al margine inferiore del grande corno e della porzione adiacente del corpo dell'osso joide.

Vascolarizzazione Il muscolo tirojoideo è irrorato da rami provenienti dalle arterie tiroidea superiore e linguale.

Innervazione A differenza degli altri muscoli sottojoidei, il muscolo tirojoideo non è innervato dall'ansa cervicale. Insieme al muscolo geniojoideo, è innervato da fibre provenienti dal I nervo cervicale che originano dal nervo ipoglosso dopo l'origine della sua porzione discendente.

Azioni Il muscolo tirojoideo abbassa l'osso joide. Con l'osso joide fisso, spinge la laringe verso l'alto, ad esempio nell'emissione delle alte frequenze.

MUSCOLI VERTEBRALI ANTERIORI

I gruppi di muscoli vertebrali anteriori sono i lunghi del collo e della testa, e i retti della testa anteriore e laterale (Fig. 21.6), tutti flessori della testa e del collo di vario grado. Insieme ai muscoli laterali vertebrali formano il gruppo muscolare prevertebrale.

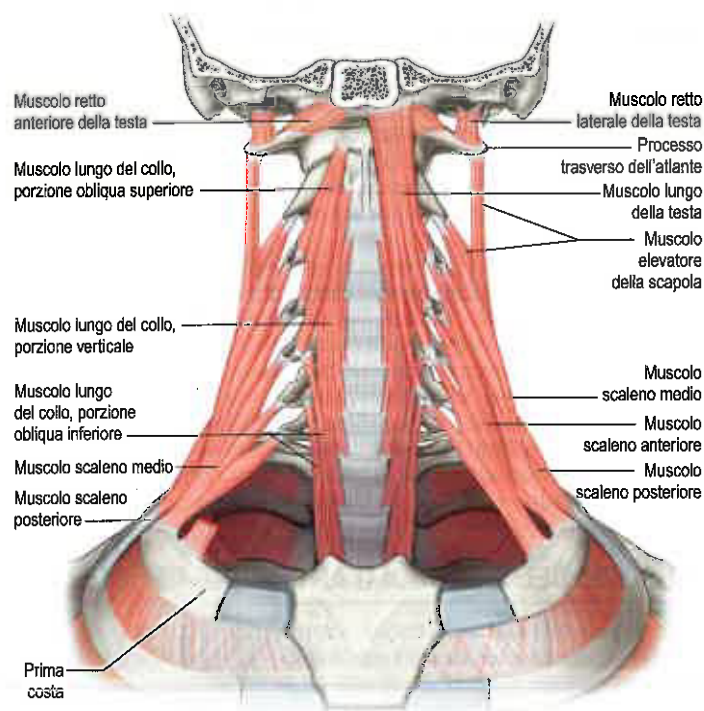


Fig. 21.6 Muscoli vertebrali anteriori e laterali. Sul lato destro sono stati asportati i muscoli scaleno anteriore e lungo del collo.

Muscolo retto anteriore della testa

Il muscolo retto anteriore della testa è un muscolo breve e appiattito situato dietro la porzione superiore del muscolo lungo della testa. Origina dalla superficie anteriore della massa laterale dell'atlante e dalla radice del suo processo trasverso, e risale pressoché verticalmente verso la superficie inferiore del processo basilare dell'osso occipitale, appena davanti al condilo dell'occipitale.

Vascolarizzazione Il muscolo retto anteriore della testa è irrorato da rami provenienti dalle arterie vertebrali e faringea ascendente.

Innervazione Il muscolo retto anteriore della testa è innervato da rami provenienti dall'ansa tra i rami ventrali del I e del II nervo cervicale.

Azioni Il muscolo retto anteriore della testa flette la testa agendo sull'articolazione occipitoatlantoidea.

Muscolo retto laterale della testa

Il muscolo retto laterale della testa è un muscolo breve e appiattito che origina dalla superficie superiore del processo trasverso dell'atlante per inserirsi alla superficie inferiore del processo giugulare dell'osso occipitale. Considerando le sue inserzioni e i suoi rapporti con il ramo ventrale del I nervo spinale, il retto laterale della testa è considerato come un omologo dei muscoli intertrasversari posteriori.

Vascolarizzazione Il muscolo retto laterale della testa è irrorato da rami provenienti dalle arterie vertebrale, occipitale e faringea ascendente.

Innervazione Il muscolo retto laterale della testa è innervato da rami provenienti dall'ansa tra i rami ventrali e il I e il II nervo cervicale.

Azioni Il muscolo retto laterale della testa flette la testa lateralmente sul suo stesso lato.

Muscolo lungo della testa

Il muscolo lungo della testa (si veda Fig. 21.6) ha origine da tralci tendinei provenienti dai tubercoli anteriori dei processi trasversi della terza, quarta, quinta e sesta vertebra cervicale e diviene più ampio e spesso verso l'alto, dove si inserisce sulla superficie inferiore del processo basilare dell'osso occipitale.

Vascolarizzazione Il muscolo lungo della testa è irrorato dall'arteria faringea ascendente, dal ramo cervicale ascendente dell'arteria tiroidea inferiore e dalle arterie vertebrali.

Innervazione Il muscolo lungo della testa è innervato da rami provenienti dai rami ventrali del I, II e III nervo cervicale.

Azioni Il muscolo lungo della testa flette la testa.

Muscolo lungo del collo

Il muscolo lungo del collo (si veda Fig. 21.6) è applicato sulla superficie anteriore della colonna vertebrale, tra l'atlante e la terza vertebra toracica. Può essere suddiviso in tre parti che originano tutte da tralci tendinei. La porzione obliqua inferiore è la più piccola, decorre verso l'alto e lateralmente delle superfici anteriori dei corpi delle prime due o tre vertebre toraciche ai tubercoli anteriori dei processi trasversi della quinta e sesta vertebra cervicale. La porzione obliqua superiore passa in alto e medialmente dai tubercoli anteriori dei processi trasversi della terza, quarta e quinta vertebra cervicale per inserirsi con un tendine ristretto alla superficie anterolaterale del tubercolo sull'arco anteriore dell'atlante. La porzione verticale intermedia risale dalle superfici anteriori dei corpi delle prime tre vertebre toraciche e delle ultime tre vertebre cervicali alle superfici anteriori dei corpi della seconda, terza e quarta vertebra cervicale.

Vascolarizzazione Il muscolo lungo del collo è irrorato da rami provenienti dalle arterie vertebrale, tiroidea inferiore e faringea ascendente.

Innervazione Il muscolo lungo del collo è innervato da rami provenienti dai rami ventrali del II, III, IV, V e VI nervo cervicale.

Azioni Il muscolo lungo del collo flette il collo in avanti. Inoltre, le porzioni oblique possono fletterlo lateralmente e la porzione obliqua inferiore lo ruota dal lato opposto. Il suo principale antagonista è il muscolo lunghissimo del collo.

MUSCOLI VERTEBRALI LATERALI

I muscoli scaleni anteriore, medio e posteriore si estendono con direzione obliqua tra le due coste superiori e i processi trasversi cervicali. Lo scaleno minimo o pleurico, è associato alla membrana sovrappleurica e alla pleura cervicale ed è descritto a pagina 990.

Muscolo scaleno anteriore

Il muscolo scaleno anteriore si trova in profondità e posteromedialmente rispetto al muscolo sternocleidomastoideo (si vedano Figg. 21.5 e 21.18). Superiormente esso origina per mezzo di fascicoli muscolotendinei sui tubercoli anteriori dei processi trasversi della terza, quarta, quinta e sesta vertebra cervicale. I fascicoli muscolotendinei convergono, si fondono e discendono con direzione perlopiù verticale, per inserirsi, per mezzo di uno stretto tendine appiattito, sul tubercolo del muscolo scaleno sulla superficie interna della prima costa e su una cresta sulla superficie superiore della costa, anteriormente al solco per l'arteria succlavia (si veda Fig. 21.6).

Rapporti Il muscolo scaleno anteriore costituisce un importante punto di riferimento a livello della radice del collo, poiché il nervo frenico gli passa al davanti, l'arteria succlavia dietro e il plesso brachiale decorre lungo il suo margine laterale. La clavicola, i muscoli succlavio, sternocleidomastoideo e omoioideo, la porzione laterale della guaina carotidea, le arterie cervicale trasversa, soprascapolare e cervicale ascendente, la vena succlavia, la fascia prevertebrale e il nervo frenico si trovano tutte anteriormente al muscolo scaleno anteriore. Posteriormente vi sono la membrana sovrappleurica, la pleura, le radici del plesso brachiale e l'arteria succlavia; queste due ultime strutture separano lo scaleno anteriore dallo scaleno medio. La vicinanza del muscolo al plesso brachiale, all'arteria e alla vena succlavia può determinare l'insorgenza di sindromi da compressione. Sotto la sua origine dalla sesta vertebra cervicale, il margine mediale del muscolo forma con il muscolo lungo del collo uno spazio triangolare in cui decorrono la vena e l'arteria vertebrale diretti al foro trasversario della sesta vertebra cervicale. L'arteria tiroidea inferiore attraversa questo spazio in direzione lateromediale in prossimità

del suo apice. Il tronco simpatico e il suo ganglio cervicotoracico sono in stretto rapporto con la faccia posteromediale di questa porzione dell'arteria vertebrale. Sul lato sinistro il dotto toracico attraversa questo spazio triangolare a livello della settima vertebra cervicale e giunge in genere in contatto con l'estremità mediale del muscolo scaleno anteriore. Le inserzioni muscolotendinee del muscolo scaleno anteriore sui tubercoli anteriori sono separate da quelle del muscolo lungo della testa dal ramo cervicale ascendente dell'arteria tiroidea inferiore.

Innervazione Il muscolo scaleno anteriore è innervato da rami provenienti dai rami ventrali del IV, V e VI nervo cervicale.

Azioni Agendo dal basso, il muscolo scaleno anteriore flette in avanti e lateralmente la porzione cervicale della colonna vertebrale e la ruota verso dal lato opposto. Agendo dall'alto, il muscolo partecipa all'elevazione della prima costa.

Muscolo scaleno medio

Il muscolo scaleno medio è il più ampio e lungo dei muscoli scaleni, origina sopra il processo trasverso dell'epistroteo e sulla superficie posteriore dei tubercoli dei processi trasversi delle ultime cinque vertebre cervicali (si veda Fig. 21.6). Si estende frequentemente verso l'alto al processo trasverso dell'atlante. Inferiormente si inserisce sulla superficie superiore della prima costa tra il tubercolo e il solco per l'arteria succlavia.

Rapporti La superficie anterolaterale del muscolo è in rapporto con il muscolo sternocleidomastoideo (si veda Fig. 21.5). Il muscolo scaleno medio è incrociato anteriormente dalla clavicola e dal muscolo omoioideo ed è separato dal muscolo scaleno anteriore dall'arteria succlavia e dai rami ventrali dei nervi cervicali. I muscoli elevatore della scapola e scaleno posteriore si trovano posterolateralmente a esso. Le due radici superiori dei nervi diretti al muscolo serrato anteriore e il nervo scapolare dorsale diretto ai muscoli romboidi attraversano il muscolo e appaiono sulla sua superficie laterale.

Innervazione Il muscolo medio è innervato da rami provenienti dai rami ventrali dei nervi dal III all'VIII.

Azioni Agendo dal basso, il muscolo scaleno medio flette la porzione cervicale della colonna vertebrale dallo stesso lato. Agendo dall'alto, aiuta a sollevare la prima costa. I muscoli scaleni e in particolare lo scaleno medio, sono attivi nel corso dell'inspirazione, anche durante il respiro tranquillo in posizione eretta.

Muscolo scaleno posteriore

Il muscolo scaleno posteriore è il più piccolo e il più profondo dei muscoli scaleni (si veda Fig. 21.6). Si porta dai tubercoli posteriori dei processi trasversi della quarta, quinta e sesta vertebra cervicale alla superficie esterna della seconda costa, dietro il tubercolo per il muscolo serrato anteriore, dove si inserisce per mezzo di un sottile tendine.

Il muscolo scaleno posteriore è occasionalmente fuso con il muscolo scaleno medio. I muscoli scaleni possono variare leggermente nell'inserzione alle vertebre, nel loro grado di separazione e nella loro innervazione segmentale.

Vascolarizzazione Tutti i muscoli scaleni sono in gran parte irrorati dal ramo cervicale ascendente dell'arteria tiroidea inferiore. Il muscolo scaleno posteriore riceve un apporto addizionale dall'arteria cervicale superficiale.

Innervazione Il muscolo scaleno posteriore è innervato da rami provenienti dai rami ventrali dei tre nervi cervicali inferiori.

Azioni Quando la seconda costa è fissa, il muscolo scaleno posteriore flette l'estremità inferiore della porzione cervicale della colonna vertebrale omolateralmente. Quando l'inserzione superiore è fissa, contribuisce a elevare la seconda costa.

MUSCOLI VERTEBRALI POSTERIORI

I muscoli splenio della testa e splenio del collo sono descritti nel Capitolo 35.

VASCOLARIZZAZIONE E DRENAGGIO LINFATICO

ARTERIE DEL COLLO

Le arterie carotide comune, carotide interna e carotide esterna sono le principali responsabili della vascolarizzazione della testa e del collo (Figg. 21.7A e 21.8). Altre arterie addizionali originano da rami dell'arteria succlavia, in particolare dall'arteria vertebrale.

Le arterie carotidi comune, interna ed esterna nonché le vene e i nervi ancillari, si trovano tutte in uno spazio delimitato posteriormente dai processi trasversi delle vertebre cervicali e dai muscoli che vi si inseriscono, medialmente dalla trachea, dall'esofago, dalla ghiandola tiroi-

de, dalla laringe e dai muscoli costrittori della faringe, anterolateralmente dal muscolo sternocleidomastoideo e, a livelli diversi, dai muscoli omoioideo, sternoioideo, sternotiroido, digastrico e stiloioideo. Le arterie carotidi comune e interna sono avvolte dalla guaina carotidea, accompagnate dalla vena giugulare interna e dal nervo vago.

Arteria carotide comune

Le arterie carotidi comuni presentano origini diverse a destra e a sinistra. A destra, la carotide comune origina dall'arteria brachiocefalica nel punto in cui decorre dietro l'articolazione sternoclavicolare. A sinistra, l'arteria carotide comune origina direttamente dall'arco dell'aorta nel mediastino superiore. La carotide comune di destra ha, pertanto, solo

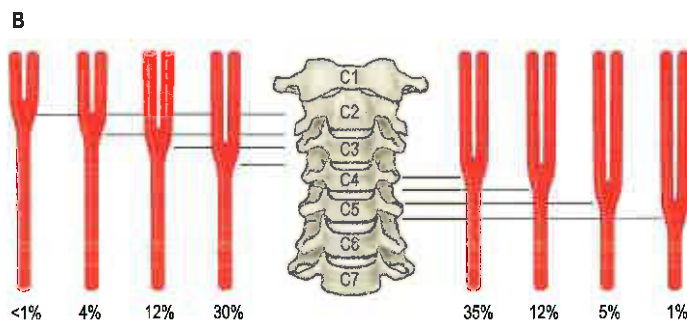
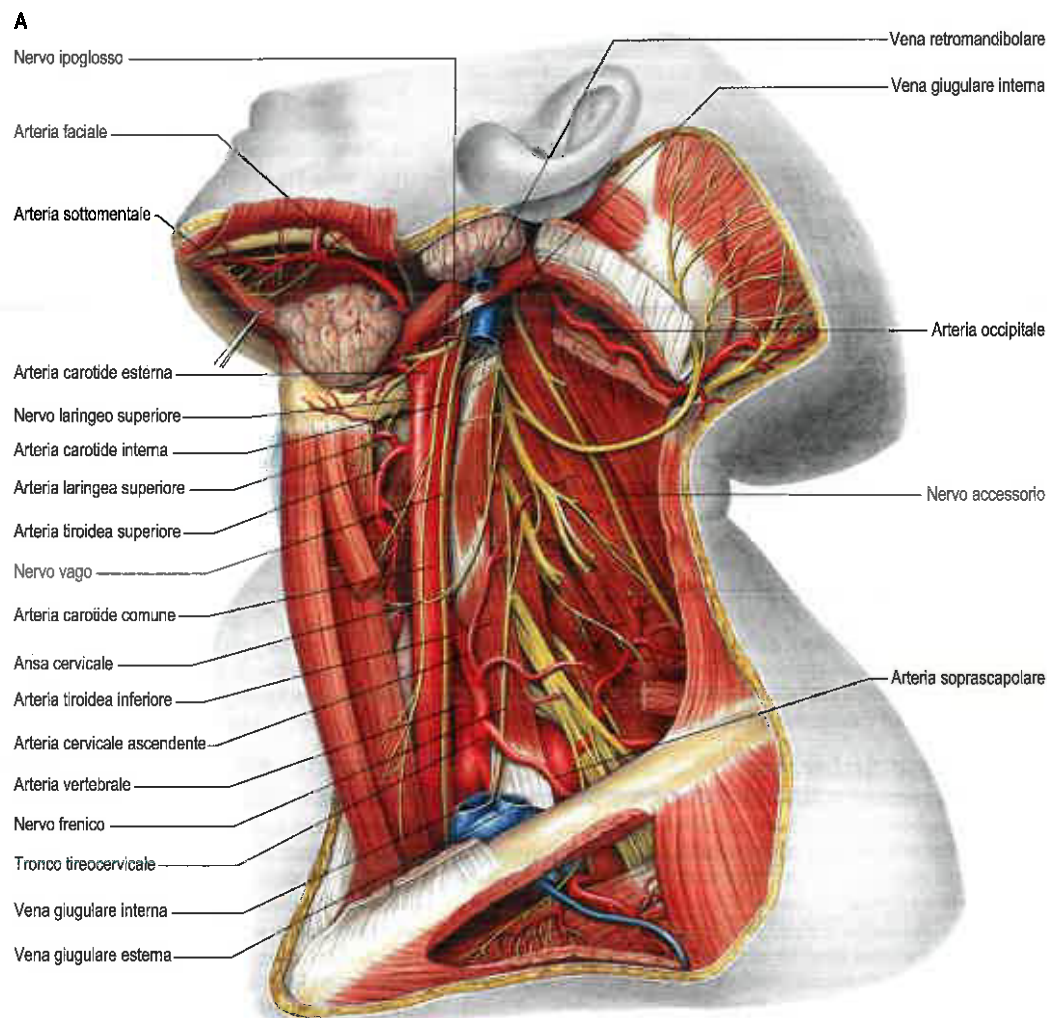


Fig. 21.7 A. Vasi e nervi del collo, veduta laterale sinistra: il muscolo sternocleidomastoideo e gran parte del muscolo omoioideo e della vena giugulare interna sono stati rimossi. Si confronti con la Figura 21.17, che mostra un livello di dissezione più profondo. **B.** Varianti anatomiche dei livelli di biforcazione dell'arteria carotide comune, in relazione alle vertebre cervicali. (A,B. Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

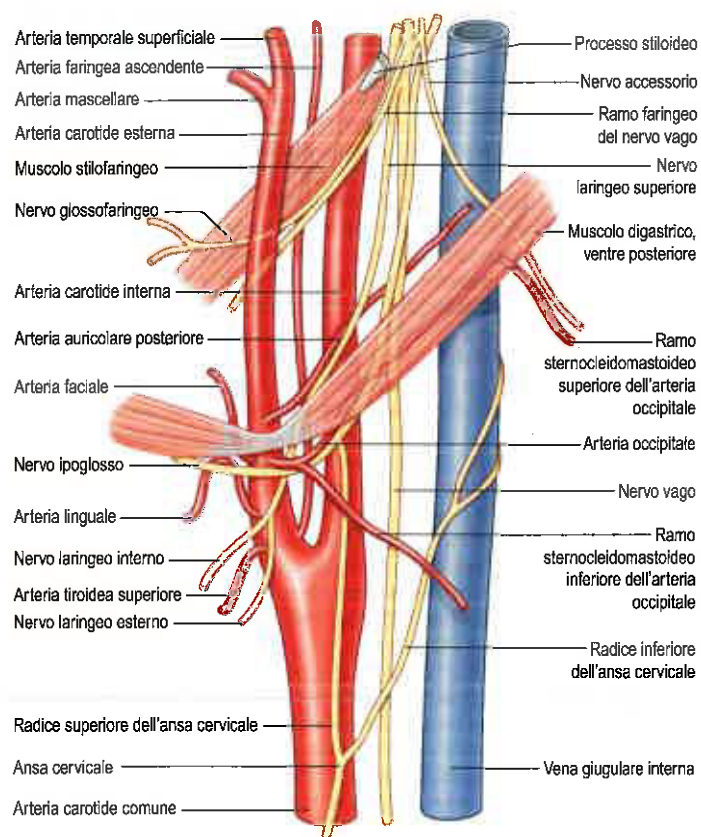


Fig. 21.8 Rami dell'arteria carotide esterna. Si notino le strutture che incrociano la vena giugulare interna e le arterie carotidi o che si interpongono tra le arterie carotidi interna ed esterna.

una porzione cervicale mentre l'arteria carotide comune di sinistra ha due porzioni, toracica e cervicale. Seguendo un decorso simile in entrambi i lati, l'arteria carotide comune risale, divergendo lateralmente da dietro l'articolazione sternoclavicolare al margine superiore della cartilagine tiroidea della laringe (giunzione C3-C4), dove si divide nelle arterie carotidi interna ed esterna. Questa biforcazione può talvolta trovarsi a un livello più alto o più basso (si veda Fig 21.7B). La angolo di biforcazione rimane invariato dall'infanzia sino all'età adulta. Tuttavia, si verifica un cambiamento significativo nell'angolo della biforcazione tra le arterie carotide interna ed esterna rispetto all'arteria carotide comune (Seong et al. 2005). L'arteria può essere compressa contro il processo trasverso prominente della sesta vertebra cervicale, detto tubercolo di Chassaignac; sopra questo livello è superficiale ed è possibile apprezzarne facilmente il polso.

Rapporti Nella porzione inferiore del collo le arterie carotidi comuni sono separate da uno stretto spazio che contiene la trachea. Superiormente sono invece separate dalla ghiandola tiroide, dalla laringe e dalla faringe. Ogni arteria è contenuta nella guaina carotidea della fascia cervicale profonda che racchiude anche la vena giugulare interna e il nervo vago. La vena decorre lateralmente all'arteria e il nervo si trova tra queste due strutture, dietro a entrambe.

L'arteria è incrociata anterolateralmente, a livello della cartilagine cricoidea, dal tendine intermedio o, talvolta, dal ventre superiore del muscolo omoioideo. Inferiormente rispetto al muscolo omoioideo l'arteria si trova in profondità, ricoperta da cute, dalla fascia cervicale superficiale, dal muscolo platysma, dalla fascia cervicale profonda e dai muscoli sternocleidomastoideo, sternoioideo e sternotiroideo. Superiormente rispetto al muscolo omoioideo si fa più superficiale e risulta ricoperta solo dalla cute, dalla fascia cervicale superficiale, dal muscolo platysma, dalla fascia cervicale profonda e dal margine mediale del muscolo sternocleidomastoideo. A questo livello è incrociata obliquamente dal ramo sternocleidomastoideo dell'arteria tiroidea superiore, che decorre in direzione mediolaterale. La radice superiore dell'ansa cervicale, unita alla radice inferiore dal II e dal III nervo cervicale, si trova anteriormente

alla guaina carotidea, o viene avvolta da quest'ultima, quando la incrocia con direzione obliqua. La vena tiroidea superiore decorre in genere in prossimità del margine superiore della cartilagine tiroidea; la vena tiroidea media decorre leggermente più in basso rispetto alla cartilagine cricoidea. La vena giugulare anteriore incrocia l'arteria carotide comune sopra la clavicola ed è separata da essa dai muscoli sternojoideo e sternotiroideo. Posteriormente alla guaina carotidea si trovano i processi trasversi delle vertebre cervicali dalla quarta alla sesta, sui quali sono inseriti i muscoli lungo del collo e lungo della testa e i tralci tendinei del muscolo scaleno anteriore. Il tronco simpatico e il ramo cervicale ascendente dell'arteria tiroidea inferiore si trovano tra l'arteria carotide comune e i muscoli. Al di sotto del livello della sesta vertebra cervicale l'arteria si trova in un angolo compreso tra i muscoli scaleno anteriore e lungo del collo, anteriormente ai vasi vertebrali, alle arterie tiroidea inferiore e succlavia, al tronco simpatico e, sulla sinistra, al dotto toracico. L'esofago, la trachea, l'arteria tiroidea inferiore e il nervo laringeo ricorrente e, a un livello più alto, la laringe e la faringe si trovano medialmente alla guaina carotidea e alle strutture in essa contenute. La ghiandola tiroide si sovrappone a essa anteromedialmente. La vena giugulare interna si trova lateralmente e, nella porzione inferiore del collo, anche anteriormente all'arteria, mentre il nervo vago si trova posterolateralmente nell'angolo compreso tra l'arteria e la vena.

A destra, nella porzione inferiore del collo, il nervo laringeo ricorrente decorre obliquamente posteriormente rispetto all'arteria. Inferiormente, la vena giugulare interna di destra si separa da essa; invece, la vena giugulare di sinistra si avvicina e spesso si sovrappone all'arteria.

A volte l'arteria carotide comune di destra origina al di sopra del livello dell'articolazione sternoclavicolare o può essere un ramo distinto proveniente dall'aorta. L'origine dell'arteria carotide comune di sinistra varia maggiormente rispetto a quella di destra e può originare come arteria brachiocefalica. La divisione dell'arteria carotide comune può avvenire a un livello più alto, a livello dell'osso ioide o, più raramente, a un livello inferiore corrispondente alla laringe. Molto raramente risale senza staccare rami, cosicché la carotide interna o quella esterna mancano, oppure possono essere rimpiazzate da arterie carotide interna ed esterna che originano separatamente direttamente dall'aorta. Questa situazione può presentarsi solo su un lato o bilateralmente.

Sebbene l'arteria carotide comune non fornisca in genere rami, può occasionalmente dare origine alle arterie vertebrale, tiroidea superiore, laringea superiore, faringea ascendente, tiroidea inferiore od occipitale.

Arteria carotide esterna

L'arteria carotide esterna (si vedano Figg. 21.7A e 21.8) origina lateralmente al margine superiore della cartilagine tiroidea, a livello del disco intervertebrale fra la terza e la quarta vertebra cervicale. Piegando leggermente e formando una mezza spirale, prima risale leggermente in avanti, poi si flette indietro e appena lateralmente, per passare a metà distanza tra l'apice del processo mastoideo e l'angolo della mandibola. In questa sede, dietro il collo della mandibola e all'interno della parotide, si divide nei suoi rami terminali, le arterie temporale superficiale e mascellare interna. Risalendo, fornisce una serie di ampi rami, per poi ridursi progressivamente di calibro. Nei bambini l'arteria carotide esterna è più piccola rispetto alla carotide interna, mentre negli adulti le due arterie raggiungono dimensioni pressoché sovrapponibili. Alla sua origine, si trova nel triangolo carotideo ed è localizzata anteromedialmente all'arteria carotide interna. Successivamente diviene anteriore, poi laterale rispetto all'arteria carotide interna. A livello della mandibola il processo stiloideo e le strutture che su di esso si inseriscono, si frappongono tra i due vasi; la carotide interna è posta in profondità mentre l'esterna superficialmente rispetto al processo stiloideo. La punta di un dito posta a livello del triangolo carotideo percepisce una potente pulsazione arteriosa che corrisponde alla fine dell'arteria carotide comune, all'origine delle arterie carotidi interna ed esterna e alle origini dei primi rami collaterali dell'arteria carotide esterna.

Rapporti Nell'ambito del triangolo carotideo, la cute e la fascia superficiale, l'ansa tra il ramo cervicale del nervo faciale e il nervo cutaneo trasverso del collo, la fascia cervicale profonda e il margine anteriore del muscolo sternocleidomastoideo si trovano tutti in superficie rispetto all'arteria carotide esterna. L'arteria è inoltre incrociata lateralmente dal nervo ipoglosso e dalla sua vena satellite, dalla vena linguale, dalla vena faciale e, talora, dalla vena tiroidea superiore. Lasciando il trian-

golo carotideo, l'arteria carotide esterna è incrociata lateralmente dal ventre posteriore del muscolo digastrico e dal muscolo stilojoideo; essa risale quindi tra questi muscoli e la superficie posteromediale della parotide, dove successivamente penetra. All'interno della parotide, l'arteria si trova medialmente rispetto al nervo faciale e alla convergenza delle vene temporale superficiale e mascellare. Nel suo tratto iniziale l'arteria contrae rapporto medialmente con la parete faringea, il nervo laringeo superiore e l'arteria faringea ascendente. A un livello più alto, essa è separata dall'arteria carotide interna dal processo stiloideo, dallo stiloglossso e dallo stilofaringeo, dal nervo glossofaringeo, dal ramo faringeo del vago e da parte della parotide. L'arteria ha uguali probabilità di decorrere medialmente alla parotide, o nel suo contesto.

L'arteria carotide esterna ha otto rami che si distribuiscono alla testa e al collo. Le arterie tiroidea superiore, linguale e faciale originano dalla sua superficie anteriore, le arterie occipitale e auricolare posteriore originano dalla sua superficie posteriore, mentre l'arteria faringea ascendente origina dalla sua superficie mediale. Le arterie mascellare e temporale superficiale costituiscono i suoi rami terminali all'interno della parotide.

Arteria tiroidea superiore

L'arteria tiroidea superiore è il primo ramo dell'arteria carotide esterna e origina dalla superficie anteriore della carotide esterna proprio al di sotto del grande corno dell'osso joide (si vedano Figg. 21.7A e 21.8). Discende lungo il margine laterale del muscolo tirojoideo per raggiungere l'apice del lobo della ghiandola tiroide. Medialmente a essa si trovano il muscolo costrittore inferiore della faringe e il nervo laringeo esterno; il nervo è spesso posteromediale e, quindi, a rischio quando l'arteria viene legata. Talvolta l'arteria può originare direttamente dalla carotide comune.

Rami

L'arteria tiroidea superiore vascolarizza la ghiandola tiroide e la cute adiacente. I rami ghiandolari sono: un ramo anteriore, che decorre lungo il versante mediale del polo superiore del lobo laterale per irrorare principalmente la superficie anteriore; un ramo che decorre al di sopra dell'istmo per anastomizzarsi con il suo omologo controlaterale; un ramo posteriore, che discende sul margine posteriore per irrorare le superfici mediale e laterale e si anastomizza con l'arteria tiroidea inferiore. Talvolta un ramo laterale irrorava la superficie laterale. L'arteria dà inoltre origine ai seguenti rami: sottojoideo, laringeo superiore, sternocleidomastoideo e cricotiroideo.

Arteria sottojoidea L'arteria sottojoidea è un piccolo ramo che decorre lungo il margine inferiore dell'osso joide profondamente al muscolo tirojoideo e si anastomizza con la sua omologa controlaterale per vascolarizzare i muscoli sottojoidei.

Arteria laringea superiore L'arteria laringea superiore accompagna il nervo laringeo interno. Profondamente al muscolo tirojoideo perfora la porzione inferiore della membrana tirojoidea per vascolarizzare i tessuti della porzione superiore della laringe. Si anastomizza con la sua omologa controlaterale e con il ramo laringeo inferiore dell'arteria tiroidea inferiore.

Arteria sternocleidomastoidea L'arteria sternocleidomastoidea discende lateralmente lungo la guaina carotidea e vascolarizza la porzione media del muscolo sternocleidomastoideo. Come l'arteria tiroidea superiore dalla quale origina, essa può originare direttamente dall'arteria carotide esterna.

Arteria cricotiroidea L'arteria cricotiroidea decorre in alto sul legamento cricotiroideo anteriore, si anastomizza con la sua omologa controlaterale e vascolarizza il muscolo cricotiroideo.

Arteria faringea ascendente

L'arteria faringea ascendente è il ramo più piccolo dell'arteria carotide esterna. È un vaso lungo e sottile che origina dalla superficie mediale, profonda, dell'arteria carotide esterna in prossimità dell'origine di questa. Risale tra l'arteria carotide interna e la faringe fino alla base del cranio. L'arteria faringea ascendente è incrociata dai muscoli stiloglossso e stilofaringeo, mentre il muscolo lungo della testa si trova posteriormente a essa. Da essa originano numerosi piccoli rami che vascolarizzano i muscoli lungo della testa e lungo del collo, il tronco simpatico, i

nervi ipoglossso, glossofaringeo e vago e alcuni dei linfonodi cervicali. Si anastomizza con il ramo palatino ascendente dell'arteria faciale e con il ramo cervicale ascendente dell'arteria vertebrale. I suoi rami sono le arterie faringea, timpanica inferiore e meningea.

Arteria faringea L'arteria faringea dà origine a tre o quattro rami per i muscoli costrittori della faringe e il muscolo stilofaringeo. Un ramo incostante vascolarizza il palato e può sostituire l'arteria palatina ascendente, ramo dell'arteria faciale. L'arteria discende in avanti tra il margine superiore del muscolo costrittore superiore della faringe e il muscolo elevatore del velo palatino per il palato molle e fornisce anche un ramo alla tonsilla palatina e alla tuba faringotimpanica.

Arteria timpanica inferiore L'arteria timpanica inferiore è un piccolo ramo che attraversa il canalicolo temporale insieme al ramo timpanico del nervo glossofaringeo e che vascolarizza la parete mediale della cavità timpanica.

Ramo o rami meningei I rami meningei sono piccoli vasi che vascolarizzano i nervi che attraversano il forame lacero, il forame giugulare e il canale dell'ipoglossso, insieme alla dura madre a loro associata e all'osso adiacente. Un ramo, l'arteria meningea posteriore, raggiunge la fossa cerebellare attraverso il foro giugulare; essa è in genere considerata il ramo terminale dell'arteria faringea ascendente.

Arteria linguale

L'arteria linguale fornisce la maggior parte dell'apporto ematico alla lingua e al pavimento della bocca (si vedano Figg. 21.8 e 23.8). Origina anteromedialmente dall'arteria carotide esterna davanti all'apice del grande corno dell'osso joide, tra le arterie tiroidea superiore e faciale. Origina spesso insieme all'arteria faciale o, più di rado, alla tiroidea superiore. Può essere talvolta sostituita da un ramo dell'arteria mascellare. Risalendo dapprima in senso mediale, compie un'ansa in basso e in avanti, passa medialmente al margine posteriore del muscolo jogiosso e poi decorre con direzione orizzontale in avanti profondamente a esso. Successivamente, l'arteria linguale risale di nuovo pressoché verticalmente e decorre sinuosamente sulla superficie ventrale della lingua sino al suo apice. Il successivo decorso dell'arteria linguale è descritto a pagina 501.

Rapporti Il suo rapporto con il muscolo joglossso suddivide naturalmente l'arteria linguale in "terzi" utili dal punto di vista descrittivo. Nel suo primo tratto l'arteria linguale si trova nel triangolo carotideo. La cute, la fascia cervicale superficiale e il muscolo platysma sono superficiali rispetto a essa, mentre il muscolo costrittore medio della faringe è mediale. L'arteria risale leggermente in senso mediale, poi ridiscende a livello dell'osso joide, formando un'ansa che è incrociata esternamente dal nervo ipoglossso. Il secondo tratto decorre lungo il margine superiore dell'osso joide, al di sotto del muscolo joglossso, dei tendini dei muscoli digastrico e stilojoideo, della porzione inferiore della ghiandola sottomandibolare e alla porzione posteriore del muscolo milojoideo. Il muscolo joglossso separa l'arteria dal nervo ipoglossso e dalla sua vena satellite. In questo punto del suo decorso il suo versante mediale è in rapporto con il muscolo costrittore medio della faringe e incrocia il legamento stilojoideo accompagnato dalle vene linguali. Il terzo tratto è l'arteria profonda della lingua che piega in alto in prossimità del margine anteriore del muscolo joglossso per poi portarsi in avanti sulla superficie inferiore della lingua, in prossimità del frenulo, accompagnata dal nervo linguale. Medialmente a essa si trovano il muscolo genioglossso, lateralmente il muscolo longitudinale inferiore della lingua, in basso la mucosa linguale. In prossimità dell'apice della lingua, l'arteria linguale si anastomizza con la sua omologa controlaterale. I suoi rami sono le arterie soprajoidea, dorsale della lingua e sottolinguale.

Arteria soprajoidea

L'arteria soprajoidea è un piccolo ramo che decorre lungo il margine superiore dell'osso joide per anastomizzarsi con l'arteria controlaterale. Vascolarizza le strutture adiacenti.

Arterie dorsali della lingua

Le arterie dorsali della lingua sono descritte a pagina 501.

Arteria sottolinguale

L'arteria sottolinguale è descritta a pagina 501.

Arteria faciale

L'arteria faciale (si vedano Figg. 21.7, 21.8 e 22.18) origina dalla parete anteriore dall'arteria carotide esterna nel triangolo carotideo, cranialmente rispetto all'arteria linguale, immediatamente sopra il grande corno dell'osso joide. Nel collo, alla sua origine, è ricoperta solo da cute, dal muscolo platysma, dalle fasce cervicali superficiale e profonda, e spesso è incrociata dal nervo ipoglosso. Decorre in alto e in avanti, profondamente ai muscoli digastrico e stilojoideo. Inizialmente decorre sul muscolo costrittore medio della faringe, può raggiungere la superficie laterale del muscolo stiloglosso, dove è separata dalla tonsilla palatina solo da questo muscolo e delle fibre linguali del muscolo costrittore superiore. Medialmente rispetto al ramo della mandibola, l'arteria piega verso l'alto, creando un solco sulla faccia posteriore della ghiandola sottomandibolare. Piega poi verso il basso e discende lungo il margine inferiore della mandibola decorrendo in un solco laterale sulla ghiandola sottomandibolare, tra la ghiandola e il muscolo pterigoideo mediale. Raggiunta la superficie mandibolare, l'arteria faciale circonda il suo margine inferiore, anteriormente al muscolo massetere, per poi entrare nella faccia; il suo successivo decorso è descritto a pagina 484. L'arteria ha un decorso assai sinuoso lungo tutto il suo tragitto. Nel collo ciò avviene probabilmente per rendere l'arteria in grado di adattarsi ai movimenti della faringe nel corso della deglutizione e, analogamente, nella faccia per rendere l'arteria in grado di adattarsi ai movimenti della mandibola, delle labbra e delle guance. Il polso dell'arteria faciale è meglio apprezzabile nel punto in cui l'arteria incrocia il margine inferiore della mandibola o, in alternativa, in prossimità dell'angolo della bocca. I suoi rami nel collo sono le arterie palatina ascendente, tonsillare, sottomentale e ghiandolare.

Arteria palatina ascendente L'arteria palatina ascendente origina in prossimità dell'origine dell'arteria faciale. Decorre in alto tra i muscoli stiloglosso e lo stilofaringeo per raggiungere la faccia laterale della faringe, lungo la quale risale tra il muscolo costrittore superiore e il muscolo pterigoideo mediale, in direzione della base cranica. Si biforca in prossimità del muscolo elevatore del velo palatino. Un ramo segue questo muscolo, insinuandosi sopra il margine superiore del muscolo costrittore superiore della faringe per irrorare il palato molle e per anastomizzarsi con l'omologa arteria controlaterale e con il ramo palatino maggiore dell'arteria mascellare. Un altro ramo perfora il muscolo costrittore superiore della faringe per vascolarizzare la tonsilla e la tuba faringotimpanica e per anastomizzarsi con le arterie tonsillare e faringea ascendente (si veda Fig. 26.5).

Arteria tonsillare L'arteria tonsillare fornisce l'apporto ematico principale alla tonsilla palatina. Risale tra i muscoli pterigoideo mediale e stiloglosso; a livello del margine superiore dello stiloglosso, perfora il muscolo costrittore superiore della faringe e penetra nel poio inferiore della tonsilla. Si ramifica nella tonsilla e nella muscolatura della porzione posteriore della lingua. L'arteria tonsillare può talora originare dall'arteria palatina ascendente.

Arteria sottomentale L'arteria sottomentale è il più ampio ramo cervicale dell'arteria faciale (si veda Fig. 21.7). Origina nel punto in cui l'arteria faciale abbandona la ghiandola sottomandibolare e poi piega in avanti verso il muscolo milojoideo sotto alla mandibola. Vascolarizza la cute e i muscoli soprastanti, e si anastomizza con i rami sottolinguali dell'arteria e milojoideo dell'arteria alveolare inferiore. A livello del mento risale al di sopra della mandibola e si divide nei rami superficiale e profondo, che si anastomizzano con le arterie labiale inferiore e mentale, partecipando così alla vascolarizzazione del mento e del labbro inferiore.

Rami ghiandolari Tre o quattro grossi rami vascolarizzano la ghiandola sottomandibolare e i linfonodi a essa associati, i muscoli adiacenti e la cute.

Arteria occipitale

L'arteria occipitale origina posteriormente dall'arteria carotide esterna, a circa 2 cm dalla sua origine (si vedano Figg. 21.7A e 21.8). Alla sua origine, l'arteria è incrociata superficialmente dal nervo ipoglosso, che la circonda dal dietro in avanti. L'arteria decorre poi posteriormente, superiormente e profondamente al ventre posteriore del muscolo digastrico, e incrocia l'arteria carotide interna, la vena giugulare interna, i nervi ipoglosso, vago e accessorio. Tra il processo trasverso dell'atlante e il processo mastoideo, l'arteria occipitale raggiunge il margine laterale del muscolo

retto laterale della testa. Decorre quindi nel solco occipitale dell'osso temporale, medialmente al processo mastoideo e alle inserzioni dei muscoli sternocleidomastoideo, splenio e lunghissimo della testa e digastrico; successivamente decorre sui muscoli retto laterale, obliquo superiore e semispinale della testa. Infine, accompagnata dal nervo grande occipitale, piega verso l'alto perforando il foglietto superficiale della fascia cervicale profonda che si connette alle inserzioni sul cranio dei muscoli trapezio e sternocleidomastoideo, e risale tortuosamente nella densa fascia superficiale del cuoio capelluto dove si suddivide in molti rami (si veda Fig. 35.57).

L'arteria occipitale ha due rami principali (il ramo superiore e il ramo inferiore); essi vascolarizzano la porzione superiore del muscolo sternocleidomastoideo. Il ramo inferiore origina in prossimità dell'origine dell'arteria occipitale e può talora originare direttamente dall'arteria carotide esterna. Discende posteriormente al di sopra del nervo ipoglosso e della vena giugulare interna, penetra nel muscolo sternocleidomastoideo e si anastomizza con il ramo sternocleidomastoideo dell'arteria tiroidea superiore. Il ramo superiore origina nel punto in cui l'arteria occipitale incrocia il nervo accessorio e decorre in basso e posteriormente, superficialmente alla vena giugulare interna. Esso penetra poi nel muscolo sternocleidomastoideo perforando la sua faccia inferiore, insieme al nervo accessorio.

Arteria auricolare posteriore

L'arteria auricolare posteriore è un piccolo vaso che origina dall'arteria carotide esterna posteriormente, proprio sopra i muscoli digastrico e stilojoideo. Risale tra la parotide e il processo stilojoideo verso il solco tra la cartilagine auricolare e il processo mastoideo, ove si divide nei rami auricolare e occipitale che sono descritti insieme alla faccia a pagina 435. Nel collo, i suoi rami vascolarizzano i muscoli digastrico, stilojoideo e sternocleidomastoideo e la parotide. Da esse origina anche l'arteria stilomastoidea, descritta come un ramo indiretto dell'arteria auricolare posteriore in circa un terzo dei soggetti; questa arteria entra nel foro stilomastoideo per vascolarizzare il nervo faciale, la cavità timpanica, le cellule mastoidee e i canali semicircolari. Nel giovane, il suo ramo timpanico posteriore forma un'anastomosi circolare con il ramo timpanico anteriore dell'arteria mascellare interna.

Arteria carotide interna

L'arteria carotide interna vascolarizza la maggior parte dell'emisfero cerebrale ipsilaterale, l'occhio e i suoi annessi, la fronte e, in parte, il naso. Dalla sua origine a livello della biforcazione carotidea (si veda Fig. 21.8; Fig. 21.9), dove in genere presenta un seno carotideo, essa risale davanti ai processi trasversi delle prime tre vertebre cervicali fino all'apertura inferiore del canale carotideo scavato nella rocca petrosa dell'osso temporale, nel quale si immette. Dopo aver percorso il canale carotideo, entra nella cavità cranica e piega in direzione anteriore per attraversare il seno cavernoso decorrendo nel solco carotideo localizzato lateralmente al corpo dell'osso sfenoide. Essa termina sotto la sostanza perforata anteriore dividendosi nelle arterie cerebrali anteriore e media. Convenientemente può essere suddivisa nei tratti cervicale, petroso, cavernoso e cerebrale. Raramente, alcuni rami embrionali persistenti dell'arteria basilare e della porzione cervicale dell'arteria carotide interna possono essere repertati a livello di C1-C2 (arteria ipoglossa persistente) e C2-C3 (arteria del pro-atlante intersegmentale).

Rapporti A livello del triangolo carotideo l'arteria carotide interna è inizialmente superficiale; decorre poi più in profondità, medialmente al ventre posteriore del muscolo digastrico. Tranne che alla base del cranio, la vena giugulare interna e il nervo vago si trovano lateralmente a essa all'interno della guaina carotidea. L'arteria carotide esterna è dapprima anteromediale a essa, poi piega indietro per decorrere più superficialmente. Posteriormente, l'arteria carotide interna raggiunge il muscolo lungo della testa e il ganglio cervicale superiore simpatico viene a trovarsi tra di essi. Il nervo laringeo superiore decorre obliquamente dietro a essa. Medialmente all'arteria, separata da tessuto adiposo, dalle vene faringee, dall'arteria faringea ascendente e dal nervo laringeo superiore, si trova la parete della faringe. Anterolateralmente l'arteria carotide interna è ricoperta dal muscolo sternocleidomastoideo. Sotto il ventre posteriore del muscolo digastrico, il nervo ipoglosso, la radice superiore dell'ansa cervicale e le vene linguale e faciale sono superficiali rispetto all'arteria. A livello del muscolo digastrico, l'arteria carotide interna è incrociata lateralmente dal muscolo stilojoideo e dalle arterie oc-



Fig. 21.9 Anatomia dell'arteria carotide interna indicata sulla rendicizzazione volumetrica di un angio-tomografia computerizzata. La porzione cervicale dell'arteria carotide interna (freccia bianca) è un vaso senza rami. Si noti il decorso dell'arteria vertebrale (freccia nera). (Da Kaufman JA, Lee MJ, Carotid and vertebral arteries. in: Kaufman JA, Vascular and Interventional Radiology: The Requisites, Chapter 5, 99-118. Saunders, con autorizzazione).

capitale e auricolare posteriore. Sopra il muscolo digastrico, è separata dall'arteria carotide esterna dal processo stiloideo, dai muscoli stiloglossso e stilo-faringeo, dal nervo glossofaringeo e dal ramo faringeo del nervo vago, nonché dalla porzione più profonda della parotide. A livello della base del cranio i nervi glossofaringeo, vago, accessorio e ipoglosso decorrono tra l'arteria carotide interna e la vena giugulare interna che, a questo livello, è posteriore rispetto all'arteria. La lunghezza dell'arteria varia in base alla lunghezza del collo e alla sede della biforcazione carotideica. Essa può talvolta originare dall'arco aortico, nel qual caso si trova medialmente all'arteria carotide esterna sino alla laringe, dove passa posteriormente a essa. Normalmente, la porzione cervicale è a decorso rettilineo, ma può essere assai tortuosa quando decorre più vicino del normale alla faringe, nelle immediate prossimità della tonsilla. Nei bambini, la distanza tonsillo-carotideica aumenta con la crescita fino a un valore massimo di 25 mm (Deutsch et al. 1995). L'arteria carotide interna penetra nel cranio senza dare rami. Può talora mancare.

La patologia occlusiva aterosclerotica sia a carico dell'arteria carotide interna sia a carico della carotide comune può causare sia ictus sia attacchi ischemici transitori (TIA), caratterizzati da debolezza del lato opposto. Può anche causare disturbi della vista caratterizzati classicamente da amaurosi fugace, cioè una "tenda" che cala sopra il campo visivo. Questi episodi coinvolgono l'occhio omolaterale.

Seno carotideo e glomo carotideo

livello della sua biforcazione, l'arteria carotide comune presenta due organi specializzati, il seno e il glomo carotideo. Essi trasmettono informazioni riguardanti, rispettivamente, la pressione sanguigna e la composizione chimica del sangue arterioso, e sono innervati principalmente dai rami carotidei del nervo glossofaringeo, con un piccolo contributo dal tronco simpatico cervicale e dal nervo vago.

Il seno carotideo solitamente appare come una dilatazione dell'estremità inferiore della carotide interna nella tarda adolescenza (Seong et al. 2005) e funziona come un barocettore.

Il glomo carotideo è una corpicciolo ovalare di colore marrone-rosastro, di 5-7 mm di altezza e 2,5-4 mm di larghezza. Può trovarsi sia dietro alla biforcazione carotideica sia tra i suoi rami e può aderire, o talvolta essere parzialmente incluso, nella loro avventizia. Talvolta assume la forma di un gruppo di noduli separati. Nell'avventizia e nel tessuto adiposo adiacente al seno carotideo possono comparire dei mini glomi carotidei aberranti, simili per microstruttura ma con un diametro di 600 μ m o inferiore.

Il glomo carotideo è circondato da una capsula fibrosa da cui provengono dei setti che suddividono il tessuto in esso compreso in lobuli. Ciascun lobulo contiene cellule glomiche di tipo I, avvolte dalle cellule di sostegno di tipo II che le separano da un'estesa trama di sinusoidi fenestrati (Fig. 21.10). Le cellule del glomo accumulano al loro interno una certa quantità di peptidi, in particolare le encefaline, la bombesina e la neurotensina, e le amine comprese la dopamina, la serotonina (5-idrossitriptamina, 5-HT), l'adrenalina (o epinefrina) e la noradrenalina (o norepinefrina), e sono per questo considerate dei paraneuroni. Tra le cellule di sostegno e l'endotelio sinusoidale, decorrono in una matrice collagena degli assoni non mielinizzati, molti dei quali contraggono sinapsi con le cellule del glomo. Sono fibre afferenti viscerali che viaggiano nel nervo del seno carotideo per unirsi al nervo glossofaringeo. Gli assoni simpatici pregangliari e le fibre provenienti dal seno carotideo contraggono sinapsi con le cellule gangliari simpatiche e parasimpatiche che si trovano isolate o in piccoli gruppi vicino alla superficie di ciascun glomo carotideo. Gli assoni postgangliari sono diretti ai vasi ematici locali: probabilmente le fibre efferenti parasimpatiche sono vasodilatrici mentre quelle simpatiche sono vasocostrittrici.

Il glomo carotideo riceve un ricco apporto ematico da rami provenienti dalla vicina arteria carotide esterna, in accordo con il suo ruolo di chemocettore arterioso. Quando viene stimolato da ipossia, ipercapnia o da un basso pH, cioè un incremento degli idrogenioni nel sangue che lo irrorra, esso induce, attraverso connessioni con i centri respiratori del tronco encefalico, l'aumento riflesso della frequenza e del volume della ventilazione. I glomi sono assai prominenti nei bambini, mentre vanno incontro a involuzione durante la senescenza, quando sono frequentemente infiltrati da linfociti e tessuto fibroso. Nei soggetti con ipossia cronica o che vivono ad altitudini elevate o che sono affetti da patologie polmonari, vi possono essere glomi carotidei più grandi per fenomeni di iperplasia. L'interruzione della maturazione del corpo carotideo può svolgere un ruolo nella sindrome da morte improvvisa del lattante (Porzionato et al. 2013).

Altre piccole formazioni, con funzione chemocettrice e simili ai glomi carotidei, si trovano in prossimità delle arterie del quarto e sesto arco faringeo. Esse si trovano quindi in prossimità dell'arco aortico, del legamento arterioso e dell'arteria succlavia destra. Queste formazioni sono innervate dal nervo vago.

Arteria succlavia

L'arteria succlavia destra origina dal tronco brachiocefalico, quella sinistra dall'arco aortico (si vedano Figg. 21.14 e 21.18). Per comodità descrittiva, ogni arteria è suddivisa in un primo tratto, dalla sua origine al margine mediale del muscolo scaleno anteriore, in un secondo tratto dietro questo muscolo, e in un terzo tratto, dal margine laterale del muscolo scaleno anteriore al margine esterno della prima costa, punto in cui l'arteria si continua come arteria ascellare. Ciascuna arteria succlavia descrive un arco sopra la pleura cervicale e l'apice del polmone. I primi tratti delle due arterie di destra e di sinistra sono diversi, mentre il secondo e il terzo sono pressoché identici.

Primo tratto dell'arteria succlavia destra

L'arteria succlavia destra origina dal tronco brachiocefalico dietro il margine superiore dell'articolazione sternoclavicolare destra, decorre in direzione superolaterale verso il margine mediale del muscolo scaleno anteriore. In genere risale circa 2 cm sopra la clavicola, ma tale aspetto è variabile.

Rapporti L'arteria si trova in profondità rispetto alla cute, alla fascia cervicale superficiale, al muscolo platysma, ai nervi sopraclavicolari, alla fascia cervicale profonda, all'inserzione clavicolare del muscolo sternocleidomastoideo, al muscolo sternojoideo e al muscolo sternotiroido. Si trova inizialmente dietro l'origine dell'arteria carotide comune di destra; più lateralmente è incrociata dal nervo vago, dai rami car-

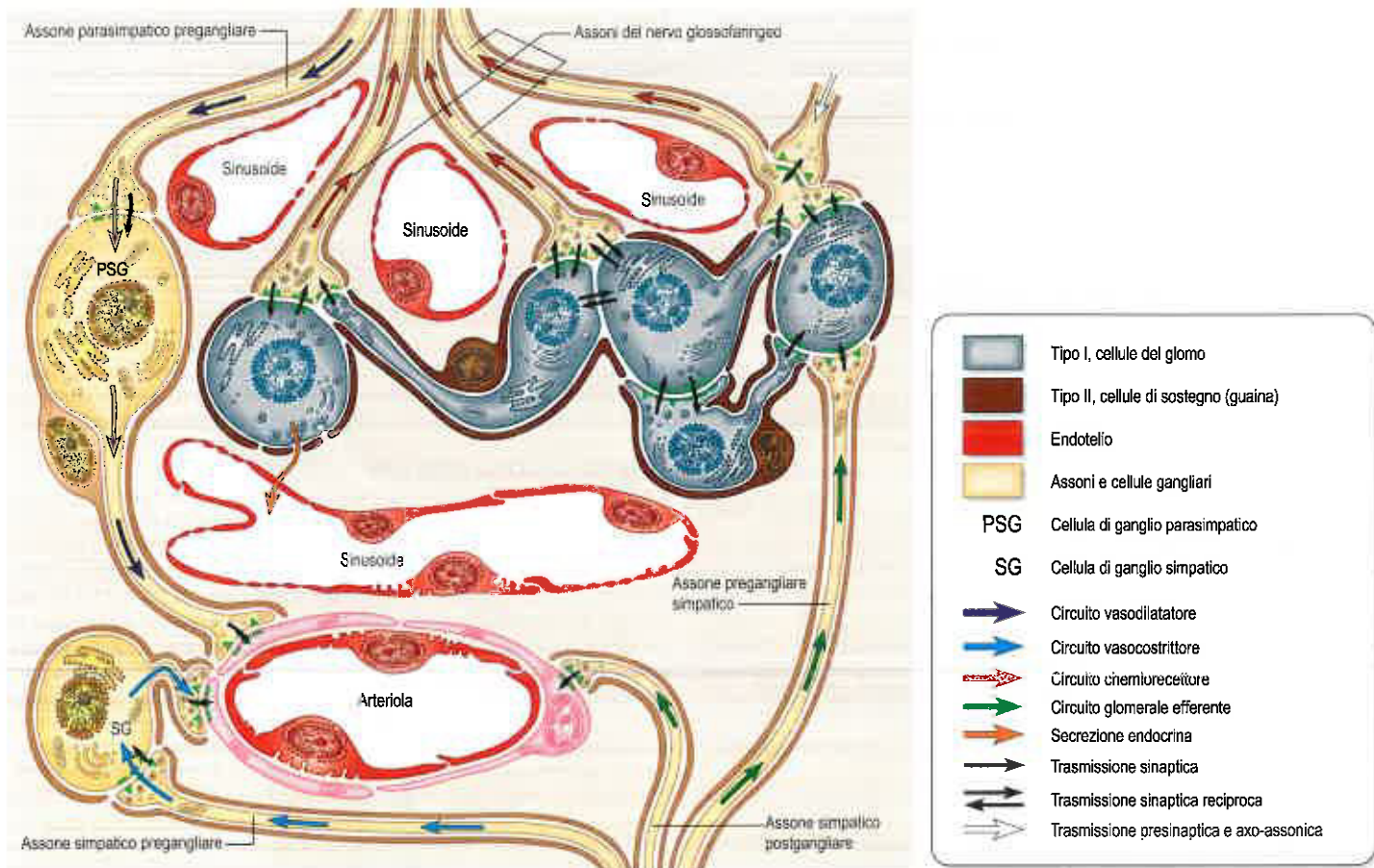


Fig. 21.10 Architettura cellulare, nervosa e vascolare del glomo carotideo. Sono indicate le vie funzionali.

diaci del vago e del simpatico e dalle vene giugulare interna e vertebrale; è circondata dall'ansa succlavia del simpatico. La vena giugulare anteriore che si porta in direzione laterale è separata dall'arteria, dai muscoli sternoioideo e sternotiroido. Inferiormente e dietro all'arteria si trovano la pleura e l'apice polmonare, separati dall'arteria dalla membrana sovrappleurica, dall'ansa succlavia, da una piccola vena vertebrale accessoria e dal nervo laringeo ricorrente di destra che circonda il tratto inferiore e posteriore del vaso.

Primo tratto dell'arteria succlavia sinistra

Il primo tratto dell'arteria succlavia sinistra origina dall'arco aortico, dietro la carotide comune di sinistra, a livello del disco vertebrale tra la terza e la quarta vertebra toracica. Risale nel collo; compie poi un arco diretto lateralmente verso il margine mediale del muscolo scaleno anteriore.

Rapporti Nel collo, in prossimità del margine mediale del muscolo scaleno anteriore, l'arteria è incrociata anteriormente dal nervo frenico sinistro e dall'ultimo tratto del dotto toracico. Per il resto, i rapporti anteriori sono gli stessi già descritti per la prima porzione dell'arteria succlavia destra. Posteriormente e inferiormente, i rapporti di entrambi i vasi sono identici, ma il nervo laringeo ricorrente sinistro, che nel torace è posto medialmente all'arteria succlavia sinistra, non è più in rapporto diretto con il suo tratto cervicale.

Secondo tratto dell'arteria succlavia

Il secondo tratto dell'arteria succlavia si trova posteriormente al muscolo scaleno anteriore; è breve ed è la porzione più craniale di questo vaso (si veda Fig. 21.18).

Rapporti Anteriormente si trovano la cute, la fascia cervicale superficiale, il muscolo platysma, la fascia cervicale profonda, i muscoli sternocleidomastoideo e scaleno anteriore. Il nervo frenico destro è spesso descritto come separato dal secondo tratto dell'arteria succlavia dal muscolo scaleno anteriore, mentre a sinistra esso incrocia il primo tratto

dell'arteria succlavia sinistra. In ogni caso, entrambi possono talvolta trovarsi anteriormente al muscolo. Dietro e sotto l'arteria si trovano la membrana sovrappleurica, la pleura, il polmone e il tronco inferiore del plesso brachiale; sopra si trovano i tronchi superiore e medio del plesso brachiale; la vena succlavia si trova invece sotto e davanti all'arteria, separata da questa dal muscolo scaleno anteriore.

Terzo tratto dell'arteria succlavia

Il terzo tratto dell'arteria succlavia discende lateralmente a partire dal margine laterale del muscolo scaleno anteriore, fino al margine esterno della prima costa, dove si continua come arteria ascellare. È la porzione più superficiale dell'arteria e si trova in parte nel triangolo sopraclavicolare, dove è possibile apprezzare le sue pulsazioni e dove può essere compressa. Il terzo tratto dell'arteria succlavia è il segmento più accessibile dell'arteria. Poiché il margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo si avvicina al margine laterale, il più profondo, del muscolo scaleno anteriore, l'arteria può essere apprezzata all'angolo anteroinferiore del triangolo posteriore. Può essere compressa con efficacia contro la prima costa: con la spalla del paziente abbassata, si comprime in basso, indietro e medialmente nell'angolo tra il muscolo sternocleidomastoideo e la clavicola. I tronchi palpabili del plesso brachiale possono essere infiltrati con un'iniezione di anestetico locale, rendendo così possibili interventi chirurgici importanti sul braccio.

Rapporti Anteriormente si trovano la cute, la fascia cervicale superficiale, il muscolo platysma, i nervi sopraclavicolari e la fascia cervicale profonda. La vena giugulare esterna incrocia la sua estremità mediale e, a questo livello, riceve la confluenza delle vene soprascapolare, cervicale trasversa e giugulare anteriore, che spesso formano insieme un plesso venoso. Il nervo per il muscolo succlavio discende tra le vene e l'arteria; quest'ultima termina dietro la clavicola e il muscolo succlavio, dove è incrociata dai vasi soprascapolari. La vena succlavia è posta anteroinferiormente, mentre il tronco inferiore del plesso brachiale è posteroinferiore, tra l'arteria succlavia e il muscolo scaleno medio (e sulla prima

costa). I tronchi superiore e medio del plesso brachiale, che sono palpabili a questo livello, e il ventre inferiore del muscolo omoioideo sono superolaterali. La prima costa è localizzata inferiormente.

L'arteria succlavia destra può originare sopra o sotto il livello dell'articolazione sternoclavicolare; può costituire un ramo aortico separato ed essere il primo o l'ultimo ramo dell'arco dell'aorta. Quando costituisce il primo ramo, si trova nella posizione del tronco brachiocefalico. Quando costituisce l'ultimo ramo, origina dall'estremità sinistra dell'arco e risale obliquamente verso destra dietro la trachea, l'esofago e l'arteria carotide comune di destra fino alla prima costa. Quando ciò avviene, il nervo laringeo ricorrente destro descrive un uncino intorno all'arteria carotide comune. Talora, quando l'arteria succlavia destra è l'ultimo ramo dell'aorta, decorre fra la trachea e l'esofago; questa situazione anatomica può causare disfagia, una condizione nota come disfagia lusoria. L'arteria può perforare inoltre il muscolo scaleno anteriore e, assai raramente, può decorrere anteriormente a esso. A volte la vena succlavia accompagna l'arteria dietro lo scaleno anteriore. L'arteria può risalire fino a 4 cm al di sopra della clavicola oppure può raggiungere solo il suo margine superiore. Alla sua origine, l'arteria succlavia sinistra è occasionalmente in rapporto con l'arteria carotide comune di sinistra.

Arteria vertebrale

L'arteria vertebrale origina dalla faccia superoposteriore del primo tratto dell'arteria succlavia. Passa attraverso i forami nei processi trasversi di tutte le vertebre cervicali a eccezione della settima, piega medialmente dietro la massa laterale dell'atlante ed entra nel cranio attraverso il forame magno (Fig. 21.11). L'arteria si unisce al suo controllo laterale per formare l'arteria basilare in corrispondenza del margine inferiore del ponte. Occasionalmente può entrare nella colonna vertebrale a livello del quarto, quinto o settimo foro trasversario cervicale (Fig. 21.12).

Rapporti Il primo tratto, V1, si porta verso l'alto, posteriormente, decorrendo tra i muscoli lungo del collo e scaleno anteriore, dietro l'arteria carotide comune e la vena vertebrale. Anteriormente è incrociato dall'arteria tiroidea inferiore, dal dotto toracico sul lato sinistro e dal dotto linfatico destro sul lato destro. Posteriormente all'arteria si trovano il processo trasverso della settima vertebra cervicale, il ganglio cervicale inferiore e i rami ventrali del VII e dell'VIII nervo spinale. Il secondo tratto, V2, risale attraverso i forami trasversari delle restanti vertebre cervicali, accompagnato da un grosso ramo proveniente dal ganglio simpatico cervicale inferiore e da un plesso di vene che forma la vena vertebrale nella regione inferiore del collo. Si trova anteriormente ai rami ventrali dei nervi cervicali dal II al VI e risale quasi verticalmente fino al processo trasverso dell'epistrofeo per piegare poi lateralmente ed entrare nel foro trasversario dell'atlante (si veda Fig. 21.11). Il terzo tratto origina medialmente al muscolo retto laterale della testa e piega posteriormente e medialmente dietro la massa laterale dell'atlante, con il ramo ventrale del I nervo cervicale che decorre sul suo versante mediale. In questa posizione viene a trovarsi in un solco sulla superficie superiore dell'arco posteriore dell'atlante ed entra nel canale vertebrale sotto il margine inferiore della membrana occipitoatlantoidea posteriore. Questo tratto dell'arteria, ricoperto dal muscolo semispinale della testa, si trova nel triangolo sotto-occipitale. Il ramo spinale dorsale del I nervo cervicale separa l'arteria dall'arco posteriore. Il quarto tratto dell'arteria perfora la dura madre e l'aracnoide e risale davanti alle radici del nervo ipoglosso. Poi piega anteriormente verso il midollo allungato dove, a livello del margine inferiore del ponte, si unisce alla sua omologa controlaterale per formare il tronco basilare mediano.

Rami cervicali dell'arteria vertebrale

Rami spinali I rami spinali entrano nel canale vertebrale attraverso i fori intervertebrali e irradiano il midollo spinale e le sue membrane di rivestimento. I rami spinali si biforcano in un ramo ascendente e in un ramo discendente che si uniscono a quelli posti cranialmente e caudalmente per formare due catene anastomotiche laterali sulle superfici posteriori dei corpi vertebrali, in prossimità dell'attacco dei loro peduncoli vertebrali. Da queste catene originano rami che vascolarizzano il peristio e i corpi vertebrali e altri rami che, sulla linea mediana, si anastomizzano con rami simili controlaterali; a partire da queste connessioni alcuni piccoli rami si anastomizzano superiormente e inferiormente, per formare una catena mediana anastomotica sulle superfici posteriori dei corpi vertebrali.

Rami muscolari I rami muscolari originano dall'arteria vertebrale nel punto in cui essa piega intorno alla massa laterale dell'atlante. Essi vascolarizzano i muscoli profondi della regione sotto-occipitale e si anastomizzano con le arterie occipitale, cervicale ascendente e cervicale profonda.

Arteria toracica interna

L'arteria toracica interna origina dalla superficie inferiore della prima porzione dell'arteria succlavia, circa 2 cm sopra l'estremità sternale della clavicola, in posizione opposta rispetto al tronco tireocervicale (si veda Fig 43.2). Per una descrizione più dettagliata, si veda pagina 976.

Tronco tireocervicale

Il tronco tireocervicale è un'arteria breve e grossa che origina dalla faccia anteriore del primo tratto dell'arteria succlavia accanto al margine mediale del muscolo scaleno anteriore e si divide quasi immediatamente nelle arterie tiroidea inferiore, soprascapolare e cervicale superficiale.

Arteria tiroidea inferiore

L'arteria tiroidea inferiore descrive un'ansa verso l'alto davanti al margine mediale del muscolo scaleno anteriore, piega poi in direzione mediale proprio al di sotto del processo trasverso della sesta vertebra cervicale; discende quindi sul muscolo lungo del collo in direzione del margine inferiore della ghiandola tiroide (si vedano Figg. 21.7A e 21.17). Essa decorre anteriormente ai vasi vertebrali e posteriormente alla guaina carotidea e al suo contenuto e in genere al tronco simpatico, il cui ganglio cervicale medio frequentemente si unisce al vaso. Sulla sinistra, in prossimità della sua origine, l'arteria è incrociata anteriormente dal dotto toracico quando, in prossimità della sua estremità terminale, quest'ultimo piega inferolateralmente. I rapporti tra i rami terminali dell'arteria e il nervo laringeo ricorrente sono assai variabili e di notevole importanza chirurgica. L'arteria decorre generalmente dietro il nervo nel tratto in cui esso si avvicina alla ghiandola. In ogni caso, molto vicino alla ghiandola, il nervo di destra ha pari probabilità di essere anteriore, posteriore o interposto tra i rami dell'arteria, mentre il nervo di sinistra è in genere posteriore. L'arteria non è accompagnata dalla vena tiroidea inferiore.

Rami muscolari I rami muscolari vascolarizzano i muscoli sottoioidei, i muscoli lungo del collo, scaleno anteriore e costrittore inferiore della faringe.

Arteria cervicale ascendente L'arteria cervicale ascendente è un piccolo ramo che origina nel punto in cui l'arteria tiroidea inferiore piega in direzione mediale dietro la guaina carotidea e risale lungo i tubercoli anteriori dei processi trasversi delle vertebre cervicali tra i muscoli scaleno anteriore e lungo della testa. Vascolarizza i muscoli adiacenti e da essa originano uno o due rami spinali che entrano nel canale vertebrale attraverso i fori intervertebrali per vascolarizzare il midollo spinale, le membrane di rivestimento e i corpi vertebrali, coadiuvando così i rami spinali delle arterie vertebrali. L'arteria cervicale ascendente si anastomizza con le arterie vertebrale, faringea ascendente, occipitale e cervicale profonda.

Arteria laringea inferiore L'arteria laringea inferiore risale lungo la trachea insieme al nervo laringeo ricorrente, entra nella laringe a livello del margine inferiore del muscolo costrittore inferiore e vascolarizza i muscoli e la mucosa dell'organo. Si anastomizza con la sua omologa controlaterale e con il ramo laringeo superiore dell'arteria tiroidea superiore.

Rami faringei I rami faringei vascolarizzano la porzione inferiore della faringe. I rami tracheali vascolarizzano la trachea e si anastomizzano con le arterie bronchiali; i rami esofagei vascolarizzano l'esofago e si anastomizzano con i rami esofagei dell'aorta toracica; i rami ghiandolari inferiori e ascendenti vascolarizzano le porzioni posteriori e inferiori della ghiandola tiroide e si anastomizzano con le arterie tiroidea inferiore controlaterale e superiore ipsilaterale. Il ramo ascendente vascolarizza anche le ghiandole paratiroidi.

Arteria soprascapolare

L'arteria soprascapolare discende lateralmente incrociando il muscolo scaleno anteriore e il nervo frenico, posteriormente alla vena giugulare interna e al muscolo sternocleidomastoideo (si veda Fig. 21.7A). De-

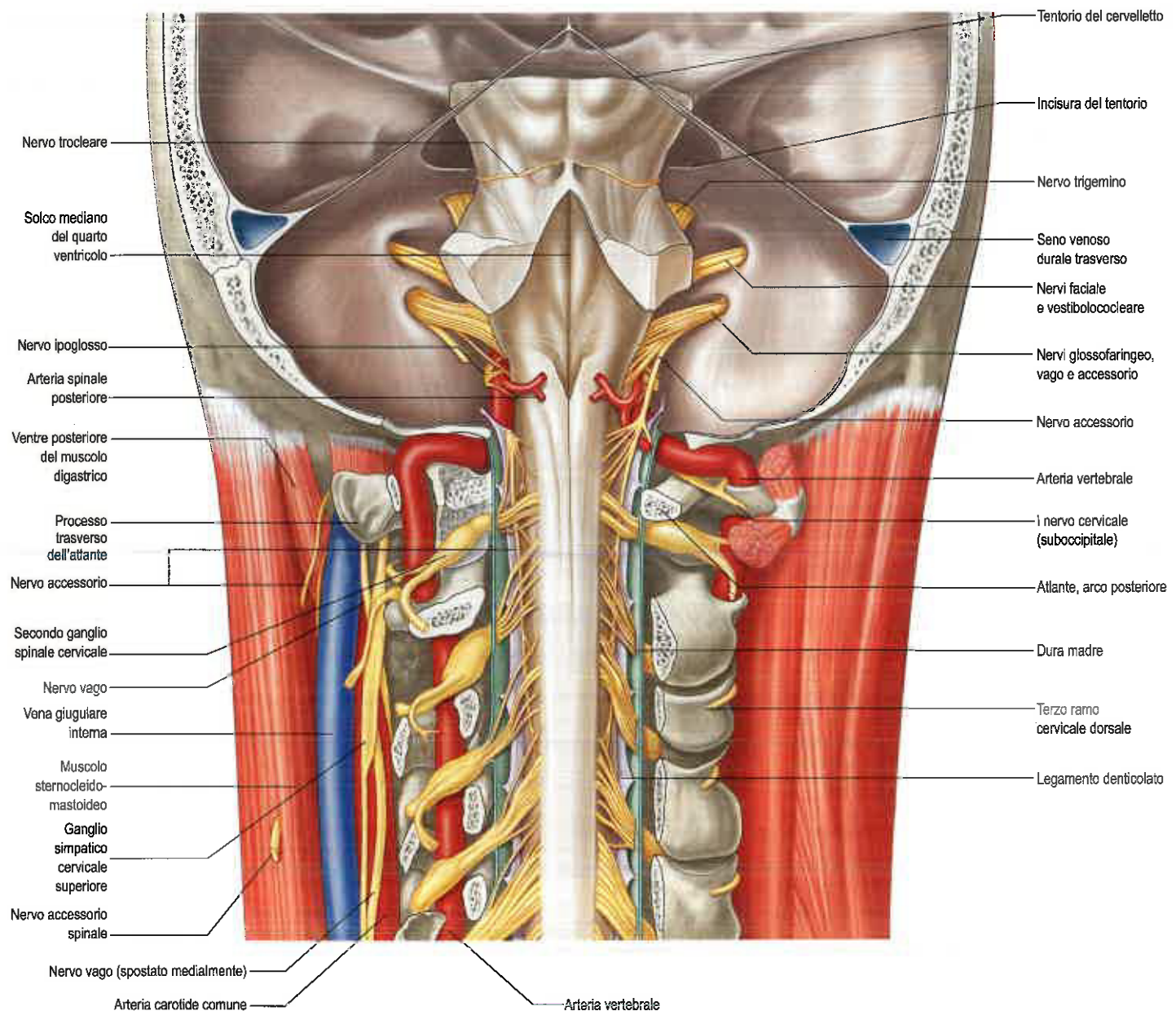


Fig. 21.11 Dissezione del tronco encefalico e della porzione superiore del midollo spinale dopo l'asportazione di ampie parti delle ossa occipitale e parietale, del cervelletto e del tetto del quarto ventricolo. A sinistra, i fori trasversari dell'atlante e della terza, quarta e quinta vertebra cervicale sono stati aperti per esporre l'arteria vertebrale. A destra, l'arco posteriore dell'atlante e le lamine delle successive vertebre cervicali sono stati sezionati e asportati insieme ai processi spinosi vertebrali e alle lamine controlaterali. Il tentorio del cervelletto e i seni trasversi sono stati sezionati e le loro porzioni posteriori rimosse.

corre poi anteriormente all'arteria succlavia e al plesso brachiale, posteriormente e parallelamente alla clavicola, al muscolo succlavio e al ventre inferiore del muscolo omoioide per raggiungere il margine superiore della scapola.

Arteria cervicale superficiale

L'arteria cervicale superficiale origina a un livello più alto rispetto all'arteria soprascapolare. Incrocia anteriormente il nervo frenico, il muscolo scaleno anteriore e il plesso brachiale ed è ricoperta dalla vena giugulare interna, dai muscoli sternocleidomastoideo e platysma. Attraversa il pavimento del triangolo posteriore del collo per raggiungere il margine anteriore del muscolo elevatore della scapola; risale quindi profondamente alla porzione anteriore del muscolo trapezio, che vascolarizza insieme ai muscoli vicini e ai linfonodi cervicali. Si anastomizza con il ramo superficiale della branca discendente dell'arteria occipitale. Circa un terzo delle arterie cervicali superficiali e scapolari dorsali ha origine comune dal tronco tireocervicale, con un ramo superficiale (l'arteria cervicale superficiale) e un ramo profondo (l'arteria dorsale della sca-

pola) (si vedano Figg. 18.1 e 18.2). Quest'ultimo decorre lateralmente davanti al plesso brachiale e poi posteriormente al muscolo elevatore della scapola.

Tronco costocervicale

A destra, questo breve vaso origina posteriormente dalla seconda porzione dell'arteria succlavia; a sinistra, origina invece dalla sua prima porzione. Compie un arco all'indietro sopra la pleura cervicale fino al collo della prima costa, dove si divide nei rami intercostale superiore e cervicale profondo.

Arteria cervicale profonda

L'arteria cervicale profonda origina in genere dal tronco costocervicale (si veda Fig. 18.1). Nel suo primo segmento è analoga a un ramo posteriore di un'arteria intercostale posteriore; talora è invece un ramo distinto dell'arteria succlavia. Decorre posteriormente sopra all'VIII nervo cervicale tra il processo trasverso della settima vertebra cervicale e il collo della prima costa, talvolta tra i processi trasversi della sesta e della

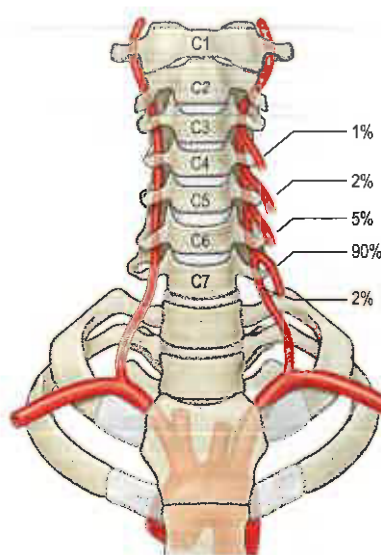


Fig. 21.12 Livello di ingresso dell'arteria vertebrale nei fori trasversari delle vertebre cervicali. Si noti che il 90% entra a livello della sesta vertebra cervicale. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

settima vertebra cervicale. Risale poi tra i muscoli semispinale della testa e del collo, fino a livello della seconda vertebra cervicale. Vascolarizza i muscoli adiacenti e si anastomizza con il ramo profondo del ramo discendente dell'arteria occipitale e con i rami dell'arteria vertebrale. Un ramo spinale entra nel canale vertebrale tra la settima vertebra cervicale e la prima vertebra toracica.

Arteria dorsale della scapola

L'arteria dorsale della scapola origina dal terzo o, meno frequentemente, dal secondo tratto dell'arteria succlavia. Da essa origina un piccolo ramo. A volte tale ramo origina direttamente dall'arteria succlavia. Decorre lateralmente in direzione dell'angolo superiore della scapola, attraverso il plesso brachiale davanti al muscolo scaleno medio e poi profondamente al muscolo elevatore della scapola.

VENE DEL COLLO

Le vene nel collo mostrano una considerevole variabilità. Sono poste sia superficialmente sia profondamente alla fascia cervicale superficiale; i due sistemi venosi, superficiale e profondo, non sono sistemi del tutto separati. Le vene superficiali sono tributarie, alcune con nomi specifici, elencati di seguito, delle vene giugulari anteriore, esterna e posteriore (Figg. 21.13 e 21.14). Drenano un territorio di tessuto ben più esiguo rispetto a quello delle vene profonde. Queste ultime drenano tutte le strutture tranne quelle sottocutanee, principalmente nella vena giugulare interna e anche nella vena succlavia.

Vena giugulare esterna

La vena giugulare esterna drena principalmente il cuoio capelluto e la faccia, sebbene drena anche le regioni più profonde. La vena si forma dall'unione della divisione posteriore della vena retromandibolare con la vena auricolare posteriore e origina accanto all'angolo della mandibola subito sotto o nel contesto della parotide (si veda Fig. 18.3). Discende obliquamente dall'angolo alla radice del collo verso il punto di mezzo della clavicola, o emiclavare, decorrendo superficialmente al muscolo sternocleidomastoideo. Qui perfora la fascia cervicale profonda e termina nella vena succlavia, lateralmente o anteriormente al muscolo scaleno anteriore. Nel punto in cui confluisce nella vena succlavia vi sono delle valvole, le quali tuttavia non impediscono il reflusso ematico. La sua parete aderisce al contorno dell'orifizio fasciale. È ricoperta dal muscolo platysma, dalla fascia cervicale superficiale e dalla cute, mentre è separata dal muscolo sternocleidomastoideo dalla fascia cervicale profonda (dal suo foglietto superficiale). La vena incrocia il nervo trasverso cutaneo e decorre parallelamente al nervo grande auricolare, posteriormente rispetto alla sua metà superiore. In termini di dimensioni, la vena giugulare esterna è inversamente proporzionale alle altre vene nel collo e può essere anche doppia. La sua porzione compresa tra la confluenza nella vena succlavia e un punto a circa 4 cm sopra la clavicola è spesso dilatata, costituendo il cosiddetto seno.

Vene tributarie della giugulare esterna Oltre alle vene che la costituiscono, la vena giugulare esterna riceve la giugulare esterna posteriore e, in prossimità della sua porzione terminale, le vene cervicale trasversa, soprascapolare e giugulare anteriore. A livello della parotide riceve spesso un ramo proveniente dalla vena giugulare interna. Talora drena la vena occipitale.

Vena giugulare esterna posteriore

La vena giugulare esterna posteriore origina a livello del cuoio capelluto occipitale e raccoglie il sangue dalla cute e dai muscoli superficiali localizzati posterosuperiormente nel collo. In genere si unisce alla porzione media della vena giugulare esterna.

Vena giugulare anteriore

La vena giugulare anteriore origina accanto all'osso ioide dalla confluenza delle vene superficiali sottomandibolari. Discende tra la linea mediana e il margine anteriore del muscolo sternocleidomastoideo. Nella porzione inferiore del collo piega in direzione laterale e si porta profondamente al muscolo sternocleidomastoideo, ma superficialmente ai muscoli sottojoidei; può unirsi alla porzione terminale della vena giugulare esterna o confluire direttamente nella vena succlavia (si veda Fig. 18.3). Il suo calibro è in genere inversamente proporzionale a quello della vena giugulare esterna. Presenta anastomosi con la vena giugulare interna e riceve le vene laringee e talvolta una piccola vena tiroidea. Vi sono in genere due vene giugulari anteriori, unite proprio al di sopra del manubrio attraverso un ampio arco giugulare trasverso, che riceve tributarie dalle vene tiroidee inferiori. Non sono dotate di valvole e talvolta possono essere sostituite da un unico tronco mediano.

Vena giugulare interna

La vena giugulare interna raccoglie il sangue dal cranio dall'encefalo, dalle parti superficiali della faccia e da gran parte del collo. Inizia a livello della base cranica nel compartimento posteriore del forame giugulare, come continuazione del seno sigmoideo. Alla sua origine è dilatata, costituendo il cosiddetto bulbo superiore, che si trova al di sotto della porzione posteriore del pavimento timpanico. La vena giugulare interna discende nella guaina carotidea e si unisce alla vena succlavia, dietro all'estremità sternale della clavicola per formare la vena brachiocefalica (si veda Fig. 21.14). Vicino alla sua estremità inferiore la vena si dilata nel bulbo inferiore, poco sopra il quale si trova una coppia di valvole. Il bulbo giugulare è una struttura dinamica; si forma dopo i 2 anni di età e la sua dimensione si stabilizza in età adulta (Friedmann et al. 2011).

Rapporti Dietro la vena, dall'alto verso il basso si trovano: il muscolo retto laterale della testa, il processo trasverso dell'atlante, i muscoli elevatore della scapola e scaleno medio, il plesso cervicale, il muscolo scaleno anteriore, il nervo frenico, il tronco tireocervicale, la vena vertebrale e la prima porzione dell'arteria succlavia. A sinistra, la vena giugulare interna decorre anteriormente al dotto toracico. Le arterie carotidi interna e comune e il nervo vago si trovano medialmente alla vena; il nervo si trova tra la vena e le arterie ma posteriormente a esse. A volte, il nervo accessorio si trova posteriormente alla vena. Superficialmente, la vena giugulare interna è ricoperta dal muscolo sternocleidomastoideo ed è incrociata dal ventre posteriore del muscolo digastrico e dal ventre superiore del muscolo omojoideo. La ghiandola parotide, il processo stiloideo, il nervo accessorio e le arterie auricolare posteriore e occipitale incrociano la vena superiormente al ventre posteriore del muscolo digastrico. Tra i muscoli digastrico e omojoideo la vena giugulare interna è inoltre incrociata dalle arterie sternocleidomastoidee e dalla radice inferiore dell'ansa cervicale, sebbene il nervo frequentemente decorra tra la giugulare interna e l'arteria carotide comune. Sotto il muscolo omojoideo, la vena è ricoperta dai muscoli sottojoidei e sternocleidomastoideo ed è incrociata dalla vena giugulare anteriore. I linfonodi cervicali profondi decorrono lungo la vena giugulare interna, principalmente sul suo versante superficiale. Alla radice del collo, la vena giugulare interna di destra è separata dall'arteria carotide comune; quella di sinistra è invece sovrapposta all'arteria. A livello della base del cranio l'arteria carotide interna è anteriore rispetto alla vena, separata da questa dai nervi cranici IX, X, XII e XII.

Vene tributarie della giugulare interna Il seno petroso inferiore, le vene faciale, linguale, faringea, tiroidea media e superiore e, talvolta, la vena occipitale sono tutti vasi affluenti della vena giugulare

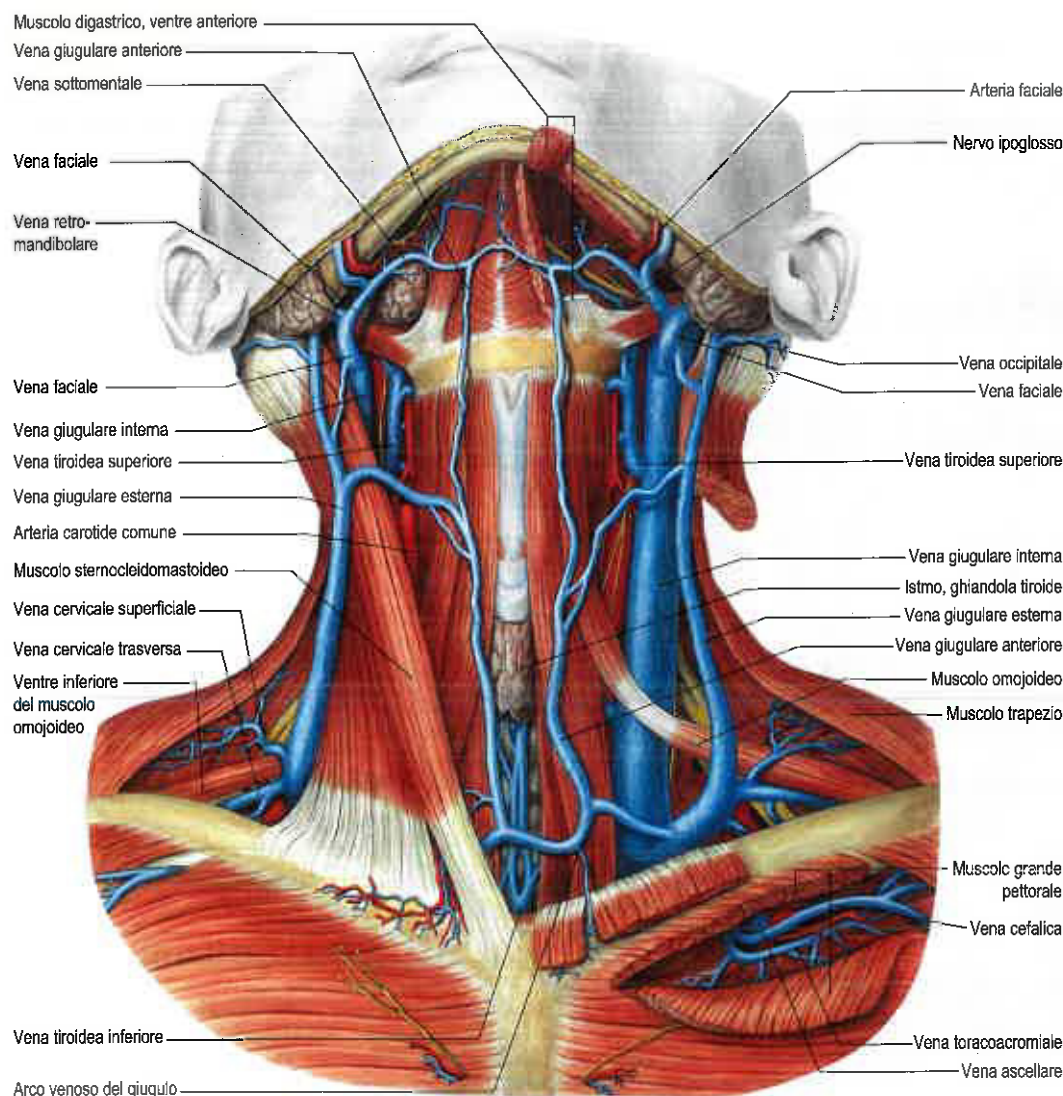


Fig. 21.13 Vene del collo, veduta frontale. A sinistra, gran parte del muscolo sternocleidomastoideo è stata asportata e i capi muscolari, sezionati a livello delle loro estremità inferiori, sono stati ribaltati al di sopra della clavicola. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

interna. La vena giugulare interna può comunicare inoltre con la vena giugulare esterna. Il dotto toracico confluisce in prossimità della confluenza della succlavia sinistra della vena giugulare interna; il dotto linfatico destro si apre allo stesso livello sulla destra.

Seno petroso inferiore

Il seno petroso inferiore esce dal cranio attraverso la porzione anteriore del forame giugulare, incrocia lateralmente o medialmente il IX, X e XI nervo cranico e confluisce nel bulbo giugulare superiore.

Vena faciale

Il decorso della porzione iniziale della vena faciale è descritto a pagina 486 (si veda Fig. 18.3). Dalla faccia decorre sulla superficie del muscolo massetere, incrocia il corpo della mandibola e si porta nel collo, dove decorre con direzione obliqua all'indietro.

A questo livello decorre sotto il platysma ma superficialmente alla ghiandola sottomandibolare e ai muscoli digastrico e stiloioideo (si veda Fig. 21.13).

Anteroinferiormente rispetto all'angolo della mandibola si unisce alla divisione anteriore della vena retromandibolare, per poi discendere superficialmente all'ansa dell'arteria linguale, al nervo ipoglosso e alle arterie carotidi interna ed esterna, per confluire quindi nella giugulare interna in prossimità del grande corno dell'osso joide, a livello dell'angolo superiore del triangolo carotideo.

In prossimità della sua porzione terminale, un ramo di considerevoli dimensioni spesso discende lungo il margine anteriore del muscolo sternocleidomastoideo verso la vena giugulare anteriore. Nella faccia, il segmento craniale, prima della sua unione con la vena labiale superiore, è spesso denominato vena angolare.

Vene tributarie della vena faciale Le vene sottomentale, tonsillare, palatina esterna o paratonsillare, sottomandibolare, talvolta la vena satellite del nervo ipoglosso e spesso le vene faringee e tiroidea superiore sono affluenti della porzione della vena faciale che decorre nel collo al di sotto della mandibola.

Vena linguale

Il drenaggio venoso della lingua segue due vie principali. Le vene dorsali della lingua drenano il dorso e i margini laterali della lingua, si uniscono alle vene linguali che accompagnano l'arteria linguale nel suo decorso tra i muscoli joglosso e genioglosso e confluiscono nella vena giugulare interna a livello del grande corno dell'osso joide. La vena linguale profonda inizia accanto all'apice della lingua e decorre indietro, passando sotto alla mucosa della superficie inferiore della lingua. In prossimità del margine anteriore del muscolo joglosso si unisce alla vena sottomandibolare, che drena la ghiandola sottomandibolare, per formare la vena satellite del nervo ipoglosso, che decorre indietro tra i muscoli miloioideo e joglosso con il nervo ipoglosso per unirsi alle vene faciale, giugulare interna o linguale (si veda Fig. 18.3).

Vene faringee

Le vene faringee originano dal plesso faringeo localizzato esternamente alla faringe. Ricevono le vene meningee e una vena dal canale pterigoideo e terminano in genere nella vena giugulare interna; talvolta possono invece terminare nelle vene faciale, linguale o tiroidea superiore.

Vena tiroidea superiore

La vena tiroidea superiore è formata dalle vene tributarie profonde e superficiali che corrispondono ai rami arteriosi della porzione superio-

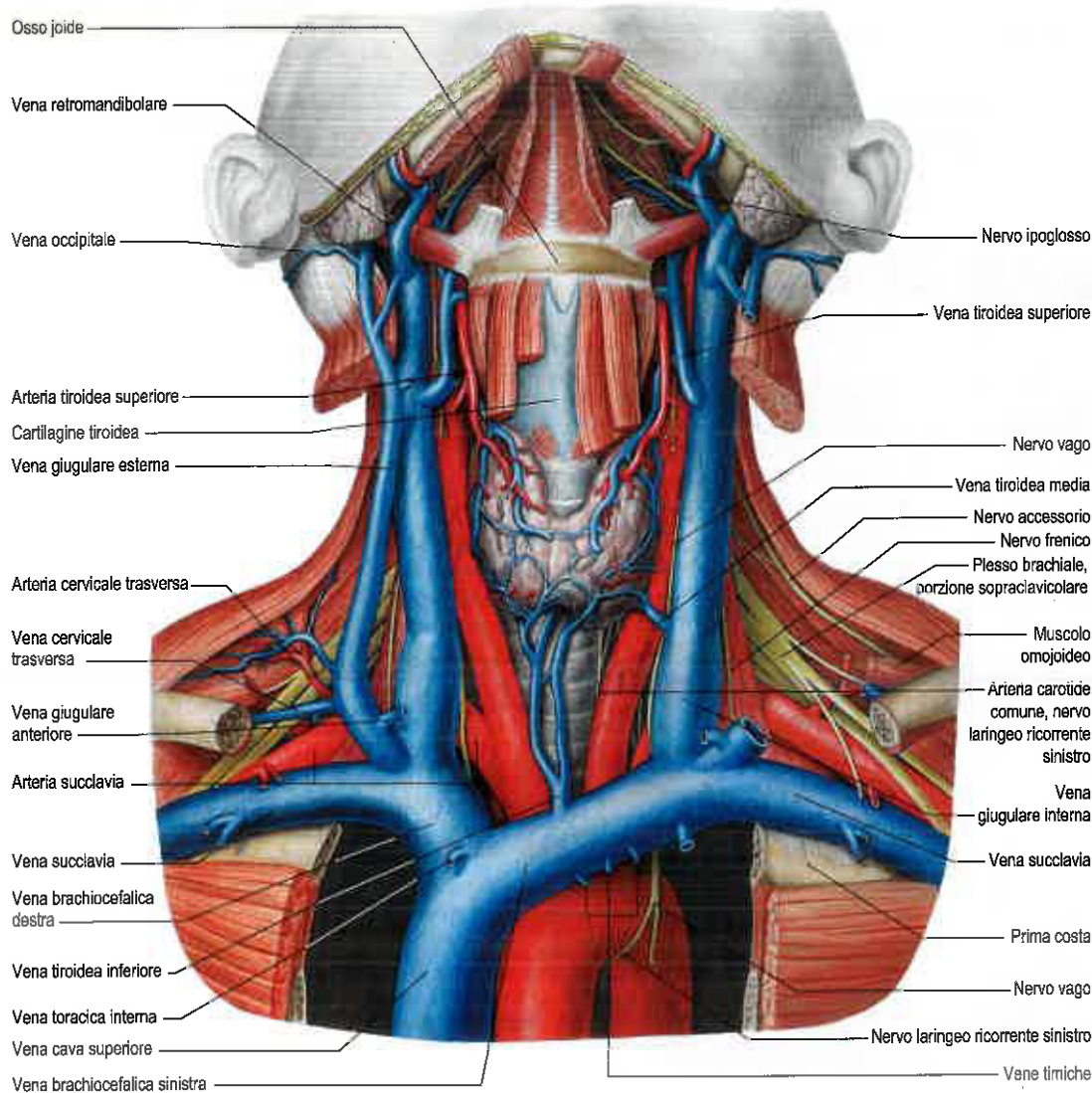


Fig. 21.14 Vene del collo, veduta anteriore a un livello più profondo rispetto alla Figura 21.13. Entrambi i muscoli sternocleidomastoidei sono stati asportati e un'ulteriore dissezione ha esposto la ghiandola tiroide e alcune delle strutture che decorrono attraverso lo stretto toracico superiore. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

re della ghiandola tiroide (si vedano Figg. 21.13 e 21.14). Accompagna l'arteria tiroidea superiore, riceve le vene laringea superiore e cricotiroidea, e termina nella vena giugulare interna o nella vena faciale.

Vena tiroidea media

La vena tiroidea media drena la porzione inferiore della ghiandola e riceve anche vene dalla laringe e dalla trachea. Incrocia anteriormente l'arteria carotide comune per confluire nella vena giugulare interna dietro al ventre superiore del muscolo omoioide.

Corpo timpanico

Il corpo timpanico, o glomo giugulare, è di forma ovoidale, lungo 0,5 mm e largo 0,25 mm ed è localizzato nell'avventizia della porzione superiore del bulbo superiore della vena giugulare interna. Presenta una struttura simile al glomo carotideo e si presume abbia una funzione simile. La popolazione cellulare predominante ha somiglianze morfologiche con le cellule cromaffini surrenaliche e deriva dalla cresta neurale. Le cellule ottenute dai paragangliomi del glomo giugulare presentano in coltura una crescita spontanea del neurite che ha un'attività simile al peptide intestinale vasoattivo (VIP). Il corpo timpanico può essere presente sotto forma di due o più strutture in prossimità del ramo timpanico del nervo glossofaringeo o al ramo auricolare del vago, nei punti in cui questi decorrono all'interno dei rispettivi canali nella rocca petrosa dell'osso temporale. I tumori dei corpi timpanici spesso coinvolgono i nervi cranici adiacenti e si presentano con tinnito pulsatile e voce rauca. Tali tumori crescono nell'ipotimpano dell'orecchio medio; è ampiamente documentata la crescita intraluminale, sia prossimale sia distale.

Vena succlavia

La vena succlavia è la continuazione della vena ascellare e si estende dal margine esterno della prima costa al margine mediale del muscolo scaleno anteriore, punto in cui essa si unisce alla vena giugulare interna per formare la vena brachiocefalica (si veda Fig. 21.14). La clavicola e il muscolo succlavio si trovano anteriormente a essa; l'arteria succlavia è posta posterosuperiormente, separata dal muscolo scaleno anteriore e dal nervo frenico, mentre la prima costa e la pleura sono inferiori. La vena possiede in genere un paio di valvole poste all'incirca 2 cm prima dalla sua terminazione. Le sue tributarie sono le vene giugulare esterna, dorsale della scapola e talvolta la vena giugulare anteriore. Alla sua confluenza con la vena giugulare interna, la vena succlavia sinistra riceve il dotto toracico, mentre la vena succlavia destra riceve il dotto linfatico destro.

Vena vertebrale

Numerose piccole vene tributarie dai plessi vertebrali interni lasciano il canale vertebrale al di sopra dell'arco posteriore dell'atlante e si uniscono a piccole vene provenienti dai muscoli profondi nel triangolo sotto-occipitale. La loro convergenza produce un vaso che entra nel foro del processo trasverso dell'atlante e forma un plesso intorno all'arteria vertebrale. Il plesso discende attraverso i successivi fori trasversari e termina come vena vertebrale. La vena emerge dal sesto forame cervicale trasversario, per discendere dapprima anteriormente, poi anterolateralmente rispetto all'arteria vertebrale. Si unisce alla vena cervicale profonda prima di confluire in alto e indietro nella vena brachiocefalica (si veda Fig 18.4); a questo livello è provvista di un paio di valvole. Di-

scendendo verso il basso decorre dietro la vena giugulare interna e davanti al primo tratto dell'arteria succlavia. Una piccola vena vertebrale accessoria di solito discende dal plesso vertebrale, attraversa il sesto forame cervicale trasversario e piega in avanti tra l'arteria succlavia e la pleura cervicale per confluire nella vena brachiocefalica.

Vene tributarie della vena vertebrale La vena vertebrale comunica con il seno sigmoideo attraverso un vaso che passa nel canale condilare posteriore, quando quest'ultimo esiste. Riceve anche rami dalla vena occipitale, dai muscoli prevertebrali, dai plessi vertebrali interni ed esterni. Riceve le vene vertebrale anteriore e cervicale profonda (si veda oltre) e, talora, in prossimità della sua estremità terminale riceve la prima vena intercostale.

Vena vertebrale anteriore

La vena vertebrale anteriore ha origine come un plesso intorno ai processi trasversi delle vertebre cervicali superiori, discende accanto all'arteria cervicale ascendente tra le inserzioni dei muscoli scaleno anteriore e lungo della testa e confluisce all'estremità terminale della vena vertebrale.

Vena cervicale profonda

La vena cervicale profonda accompagna la sua arteria tra i muscoli semispinali della testa e del collo. Si forma nella regione sotto-occipitale dall'unione dei rami comunicanti della vena occipitale, delle vene provenienti dai muscoli sotto-occipitali e delle vene provenienti dai plessi intorno ai processi spinosi. Decorre in avanti tra il settimo processo trasverso cervicale e il collo della prima costa per terminare nella porzione inferiore della vena vertebrale.

Accesso venoso centrale

L'incannulazione venosa centrale permette il monitoraggio della pressione venosa centrale e la somministrazione di farmaci direttamente nella circolazione centrale.

GRUPPI LINFONODALI CERVICALI

I linfonodi della testa e del collo sono distribuiti nei gruppi terminale e periferico (Fig. 21.15; si veda Fig. 18.5). Il gruppo terminale è in rapporto con la guaina carotidea e comprende i linfonodi cervicali profondi. Tutti i vasi linfatici della testa e del collo drenano in questo gruppo, sia direttamente dai tessuti sia indirettamente attraverso i linfonodi nel gruppo periferico. I vasi efferenti dai linfonodi cervicali profondi formano il tronco giugulare. Il tronco giugulare di destra raccoglie la linfa proveniente dal braccio destro, dalla metà destra del torace e dalla metà di destra del collo e della testa; esso può terminare nel punto di convergenza tra le vene giugulare interna e succlavia oppure nel dotto linfatico destro. In genere il tronco giugulare sinistro è tributario del dotto toracico, ma può anche confluire nella vena giugulare interna o succlavia. Per ulteriori approfondimenti, si veda Shah e Patel (2012).

Drenaggio linfatico del collo

Molti vasi che drenano dai tessuti superficiali del collo sono localizzati in prossimità dei margini del muscolo sternocleidomastoideo per raggiungere i linfonodi cervicali profondi superiori o inferiori. Altri si dirigono ai linfonodi superficiali cervicali e occipitali. La linfa proveniente dalla porzione superiore del triangolo anteriore del collo drena nei linfonodi sottomandibolari e sottomentali. I vasi linfatici provenienti dalla cute della porzione anteriore del collo sotto l'osso ioide si portano ai linfonodi cervicali anteriori satelliti delle vene giugulari anteriori. I loro vasi efferenti sono diretti ai linfonodi cervicali profondi di ciascun lato, inclusi i gruppi sottoioidei, prelaringei e pretracheali. Un linfonodo cervicale anteriore occupa spesso lo spazio soprasternale. La linfa dai tessuti della testa e del collo proveniente dai tessuti interni alla fascia cervicale profonda drena ai linfonodi cervicali profondi direttamente o attraverso i gruppi periferici che includono i gruppi retrofaringei, paratracheali, linguai, sottoioidei, prelaringei e pretracheali. Il drenaggio linfatico della regione nasale, della laringe e della cavità orale è descritto con queste regioni. I linfonodi cervicali profondi si trovano lungo la guaina carotidea e formano i gruppi superiore e inferiore.

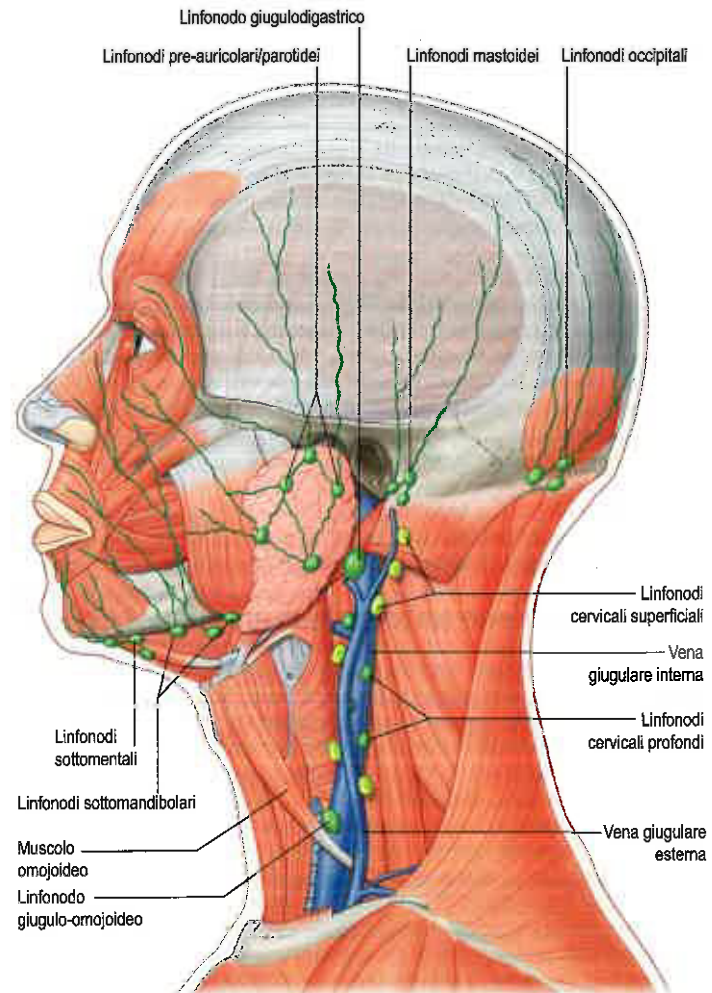


Fig. 21.15 Sistema linfatico superficiale della testa e del collo. I linfonodi sono organizzati in un gruppo superficiale intorno alla testa, i linfonodi cervicali superficiali sono localizzati lungo la vena giugulare esterna e i linfonodi cervicali profondi lungo la vena giugulare interna. (Da Drake RL, Vogl AW, Mitchell A [eds], Gray's Anatomy for Students, 2nd ed, Elsevier, Churchill Livingstone. Copyright 2010.)

Linfonodi cervicali profondi superiori I linfonodi cervicali profondi superiori sono in rapporto con la porzione superiore della vena giugulare interna. La maggior parte di questi linfonodi si trova profondamente al muscolo sternocleidomastoideo; tuttavia, alcuni di essi si estendono oltre tale muscolo. Un sottogruppo di questi linfonodi, costituito da un grosso linfonodo e da diversi linfonodi piccoli, si trova nella regione triangolare delimitata dal ventre posteriore del muscolo digastrico e dalle vene faciale e giugulare interna ed è noto con il nome di gruppo giuglodigastrico. Esso è coinvolto soprattutto nel drenaggio della lingua. I vasi efferenti provenienti dai linfonodi profondi superiori drenano nel gruppo inferiore o direttamente nel tronco giugulare.

Linfonodi cervicali profondi inferiori I linfonodi cervicali profondi inferiori sono in parte posti profondamente al muscolo sternocleidomastoideo e sono in stretto rapporto con la porzione inferiore della vena giugulare interna. Alcuni sono in stretta relazione con il plesso brachiale e con i vasi succlavi. Il linfonodo giugulo-omoioideo si trova sulla superficie, o appena al di sopra, del tendine intermedio del muscolo omoioideo ed è coinvolto soprattutto nel drenaggio linfatico della lingua. I vasi efferenti dal gruppo inferiore confluiscono nel tronco linfatico giugulare.

Linfonodi retrofaringei I linfonodi retrofaringei sono localizzati tra le fasce faringea e prevertebrale e formano un gruppo mediano e due gruppi laterali; questi ultimi sono localizzati anteriormente alle

masse laterali dell'atlante lungo i margini laterali del muscolo lungo della testa. Questi linfonodi ricevono afferenze dalla rinofaringe, dalla tuba faringotimpanica e dalle articolazioni occipitoatlantoidea e atlantoepistrotica, e drenano nei linfonodi cervicali profondi superiori.

Linfonodi paratracheali I linfonodi paratracheali sono disposti ai lati della trachea e dell'esofago, lungo il decorso dei nervi laringei ricorrenti. I vasi efferenti decorrono in direzione dei corrispondenti linfonodi cervicali profondi.

Linfonodi sottojoidei, prelaringei e pretracheali I linfonodi sottojoidei, prelaringei e pretracheali si trovano sotto la fascia cervicale profonda. Drenano la linfa proveniente dai linfonodi cervicali anteriori e sono tributari dei linfonodi cervicali profondi. I linfonodi sottojoidei sono localizzati davanti alla membrana tirojoidea, i linfonodi prelaringei sono localizzati sulla membrana cricovocale e i linfonodi pretracheali si trovano anteriormente alla trachea, in prossimità delle vene tiroidee inferiori.

Linfonodi linguali I linfonodi linguali sono piccoli e incostanti; sono situati sulla superficie esterna del muscolo joglossio e, talvolta, anche tra i muscoli genioglossi. Drenano nei linfonodi cervicali profondi superiori.

Diffusione delle patologie maligne nel collo

I tumori che insorgono nella testa e nel collo da regioni come la ghiandola tiroide, la laringe, la cavità orale e l'orofaringe, la rinofaringe e i seni paranasali hanno schemi di diffusione prevedibili attraverso le catene dei linfonodi nel collo. Negli interventi sulle patologie maligne in questa regione è di vitale importanza comprendere questi schemi di diffusione, per scegliere l'intervento adeguato a ciascun singolo cancro. L'esperienza clinica ha mostrato che i linfonodi nel collo si dividono in cinque gruppi principali (si veda Fig. 18.5). I linfonodi del livello I si trovano nel triangolo sottomandibolare delimitato dai ventri anteriore e posteriore del muscolo digastrico e dal margine inferiore della mandibola superiormente. I linfonodi del livello II, detti giugulari superiori, circondano la porzione superiore della vena giugulare interna e la porzione superiore del nervo accessorio spinale. Questi si estendono dalla base del cranio alla biforcazione dell'arteria carotide comune o all'osso joide. I linfonodi del livello III, detti giugulari medi, circondano il terzo medio della vena giugulare interna tra il margine inferiore del II livello e il ventre superiore del muscolo omojoideo o la membrana cricotiroidea. I linfonodi del livello IV, denominati giugulari inferiori, circondano il terzo inferiore della vena giugulare interna tra il margine inferiore del livello III e la clavicola. I margini anteriore e posteriore dei livelli II, III e IV corrispondono rispettivamente al margine laterale del muscolo sternojoido e al margine inferiore del muscolo sternocleidomastoideo. I linfonodi del livello V si trovano nel triangolo posteriore, circondano la porzione inferiore del nervo accessorio e i vasi cervicali trasversi.

Sapere quale livello linfonodale ha più probabilità di essere coinvolto nella diffusione metastatica di un determinato tumore che origina nella testa e nel collo si traduce nella possibilità di effettuare un'adeguata linfoadenectomia. La dissezione radicale classica del collo, per la prima volta descritta da Crile nel 1906, consiste in un'asportazione estesa dei livelli dal I al V incluso il sacrificio del muscolo sternocleidomastoideo, della vena giugulare interna e del nervo accessorio. Le dissezioni radicali del collo modificate, le cosiddette dissezioni funzionali del collo, prevedono ancora l'asportazione dei livelli dal I al V, ma risparmiano in parte o completamente il muscolo sternocleidomastoideo, la vena giugulare interna e il nervo accessorio. Le dissezioni selettive del collo rimuovono gruppi selezionati di linfonodi, ad esempio la dissezione dei linfonodi sopraomojoidei prevede l'asportazione dei linfonodi dei livelli dal I al III, la dissezione laterale del collo rimuove i livelli dal II al IV e la dissezione posterolaterale del collo prevede l'asportazione dei livelli dal II al V.

Portali linfovenosi cervicali

La linfa è ricondotta al circolo venoso sistemico attraverso i portali linfovenosi cervicali destro e sinistro localizzati in corrispondenza, o in prossimità, delle confluenze delle vene giugulare interna e succlavia o accanto a esse (Fig. 21.16). La disposizione di queste terminazioni è

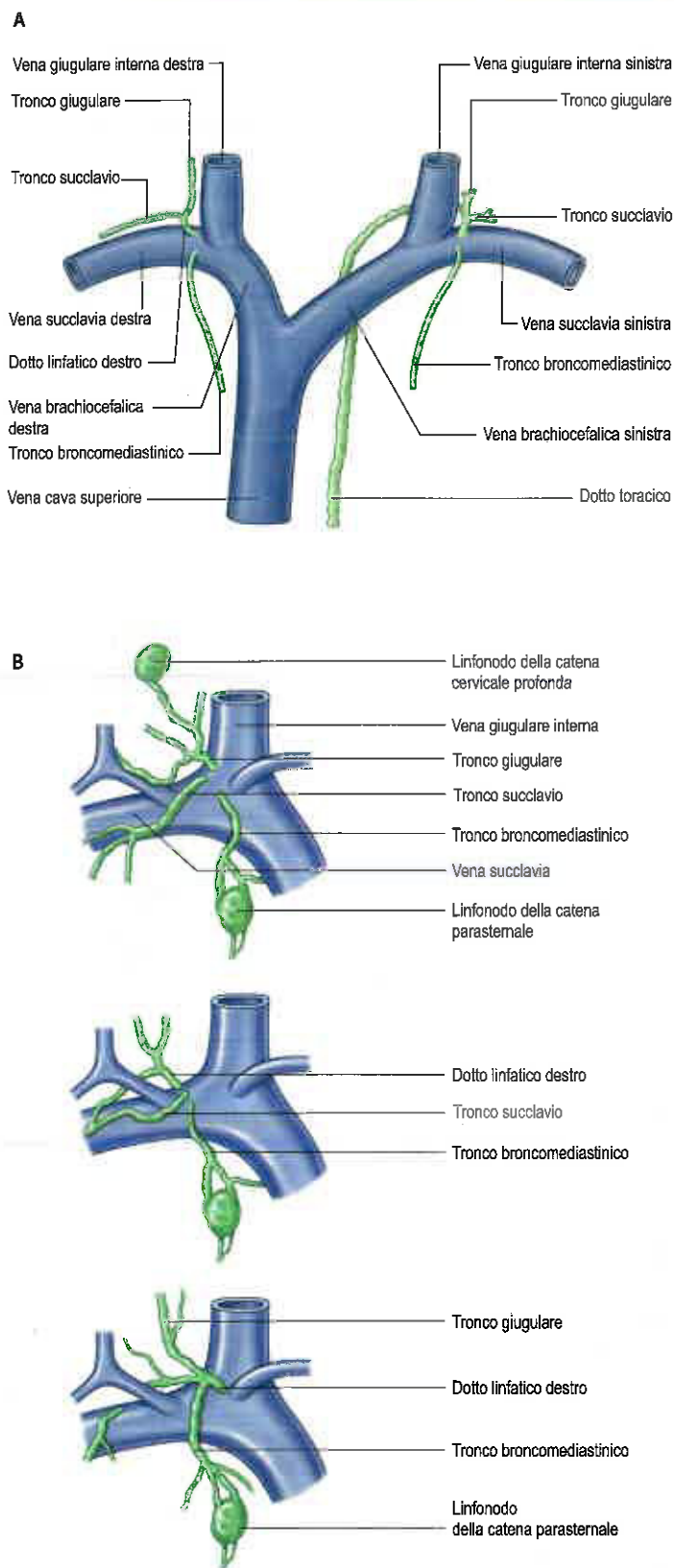


Fig. 21.16 A. Terminazione del tronco linfatico destro e del dotto toracico. **B.** Varianti anatomiche dei linfonodi dei tronchi linfatici terminali di destra. (A. Da Drake RL, Vogl AW, Mitchell A [eds], Gray's Anatomy for Students, 2nd ed, Elsevier, Churchill Livingstone. Copyright 2010.)

variabile. In genere, su ciascun lato del corpo, tre piccoli tronchi linfatici convergono verso la loro confluenza venosa; a essi, sul lato sinistro, si aggiunge il più ampio dotto toracico.

A destra, i tre tronchi sono il giugulare destro, il succlavio destro e il broncomediastinico destro. Il tronco giugulare destro si estende dai linfonodi terminali cervicali profondi inferiori decorrendo lungo il versante ventrolaterale della vena giugulare interna e convoglia tutta la linfa dalla metà destra della testa e del collo. Il tronco succlavio destro drena dal gruppo terminale ascellare apicale. Si estende lungo il decorso delle vene ascellare e succlavia e convoglia la linfa dall'arto superiore destro e dai tessuti superficiali della metà destra della parete toracoaddominale, fino all'ombelico anteriormente e fino alla cresta iliaca posteriormente, compresa gran parte della mammella. Il tronco broncomediastinico destro risale al di sopra della trachea fino al portale linfovenoso e convoglia la linfa dalle pareti toraciche, dalla cupola di destra del diaframma e dal fegato sottostante, dal polmone destro, dai bronchi e dalla trachea, e da gran parte del cuore "destro" (in senso clinico e non geometrico del termine) e una quantità proporzionalmente esigua dalla porzione toracica dell'esofago.

I tre tronchi linfatici di destra si aprono in genere in maniera indipendente (si veda Fig. 21.16B). I loro orifizi sono organizzati a grappoli sul versante ventrale della confluenza tra giugulare e succlavia o nelle pareti di entrambe le vene. Talvolta uno o più tronchi possono biforcarsi, o anche triforcarsi, prima delle terminazioni per poi confluire attraverso orifizi multipli. Raramente, i tre tronchi si fondono per formare un unico e breve dotto linfatico destro, lungo circa 1 cm, che si inclina a livello del margine mediale del muscolo scaleno anteriore alla radice del collo per raggiungere il margine mediale della giunzione venosa, dove il suo orifizio è controllato da una valvola semilunare bicuspidale. Quando i tronchi succlavio e giugulare sono fusi, può essere presente un dotto linfatico destro incompleto. In tal caso, il tronco broncomediastinico si apre pressoché invariabilmente in maniera separata.

A sinistra, i quattro tronchi che convergono nel portale linfovenoso sono: i tronchi giugulare sinistro e succlavio sinistro, che hanno una disposizione corrispondente a quella delle rispettive controparti a destra; il tronco broncomediastinico sinistro, che presenta un drenaggio simile al tronco destro, ma che drena la maggior parte del cuore (in termini clinici il cuore "sinistro" e parte del cuore "destro") e la maggior parte dell'esofago; e il dotto toracico, che drena tutto il resto del corpo (si veda Fig. 21.16A).

INNervAZIONE

La cute, le articolazioni, gli organi e i muscoli del collo sono innervati dai rami dei nervi glossofaringeo, vago e del nervo accessorio, dai nervi cervicali e dal tronco simpatico cervicale.

I gangli della prima e della seconda radice dorsale si trovano rispettivamente in prossimità degli archi vertebrali dell'epistrofeo e dell'atlante. Il primo ganglio cervicale può essere assente. Alcuni gangli più piccoli aberranti sono talvolta presenti nelle radici dorsali cervicali superiori tra i gangli e il midollo spinale. Le quattro radici cervicali superiori sono le più piccole, le ultime quattro le più grandi. In generale, in riferimento alle dimensioni, le radici cervicali dorsali hanno un rapporto rispetto alle radici ventrali di 3:1, che è maggiore rispetto a quanto osservato nelle altre regioni. La prima radice dorsale è un'eccezione, essendo più piccola di quella ventrale o, talvolta, assente. La prima e la seconda radice sono brevi e, dopo essere uscite dal canale vertebrale, hanno un decorso perlopiù orizzontale. Dalla terza all'ottava radice cervicale esse assumono gradualmente una direzione obliqua verso il basso. Il grado di obliquità e la lunghezza aumentano progressivamente, ma la distanza tra le origini dal midollo e il punto di emergenza dal canale non supera mai l'altezza di una vertebra. Per dettagli riguardanti le anastomosi neurali tra i nervi cervicali superiori e i rami dei nervi faciale, vago, ipoglosso e accessori, si veda Shoja et al. (2014).

RAMI VENTRALI CERVICALI

Tutti i rami ventrali cervicali, tranne il primo, sono localizzati tra i muscoli intertrasversari anteriore e posteriore. I quattro rami superiori costituiscono il plesso cervicale e i quattro inferiori, unitamente alla maggior parte del primo ramo ventrale toracico, formano il plesso brachiale. Ciascun nervo cervicale riceve almeno un ramo comunicante grigio simpatico, i quattro superiori dal ganglio cervicale superiore, il quinto e il sesto dal ganglio medio e il settimo e l'ottavo dal ganglio cervicotoracico.

Il primo ramo ventrale cervicale, il nervo sotto-occipitale, emerge al di sopra dell'arco posteriore dell'atlante, decorre in avanti lateralmente alla sua massa laterale e medialmente rispetto all'arteria vertebrale. Innerva il muscolo retto laterale della testa, emerge medialmente rispetto a esso, discende al davanti del processo trasverso dell'atlante e posteriormente alla vena giugulare interna e si unisce al ramo ascendente del secondo ramo ventrale cervicale.

Il secondo ramo ventrale cervicale si colloca tra gli archi vertebrali dell'atlante e dell'epistrofeo. Risale tra i loro processi trasversi, decorre anteriormente al primo muscolo intertrasversario posteriore ed emerge lateralmente all'arteria vertebrale, in genere, tra i muscoli lungo della testa ed elevatore della scapola. Il ramo si divide a sua volta in un ramo ascendente che si unisce al ramo ventrale del I nervo cervicale e in un ramo discendente che si unisce al ramo ascendente del ramo ventrale del III nervo cervicale.

Il ramo ventrale del terzo ventrale cervicale decorre tra i muscoli lungo della testa e scaleno medio. I rami ventrali rimanenti emergono tra i muscoli scaleno anteriore e scaleno medio.

Plesso cervicale

Il plesso cervicale, formato dai rami ventrali dei quattro nervi cervicali superiori, innerva alcuni muscoli del collo e il diaframma, nonché alcune aree della cute della testa, del collo e del torace (si vedano Figg. 18.6 e 21.1). Si trova nel collo anteriormente rispetto a una linea tracciata lungo la superficie laterale del collo dalla radice dell'orecchio fino a livello del margine superiore della cartilagine tiroidea. È posto profondamente rispetto alla vena giugulare interna, alla fascia cervicale profonda e al muscolo sternocleidomastoideo, e anteriormente rispetto ai muscoli scaleno medio ed elevatore della scapola. Ciascun ramo, tranne il primo, si suddivide in un ramo ascendente e un ramo discendente, che si uniscono in anse anastomotiche. Dalla prima ansa (C2 e C3) originano alcuni rami superficiali diretti alla testa e al collo; i nervi cutanei della spalla e del torace originano dalla seconda ansa (C3 e C4). Dagli stessi nervi originano alcuni rami muscolari e alcuni rami anastomotici. I rami possono essere superficiali o profondi. I rami superficiali perforano la fascia cervicale profonda per innervare la cute, mentre i rami profondi in genere innervano i muscoli. I rami superficiali risalgono verso l'alto (nervi piccolo occipitale, grande auricolare e cutaneo trasverso) o scendono verso il basso (nervi sopraclavicolari). Tali nervi sono descritti dettagliatamente a pagina 421. I rami profondi formano il gruppo mediale e il gruppo laterale.

Rami profondi – gruppo mediale

Rami anastomotici I rami anastomotici decorrono dall'ansa compresa tra il primo e il secondo ramo cervicale ai nervi vago e ipoglosso e al tronco simpatico. Il ramo ipoglosso origina dalla fine del nervo ipoglosso formando una serie di rami: il ramo meningeo, la radice superiore dell'ansa cervicale e i nervi diretti ai muscoli tirojoideo e geniojoideo. Un ramo anastomotico connette inoltre il quarto e il quinto ramo cervicale. I primi quattro rami ventrali ricevono ciascuno un ramo comunicante grigio dal ganglio cervicale superiore simpatico.

La radice superiore dell'ansa cervicale, o discendente dell'ipoglosso (si vedano Figg. 21.7A e 21.8), lascia il nervo ipoglosso nel punto in cui esso piega intorno all'arteria occipitale e poi discende anteriormente alla, o all'interno della, guaina carotidea. Esso contiene unicamente fibre provenienti dal I nervo cervicale. Dopo aver fornito un ramo per il ventre superiore del muscolo omojoideo, riceve la radice inferiore dell'ansa proveniente dal II e dal III nervo cervicale. Le due radici formano l'ansa cervicale, o ansa dell'ipoglosso, dalla quale originano i rami che innervano i muscoli sternojoideo, sternotiroideo e il ventre inferiore del muscolo omojoideo. Si ritiene che un altro ramo discenda nel torace anteriormente ai vasi per unirsi ai nervi cardiaco e frenico.

Rami muscolari I rami muscolari innervano il muscolo retto laterale della testa (C1), il muscolo retto anteriore della testa (C1, C2), il muscolo lungo della testa (C1-C3) e il muscolo lungo del collo (C2-C4). La radice inferiore dell'ansa cervicale e il nervo frenico rappresentano ulteriori rami muscolari.

La radice inferiore dell'ansa cervicale, il nervo cervicale discendente (si vedano Figg. 21.7A e 21.8), è formata dall'unione di un ramo proveniente dal secondo cervicale con un altro proveniente dal terzo ramo cervicale. Discende lateralmente alla vena giugulare interna, la incrocia

appena al di sotto della metà del collo e si continua in avanti per unirsi alla radice superiore anteriormente all'arteria carotide comune, formando l'ansa cervicale, o ansa dell'ipoglosso, che innerva tutti i muscoli sottoioidici a eccezione del tiroioidico. Quasi sempre la radice inferiore si forma dal secondo e terzo ramo ventrale cervicale, ma a volte dal secondo al quarto ramo ventrale e occasionalmente solo dal terzo ramo ventrale. Occasionalmente può derivare sia solo dal secondo oppure dal primo al terzo.

Nervo frenico Il nervo frenico origina in gran parte dal quarto ramo ventrale cervicale, ma riceve anche un contributo dal terzo e dal quinto. Si forma a livello della porzione superiore del margine laterale del muscolo scaleno anteriore e discende perlopiù con decorso verticale lungo la sua superficie anteriore dietro la fascia prevertebrale (si veda Fig. 21.7A; Figg. 21.17 e 21.18). Discende posteriormente al muscolo sternocleidomastoideo, al ventre inferiore del muscolo omoioide in prossimità del suo tendine intermedio, della vena giugulare interna, delle arterie cervicale trasversa e soprascapolare e, a sinistra, del dotto toracico. Alla radice del collo, decorre anteriormente al secondo tratto dell'arteria succlavia, da cui è separato dal muscolo scaleno anteriore (secondo alcuni autori, a sinistra, il nervo decorre anteriormente al primo tratto dell'arteria succlavia) e dietro la vena succlavia. Il nervo frenico entra nel torace incrociando medialmente l'arteria toracica interna. Nel collo, ciascun nervo riceve ramuscoli variabili dai gangli cervicali simpatici o dai loro rami e può anche entrare in anastomosi con i plessi simpatici toracici interni.

Nervo frenico accessorio Il nervo frenico accessorio è composto da fibre provenienti dal quinto ramo ventrale cervicale che decorre in un ramo del nervo per il muscolo succlavio. Esso si trova lateralmen-

te al nervo frenico e discende posteriormente ma, talvolta, anteriormente alla vena succlavia. Il nervo frenico accessorio in genere si unisce al nervo frenico a livello della prima costa, ma talvolta anche in prossimità dell'ilo polmonare o anche oltre. Il nervo frenico accessorio può originare dal quarto o sesto ramo ventrale cervicale o dall'ansa cervicale.

Rami profondi – gruppo laterale

Rami anastomotici I rami profondi laterali del plesso cervicale (C2, C3, C4) possono anastomizzarsi con il nervo accessorio spinale a livello del muscolo sternocleidomastoideo, del triangolo posteriore o sotto al muscolo trapezio.

Rami muscolari I rami muscolari si distribuiscono al muscolo sternocleidomastoideo (C2, C3, C4), al muscolo trapezio (C2 e talvolta anche C3), al muscolo elevatore della scapola (C3, C4) e al muscolo scaleno medio (C3, C4). I rami diretti al muscolo trapezio attraversano il triangolo posteriore obliquamente al di sotto del nervo accessorio.

Plesso brachiale

Il plesso brachiale si forma dall'anastomosi dei rami ventrali degli ultimi quattro nervi cervicali con la maggior parte del ramo ventrale del primo nervo toracico. Può inoltre ricevere un contributo dal IV nervo cervicale e dal II nervo toracico. Come suggerisce il nome, i suoi rami innervano i muscoli, le articolazioni e la cute dell'arto superiore. I rapporti e la distribuzione dei nervi derivati dal plesso brachiale sono descritti in dettaglio nei relativi capitoli della Sezione 5. Tuttavia, sono menzionati anche in questa sede, in quanto alla sua origine il plesso brachiale si trova nel triangolo posteriore del collo, nell'ango-

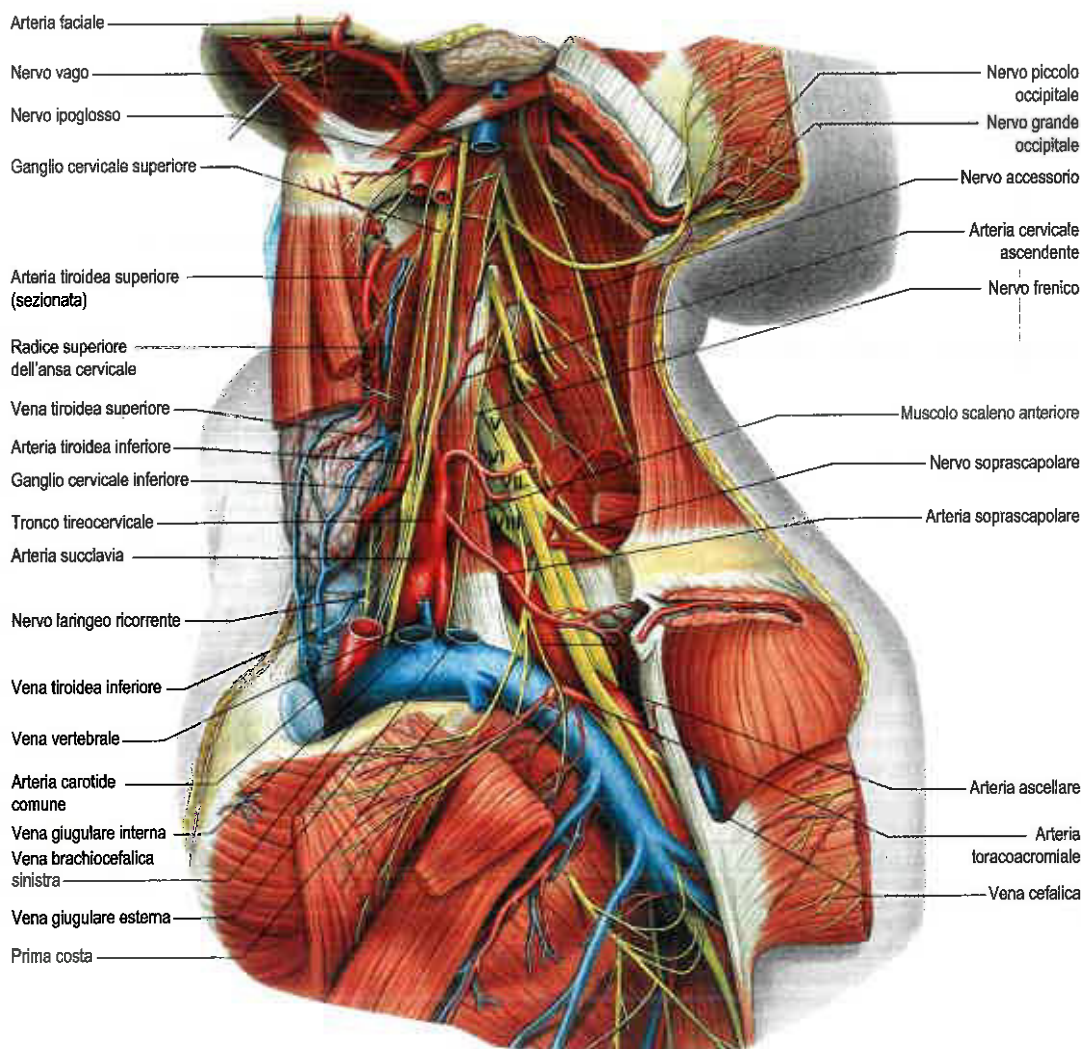


Fig. 21.17 Vasi e nervi del collo, veduta laterale sinistra. Il muscolo sternocleidomastoideo di sinistra, la maggior parte del gruppo di muscoli sottoioidici e numerosi vasi sono stati rimossi al fine di esporre le strutture profonde. Si confronti con la Figura 21.17, che mostra un livello più superficiale di dissezione. Le lettere V, VI, VII, VIII si riferiscono ai rami primari anteriori rispettivamente di C5, C6, C7 e C8. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

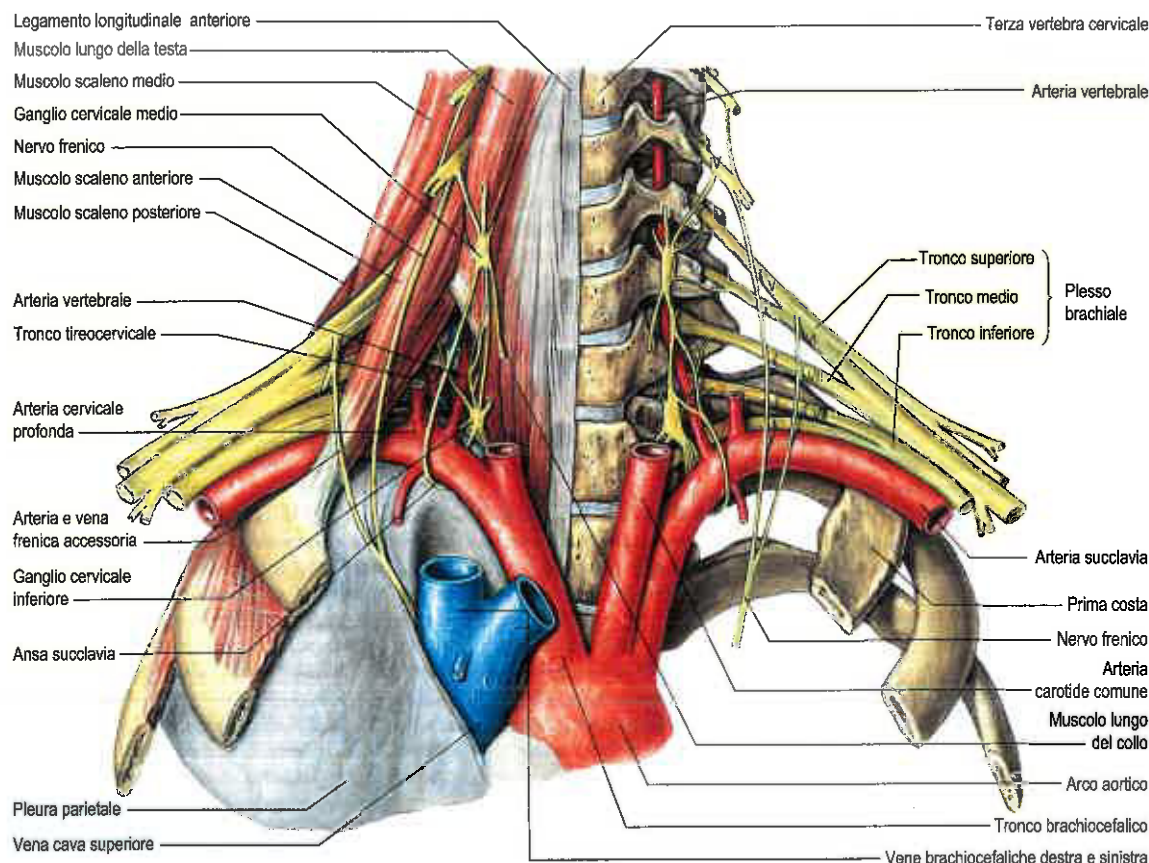


Fig. 21.18 Radice del collo. Si notino la catena simpatica, i gangli simpatici cervicale medio e cervicale inferiore, i tronchi del plesso brachiale, il nervo frenico e l'arteria vertebrale. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

lo compreso tra la clavicola e la porzione posteroinferiore del muscolo sternocleidomastoideo. Il plesso emerge tra i muscoli scaleni anteriore e medio, superiormente rispetto al terzo tratto dell'arteria succlavia; esso è ricoperto dalla fascia cervicale profonda, dal platysma, dalla fascia cervicale superficiale e dalla cute, attraverso i quali risulta palpabile (si veda Fig. 21.17). È incrociato dai nervi sopraclaviccolari, dal nervo succlavio, dal ventre inferiore del muscolo omoioideo, dalla vena giugulare esterna e dal ramo superficiale dell'arteria cervicale trasversa. Il plesso decorre posteriormente ai due terzi mediali della clavicola, al muscolo succlavio e ai vasi sopraclaviccolari, e si trova appoggiato sulla prima digitazione del muscolo serrato anteriore e sul muscolo sottoscapolare.

RAMI CERVICALI DORSALI

Il ramo dorsale di ciascun nervo cervicale, a eccezione del primo, si divide nei rami mediale e laterale, e tutti innervano muscoli. In genere, solo i rami mediali dal II al IV e, di solito, del V nervo spinale innervano la cute. A eccezione del ramo dorsale del I nervo cervicale, talora denominato nervo sotto-occipitale, e del ramo dorsale del II nervo cervicale, ciascun ramo dorsale decorre indietro, medialmente al muscolo intertrasversario posteriore, circondando il processo articolare superiore, nello spazio compreso tra i muscoli semispinale della testa e semispinale del collo. I rami dorsali dei nervi cervicali sono descritti in dettaglio a pagina 787.

NERVI CRANICI

Nervo glossofaringeo

Il nervo glossofaringeo (si vedano Figg. 21.8 e 21.11; Fig. 21.19) contiene: fibre motorie dirette al muscolo stilo-faringeo; fibre secretomotorie parasimpatiche, provenienti dal nucleo salivatorio inferiore, dirette alla parotide; fibre sensitive dirette alla cavità timpanica, alla tuba faringotimpanica, alle fauci, alla tonsilla palatina, alla rinofaringe,

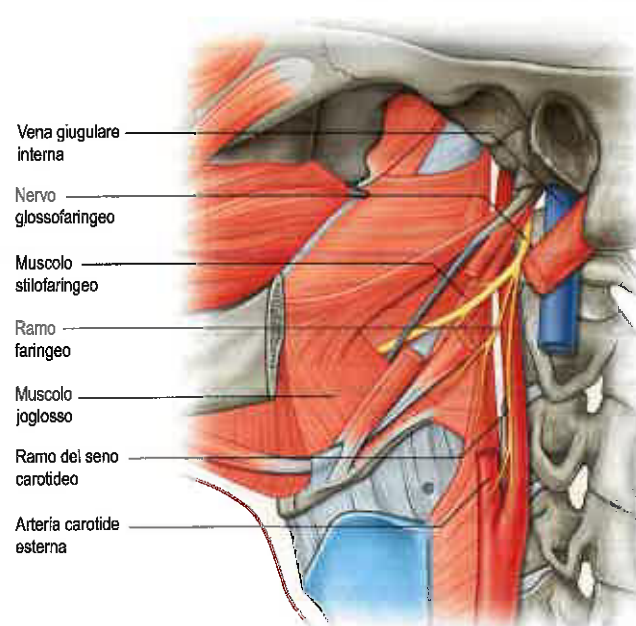


Fig. 21.19 Nervo glossofaringeo nel triangolo anteriore del collo. (Da Drake RL, Vogl AW, Mitchell A [eds], Gray's Anatomy for Students, 2nd ed, Elsevier, Churchill Livingstone. Copyright 2010.)

all'ugola e al terzo posteriore o retrosulcale della lingua; fibre gustative per la porzione retrosulcale della lingua. Il nervo fuoriesce dal cranio attraverso la porzione anteromediale del forame giugulare, anteriormente ai nervi vago e accessorio, avvolto in una guaina durale propria. All'interno del foro giugulare viene a trovarsi in un profondo solco determinato principalmente dalla depressione dell'acquedotto cocleare; qui il seno petroso inferiore separa il nervo glossofaringeo dai nervi

vago e accessorio. Il solco diventa un canale perché del tessuto fibroso, che a volte calcifica, passa a ponte su di esso. Dopo aver abbandonato il foro, il nervo decorre tra la vena giugulare interna e l'arteria carotide interna per poi discendere anteriormente a quest'ultima, profondamente al processo stiloideo e ai muscoli che su di esso prendono inserzione, per raggiungere il margine posteriore del muscolo stilofaringeo. Piega quindi in avanti passando sul muscolo stilofaringeo. A questo punto il muscolo può passare attraverso le fibre inferiori del muscolo costrittore superiore della faringe che decorre nello spazio tra quest'ultimo e il muscolo costrittore medio per distribuirsi alla tonsilla palatina, alla mucosa della faringe e alla porzione retrolinguale della lingua, alle papille vallate, e alle ghiandole mucose orali (si veda Fig. 26.5).

Due gangli, il superiore e l'inferiore, sono situati lungo il nervo glossofaringeo nel tratto in cui esso attraversa il foro giugulare. Il ganglio superiore è localizzato nella porzione superiore del solco che il nervo occupa a livello del foro giugulare. È piccolo, non dà origine a rami ed è generalmente considerato come una parte a sé stante rispetto al ganglio inferiore. Il ganglio inferiore è più grande e si trova in una fossetta sul margine inferiore della porzione petrosa dell'osso temporale. Le sue cellule sono in genere neuroni pseudounipolari, i cui prolungamenti periferici trasportano stimoli gustativi e tattili dalla mucosa della lingua nel suo terzo posteriore compreso il solco terminale e dalle papille vallate e trasportano la sensibilità generale dall'orofaringe, dove è responsabile dell'origine del riflesso faringeo.

Rami anastomotici

Il nervo glossofaringeo si anastomizza con il tronco simpatico e con i nervi vago e faciale. Il suo ganglio inferiore è connesso al ganglio simpatico cervicale superiore. Due ramoscoli provenienti dal ganglio inferiore decorrono verso il vago, uno verso il suo ramo auricolare e l'altro verso il suo ganglio superiore. Un ramo diretto al nervo faciale origina dal nervo glossofaringeo al di sotto del ganglio inferiore e perfora il ventre posteriore del muscolo digastrico per unirsi al nervo faciale in prossimità del foro stilomastoideo.

Rami di distribuzione

Il nervo glossofaringeo dà origine ai rami timpanico, carotideo, faringeo, muscolare, tonsillare e linguale.

Nervo timpanico Il nervo timpanico abbandona il ganglio inferiore, risale verso la cavità timpanica attraverso il canalicolo timpanico inferiore e si divide in rami che contribuiscono alla formazione del plesso timpanico. Il nervo piccolo petroso deriva dal plesso timpanico.

Ramo carotideo Il ramo carotideo è spesso duplice. Origina esattamente al di sotto del foro giugulare e si porta verso il basso, satelliti dell'arteria carotide interna per innervare la parete del seno carotideo e il globo carotideo. Il nervo contiene fibre afferenti primarie provenienti dai chemocettori del globo carotideo e dai barocettori che si trovano nella parete del seno carotideo. Può entrare in rapporto con il ganglio inferiore del vago o con uno dei suoi rami, oppure con un ramo simpatico proveniente dal ganglio cervicale superiore (Fig. 21.20).

Rami faringei I rami faringei sono tre o quattro ramoscoli che si uniscono al ramo faringeo del vago e ai rami laringofaringei del tronco simpatico per formare il plesso faringeo in prossimità del muscolo costrittore medio della faringe. Attraverso il plesso il nervo glossofaringeo fornisce fibre sensitive alla mucosa della faringe.

Ramo muscolare Il ramo muscolare innerva il muscolo stilofaringeo.

Rami tonsillare, linguale e petroso inferiore I rami tonsillare, linguale e petroso inferiore sono descritti, rispettivamente, alle pagine 572, 502 e 558.

Lesioni del nervo glossofaringeo

Raramente possono verificarsi lesioni a carico del nervo glossofaringeo senza il coinvolgimento degli altri nervi cranici inferiori. La resezione chirurgica del nervo può causare ipertensione transitoria o sostenuta e indica il coinvolgimento del suo ramo carotideo. Lesioni isolate del nervo glossofaringeo conducono alla perdita omolaterale della sensibilità del palato molle, delle fauci, della faringe e del terzo posteriore della lingua.

Questa situazione clinica è tuttavia difficile da dimostrare e la conferma diagnostica richiede la stimolazione con corrente galvanica. I riflessi palatale e faringeo sono ridotti o del tutto assenti e può anche essere ridotta la secrezione salivare dalla parotide. L'ipostenia del muscolo stilofaringeo non può essere testata da sola. La nevralgia del glossofaringeo è caratterizzata da un dolore episodico breve ma severo, spesso scatenato dalla deglutizione; il dolore è percepito a livello della gola, dietro l'angolo della mandibola e nell'orecchio. Sia la trombosi del bulbo giugulare superiore (ad es. nell'otite media) sia la sindrome del forame giugulare (associata al carcinoma rinofaringeo o a un paraganglioma giugulare) possono lesionare il nervo glossofaringeo e i nervi vago e accessorio adiacenti, manifestandosi con ipostenia dei muscoli della faringe e della laringe.

Nervo vago

Il nervo vago è un grosso nervo misto. Ha un decorso e una distribuzione più ampi rispetto a quelli degli altri nervi cranici e decorre nel collo, nel torace e nell'addome. Le sue connessioni centrali sono descritte nel Capitolo 13.

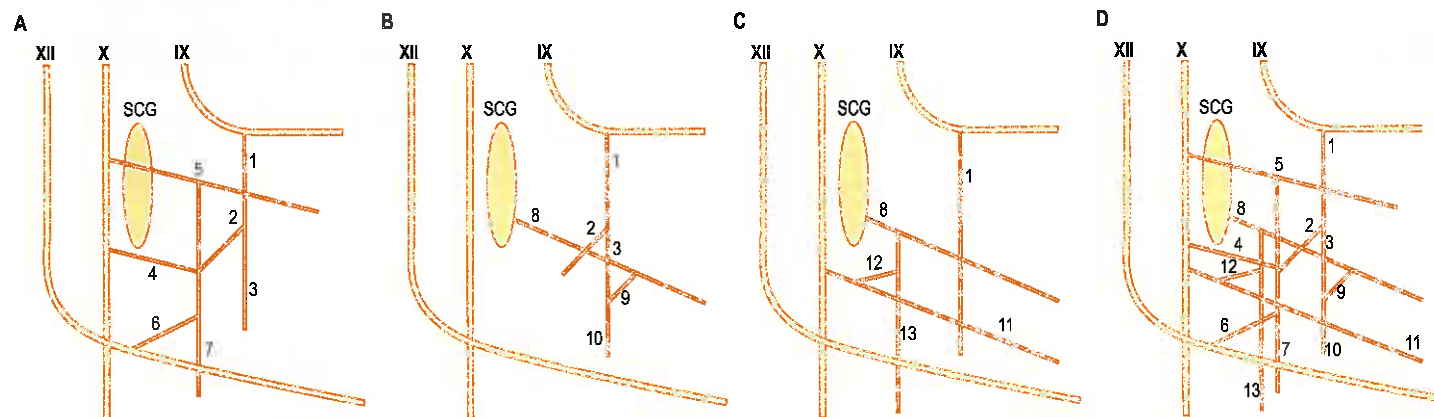


Fig. 21.20 Plesso intercarotideo e suoi tronchi principali. **A.** Formazione del tronco superficiale. **B.** Formazione del tronco intermedio. **C.** Formazione del tronco profondo. **D.** Sovrapposizione di **(A)**, **(B)** e **(C)**. Legenda: 1, nervo del seno carotideo; 2, ramo superficiale del nervo del seno carotideo; 3, ramo profondo del nervo del seno carotideo; 4, ramo carotideo del nervo vago; 5, ramo faringeo del nervo vago con il suo ramo carotideo; 6, ramo carotideo del nervo ipoglosso; 7, tronco superficiale del plesso intercarotideo; 8, ramo inferiore del ganglio cervicale superiore (SCG); 9, ramo simpatico comunicante per il ramo profondo del nervo del seno carotideo; 10, tronco intermedio del plesso intercarotideo; 11, nervo laringeo superiore; 12, ramo comunicante del nervo laringeo superiore per il simpatico; 13, tronco profondo del plesso intercarotideo. (Da Shoji M, Oyesiku NM, Shokouhi G, et al. 2014 *Anastomoses between lower cranial and upper cervical nerves: a comprehensive review with potential significance during skull base and neck operations, part II: glossopharyngeal, vagus, accessory, and hypoglossal nerves and cervical spinal nerves 1–4*. Clin Anat. 2014;27(1):118–30, con autorizzazione.)

Il nervo vago fuoriesce dal cranio attraverso il foro giugulare accompagnato dal nervo accessorio, che con esso condivide una guaina aracnoidea e durale. Entrambi i nervi decorrono davanti a un setto fibroso che li separa dal nervo glossofaringeo. Il nervo vago discende verticalmente nel collo all'interno della guaina carotidea, tra la vena giugulare interna e l'arteria carotide interna, fino al margine superiore della cartilagine tiroidea, per poi decorrere tra la vena e l'arteria carotide comune fino alla radice del collo. I rapporti del nervo vago in questa porzione del suo decorso sono pertanto quelli descritti con queste strutture (si vedano Figg. 21.7A, 21.8 e 21.17). Il suo successivo decorso differisce nei due lati. Il nervo vago di destra discende dietro alla vena giugulare interna per incrociare il primo tratto dell'arteria succlavia ed entrare nel torace. Il nervo vago di sinistra entra nel torace tra la carotide comune di sinistra e l'arteria succlavia e dietro la vena brachiocefalica sinistra.

Dopo essere fuoriuscito dal foro giugulare, il nervo vago presenta due evidenti rigonfiamenti, un piccolo e sferoidale ganglio superiore e un più voluminoso ganglio inferiore.

Ganglio superiore o giugulare

Il ganglio superiore è di colore grigiastro, sferico con un diametro di circa 4 mm. È connesso al ganglio inferiore del nervo glossofaringeo e al tronco simpatico; al tronco simpatico è connesso per mezzo di un ramuscolo proveniente dal ganglio cervicale superiore.

Ganglio inferiore o nodoso

Il ganglio inferiore o nodoso è più grande del ganglio superiore ed è di forma allungata e cilindrica con una lunghezza di 25 mm e un'ampiezza massima di 5 mm. È connesso con il nervo ipoglosso, con l'ansa tra il I e il II nervo cervicale e con il ganglio simpatico cervicale superiore.

Entrambi i gangli vagali sono esclusivamente sensitivi e ricevono afferenze neuronali somatiche, viscerali speciali e viscerali generali. La maggior parte delle fibre afferenti viscerali ha i propri corpi cellulari all'interno del ganglio nodoso. Il ganglio superiore è prettamente somatico e la maggior parte dei suoi neuroni entra nel nervo auricolare; i neuroni nel ganglio inferiore sono correlati con la sensibilità viscerale proveniente dal cuore, dalla laringe, dai polmoni e dal tratto alimentare dalla faringe al colon trasverso. Alcune fibre trasmettono impulsi dai calici gustativi della vallecchia e dell'epiglottide. Fibre afferenti di grosso calibro provengono dai fusi muscolari nei muscoli laringei. I neuroni sensitivi vagali del ganglio nodoso possono avere un'organizzazione somatotopica. Entrambi i gangli sono attraversati da fibre parasimpatiche e forse da alcune fibre simpatiche, ma non esistono prove che confermino che le componenti parasimpatiche vagali siano ritrasmesse dal ganglio inferiore. Le fibre motorie pregangliari provenienti dal nucleo dorsale del vago e le fibre efferenti viscerali speciali provenienti dal nucleo ambiguo discendono verso il ganglio inferiore del vago, formando in genere un tralcio nervoso visibile che, in alcuni mammiferi, affianca il ganglio senza attraversarlo. È probabile che queste fibre di grosso calibro provvedano all'innervazione motoria della laringe attraverso il nervo laringeo ricorrente, e anche che contribuiscano attraverso il nervo laringeo superiore a innervare il muscolo cricotiroideo.

Rami vagali nel collo

I rami del nervo vago nel collo sono i nervi meningeo, auricolare, faringeo, per il globo carotideo, i nervi laringeo superiore e laringeo ricorrente e i rami cardiaci.

Rami meningei I rami meningei sembrano originare dal ganglio superiore del vago e decorrere attraverso il forame giugulare per distribuirsi alla dura madre nella fossa cranica posteriore (si veda Fig. 20.4B).

Ramo auricolare Il ramo auricolare (nervo di Arnold) origina dal ganglio superiore del nervo vago ed è raggiunto da un ramo proveniente dal ganglio inferiore del nervo glossofaringeo. Decorre dietro alla vena giugulare interna ed entra nel canalicolo mastoideo localizzato sulla parete laterale della fossa giugulare. Attraversando l'osso temporale, incrocia il canale del faciale circa 4 mm sopra il foro stilo-mastoideo e qui dà origine a un ramo ascendente diretto al nervo faciale. In questo ramo possono decorrere fibre del nervo intermedio dirette verso il ramo auricolare in corrispondenza di questo punto; ciò può spiegare la comparsa di vescicole cutanee nella regione del padiglione auricolare che può accompagnare l'herpes del ganglio genicola-

to. Il ramo auricolare attraversa la fessura timpanomastoidea e si divide in due rami. Un ramo si unisce al nervo auricolare posteriore del nervo faciale, mentre l'altro si distribuisce a parte della cute dell'orecchio e al meato acustico esterno.

Ramo faringeo Il ramo faringeo del nervo vago è il più importante nervo motore della faringe (pag. 577). Origina dalla porzione superiore del ganglio inferiore del vago, decorre tra le arterie carotidi esterna e interna verso il margine superiore del muscolo costrittore medio della faringe dove si suddivide in numerosi ramuscoli che si anastomizzano con rami del tronco simpatico e del nervo glossofaringeo per formare il plesso faringeo. Un esile ramuscolo, il ramo linguale del vago, si unisce al nervo ipoglosso nel punto in cui esso compie la curva intorno all'arteria occipitale.

Rami per il globo carotideo I rami per il globo carotideo sono in numero variabile. Possono originare dal ganglio inferiore, dal ramo faringeo e, talvolta, dal nervo laringeo superiore. Formano un plesso con i rami del nervo glossofaringeo e i rami dal tronco simpatico cervicale.

Nervo laringeo superiore Il nervo laringeo superiore è più grosso rispetto al ramo faringeo e origina dalla porzione centrale del ganglio inferiore del vago. Riceve un ramo dal ganglio simpatico cervicale superiore e discende lungo la faringe, dapprima posteriormente, poi medialmente, verso l'arteria carotide interna, e si divide nei nervi laringei interno ed esterno (si vedano Figg. 21.8 e 27.12).

Il nervo laringeo interno fornisce l'innervazione sensitiva alla mucosa della laringe fino a livello delle pieghe vocali. Trasporta inoltre fibre afferenti dai fusi neuromuscolari laringei e da altri recettori di tensione. Discende verso la membrana tiroidea, la perfora al di sopra dell'arteria laringea superiore e si divide in un ramo superiore e uno inferiore. Il ramo superiore presenta un decorso orizzontale e innerva la mucosa della faringe, dell'epiglottide, della vallecchia e del vestibolo laringeo. Il ramo inferiore discende nella parete mediale del recesso piriforme, innerva la piega ariepiglottica, la mucosa che riveste la porzione posteriore della cartilagine aritenoidica; esso fornisce uno o due rami per il muscolo aritenoidico trasverso che si uniscono a piccoli rami provenienti dal nervo laringeo ricorrente che innervano lo stesso muscolo. Il nervo laringeo ricorrente interno termina passando attraverso il muscolo costrittore inferiore della faringe e si unisce al ramo ascendente del nervo laringeo ricorrente. Portandosi cranialmente, nel collo dà origine a rami, più numerosi a sinistra, per la mucosa e la tonaca muscolare dell'esofago e della trachea e per il muscolo costrittore inferiore della faringe.

Il nervo laringeo esterno, più esile di quello interno, discende dietro al muscolo sternoioideo insieme all'arteria tiroidea superiore, ma su un piano più profondo. Decorre dapprima sopra al muscolo costrittore inferiore della faringe, poi lo perfora per circondare il tubercolo tiroideo inferiore e raggiungere e innervare il muscolo cricotiroideo. Il nervo dà origine anche a rami diretti al plesso faringeo e al muscolo costrittore inferiore della faringe. Dietro l'arteria carotide comune, il nervo laringeo esterno comunica con il nervo cardiaco superiore e il ganglio simpatico cervicale superiore.

Nervo laringeo ricorrente Il nervo laringeo ricorrente ha origine e decorso differenti nei due lati. A destra origina dal nervo vago anteriormente al primo tratto dell'arteria succlavia e la avvolge piegando indietro e passando prima sotto e poi dietro a essa per risalire obliquamente lungo il margine laterale destro della trachea, dietro all'arteria carotide comune. A livello del polo inferiore del lobo laterale della tiroide è in stretto rapporto con l'arteria tiroidea inferiore e può decorrere davanti, dietro oppure tra i suoi rami. A sinistra, il nervo origina dal vago a sinistra dell'arco aortico, passa ad ansa sotto a esso subito dietro l'inserzione del legamento arterioso e risale lungo il margine laterale sinistro della trachea (si vedano Figg. 49.3 e 49.61). Nel punto in cui il nervo laringeo ricorrente ricorre intorno all'arteria succlavia, o all'arco aortico, emette alcuni ramuscoli cardiaci per il plesso cardiaco profondo. Su entrambi i lati, il nervo laringeo ricorrente sale verso l'alto compreso in un solco tra la trachea e l'esofago. Esso è in intimo rapporto con la superficie mediale della ghiandola tiroide prima di passare sotto il margine inferiore del muscolo costrittore inferiore e di entrare nella laringe dietro all'articolazione del corno inferiore della cartilagine tiroidea con la cartilagine cricoidea. Il nervo

laringeo ricorrente innerva tutti i muscoli della laringe, a eccezione del muscolo cricotiroideo; esso è inoltre connesso con il nervo laringeo interno, fornendo rami sensitivi per la mucosa della laringe al di sotto delle pieghe vocali. Presenta anche fibre afferenti provenienti dai recettori di tensione laringei. Il nervo laringeo ricorrente è descritto più avanti insieme alla laringe.

Nervo accessorio

Il nervo accessorio (si vedano Figg. 21.7A, 21.11 e 21.17) origina da un nucleo motore allungato localizzato a livello della faccia laterale del corno anteriore. Alcune radicole emergono direttamente, mentre altre piegano in direzione craniale prima di uscire; la loro linea di uscita è quindi irregolare anziché lineare. Le radicole si uniscono a formare un tronco, il nervo accessorio, che risale intraduralmente all'interno del canale vertebrale tra il legamento denticolato e la radici dorsali dei nervi spinali. Il nervo entra nel cranio attraverso il forame magno, dietro l'arteria vertebrale. Piega poi verso l'alto e lateralmente per raggiungere il foro giugulare, che attraversa in una guaina durale in comune con il nervo vago, pur essendo da questo separato da una plica di aracnoide.

A mano a mano che la radice spinale emerge dal forame giugulare, decorre in direzione posterolaterale passando medialmente o lateralmente alla vena giugulare interna; occasionalmente il nervo può passare attraverso la vena. Successivamente, la porzione extradurale del nervo incrocia il processo trasverso dell'atlante ed è a sua volta incrociata dall'arteria occipitale prima di discendere obliquamente, medialmente al processo stiloideo, al muscolo stiloideo e al ventre posteriore del muscolo digastrico. Decorrendo insieme al ramo sternocleidomastoideo superiore dell'arteria occipitale, raggiunge la porzione superiore del muscolo sternocleidomastoideo e penetra nella sua superficie profonda, per anastomizzarsi con le fibre provenienti solo da C2, solo da C3 o da C2 e C3 insieme, l'ansa di Maubrac. Il nervo può anche entrare in comunicazione con la radice anteriore del I nervo cervicale (branca di McKenzie).

Talvolta il nervo accessorio termina nel muscolo sternocleidomastoideo. Più spesso, però, il nervo emerge poco al di sopra del punto di mezzo del margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo, generalmente sopra all'emergenza del nervo grande auricolare (in genere a circa 2 cm da essa) a 4-6 cm dall'apice del processo mastoideo. In ogni caso, il punto della sua emergenza è molto variabile. Il nervo incrocia poi il triangolo posteriore a livello del muscolo elevatore della scapola (si veda Fig. 21.7A) ed è separato da esso dal foglietto prevertebrale della fascia cervicale profonda e da tessuto adiposo. A questo livello il nervo è relativamente superficiale ed è in rapporto con i linfonodi cervicali superficiali. Circa 3-5 cm sopra la clavicola, il nervo decorre posteriormente al margine anteriore del muscolo trapezio, spesso dividendosi per formare un plesso sulla sua superficie profonda. Tale plesso riceve afferenze da C2-C4 (si veda oltre) e alcuni dei suoi rami entrano nel muscolo dalla sua superficie profonda.

Il decorso cervicale del nervo accessorio segue una linea diretta dalla porzione anteroinferiore del trago all'apice del processo trasverso dell'atlante e che quindi incrocia il muscolo sternocleidomastoideo e il triangolo posteriore del collo fino al margine anteriore del muscolo trapezio, 3-5 cm sopra la clavicola.

Si ritiene che il nervo accessorio provveda alla sola innervazione motoria per il muscolo sternocleidomastoideo e che il II e il III nervo cervicale veicolino fibre propriocettive provenienti da essa. Il tragitto sopranucleare delle fibre destinate al muscolo sternocleidomastoideo non è semplice; attuali evidenze favoriscono l'innervazione bilaterale emisferica, sebbene le opinioni riguardo all'estensione dell'innervazione ipsilaterale siano molto variabili. L'innervazione motoria alle porzioni discendente (superiore) e trasversa (media) del muscolo trapezio è principalmente fornita dal nervo accessorio, prevalentemente sotto il controllo corticale controlaterale. Generalmente, il muscolo trapezio riceve un'innervazione da parte del plesso cervicale, nella maggior parte dei casi da C3 e C4 (Tubbs et al. 2011). Uno studio effettuato utilizzando l'elettroencefalografia intraoperatoria e l'analisi istochimica ha riscontrato che, quando presenti, le fibre cervicali non innervano insieme tutte le tre parti del muscolo (discendente, trasversa e ascendente) e che le fibre di C2 solitamente raggiungono il muscolo per mezzo del nervo accessorio, mentre le fibre di C3 e C4 lo innervano per mezzo di rami nervosi indipendenti (Pu et al. 2008). Oltre alle fibre motorie, C3 e C4 trasportano anche fibre propriocettive per il muscolo trapezio.

In base all'osservazione di una denervazione incompleta del muscolo a seguito della lesione totale e contemporanea del nervo accessorio e del plesso cervicale, è stato suggerito che il muscolo riceve un apporto di fibre motrici da altre fonti, probabilmente attraverso le radici toraciche. (Per una rassegna dettagliata dell'anatomia chirurgica applicata del plesso del nervo accessorio, si veda Brown 2002.)

I gangli sensitivi sono stati descritti con il decorso della porzione intradurale del nervo.

Lesioni che interessano il nervo accessorio

Le lesioni del nervo accessorio possono verificarsi a livello centrale, nel punto in cui esso emerge dal cranio o nel collo. Le fibre sopranucleari che fanno sinapsi sui neuroni motori a loro volta innervano il muscolo sternocleidomastoideo decussando due volte, il che spiega perché una lesione del sistema piramidale sopra al ponte determina ipostenia del muscolo sternocleidomastoideo omolaterale e del muscolo trapezio controlaterale. Nel torcicollo spastico, una distonia focale, si verificano contrazioni episodiche dei muscoli sternocleidomastoideo e trapezio, spesso accompagnate dalla contrazione di altri gruppi muscolari, come ad esempio il muscolo retto della testa. Nella sindrome del forame giugulare, dovuta ad affezioni quali il carcinoma rinofaringeo o un paraganglioma giugulare, coesistono lesioni dei nervi glossofaringeo, vago e accessorio. Il nervo accessorio può essere inoltre lesionato più distalmente, nel collo, da traumi o durante un'esplorazione chirurgica del triangolo posteriore. Se, nel corso di una dissezione radicale nel collo, si sacrifica il nervo accessorio e si perde l'innervazione del muscolo trapezio, il paziente sviluppa spesso una nevralgia intrattabile causata dalla trazione sul plesso brachiale dovuta al peso della spalla e del braccio non più supportati dal muscolo trapezio.

Nervo ipoglosso

Il nervo ipoglosso è il nervo motore di tutti i muscoli della lingua, ad eccezione del muscolo palatoglosso. Le radicole dell'ipoglosso decorrono lateralmente dietro l'arteria vertebrale e si raccolgono in due fasci principali che perforano indipendentemente la dura madre in prossimità del canale dell'ipoglosso dell'osso occipitale, e che si uniscono dopo averlo attraversato. Talvolta il canale è diviso da una spicola ossea. Il nervo emerge dal canale in un piano mediale rispetto alla vena giugulare interna, all'arteria carotide interna, al IX, X e XI nervo cranico, e decorre inferolateralmente dietro all'arteria carotide interna e dietro ai nervi glossofaringeo e vago per dirigersi poi verso lo spazio compreso tra quest'arteria e la vena giugulare interna (si veda Fig. 21.8). Qui compie una mezza spirale intorno al ganglio inferiore del vago a cui è collegato per mezzo di tessuto connettivo. Discende poi quasi verticalmente tra questi vasi anteriormente rispetto al nervo vago per dirigersi poi fino all'angolo della mandibola. Si fa più superficiale sotto il ventre posteriore del muscolo digastrico ed emerge tra la vena giugulare interna e l'arteria carotide interna. Compie un'ansa intorno al ramo sternocleidomastoideo inferiore dell'arteria occipitale, incrocia lateralmente le arterie carotidi esterna e interna e l'ansa dall'arteria linguale poco sopra l'apice del grande corno dell'osso joide. A sua volta è incrociato dalla vena faciale (si vedano Figg. 21.7A, 21.8 e 21.17). Il suo decorso è meglio descritto a pagina 502.

Rami anastomotici

Il nervo ipoglosso si anastomizza con il tronco simpatico, i nervi linguale, glossofaringeo e vago e il plesso faringeo. Accanto all'atlante riceve alcuni rami provenienti dal ganglio simpatico cervicale superiore; riceve inoltre un ramuscolo proveniente dall'ansa tra il ramo ventrale del I nervo cervicale e il ramo ascendente del secondo ramo ventrale cervicale che apparentemente si stacca dall'ipoglosso come radice superiore dell'ansa cervicale. Le anastomosi vagali si trovano nei pressi del cranio e numerosi ramuscoli decorrono tra il nervo ipoglosso e il ganglio inferiore del vago nel tessuto connettivo che li unisce. Nel punto in cui il nervo ipoglosso circonda l'arteria occipitale, riceve dal plesso faringeo il ramo linguale del nervo vago. In prossimità del margine anteriore del muscolo jogglosso il nervo ipoglosso è connesso al nervo linguale per mezzo di numerosi ramuscoli che salgono verso l'alto decorrendo sul muscolo.

Rami di distribuzione

I rami di distribuzione del nervo ipoglosso sono i nervi meningei, discendente, tirojoideo e muscolare.

Rami meningei I rami meningei si staccano dal nervo nel canale ipoglosso e lo riattraversano per innervare la diploe dell'osso occipitale, la dura madre delle pareti dei seni occipitale e petroso inferiore e la maggior parte del pavimento della parete anteriore della fossa cranica posteriore. Questi rami convogliano probabilmente fibre diverse da quelle del nervo ipoglosso, come ad esempio quelle dei nervi cervicali (si veda Fig. 20.4B).

Ramo discendente Il ramo discendente o *descendens hypoglossi* contiene fibre provenienti dal I nervo cervicale che, con un suo ramo, si affianca strettamente al nervo ipoglosso. La maggior parte di questo ramo lascia il nervo ipoglosso nel punto in cui esso piega intorno all'arteria occipitale e decorre verso il basso all'interno della guaina carotidea. Da esso origina un ramo per il ventre superiore del muscolo omoioideo prima di anastomizzarsi al ramo discendente cervicale per formare l'ansa cervicale (si vedano Figg. 21.7A e 21.8).

Nervi per i muscoli tirojoideo e geniojoideo I nervi per i muscoli tirojoideo e geniojoideo originano a livello del margine posteriore del muscolo joglosso. Essi rappresentano le fibre che rimangono dal I nervo cervicale.

Lesioni del nervo ipoglosso

Il nervo ipoglosso può essere lesionato nel corso di una dissezione del collo. La sezione completa dell'ipoglosso causa paralisi unilaterale della lingua accompagnata da un'eventuale emiatrofia. Se la lingua viene protrusa *devia* verso il lato paralizzato; se invece viene retratta, il lato paralizzato e atrofico si solleva più in alto rispetto al lato sano. La laringe può deviare verso il lato sano durante la deglutizione per la paralisi unilaterale dei muscoli depressori dell'osso joide associata alla perdita della funzione del I nervo cervicale che decorre con l'ipoglosso. Se la paralisi è bilaterale, la lingua è incapace di muoversi. Il gusto e la sensibilità tattile non sono compromesse, ma la fonazione è lenta e la deglutizione è assai difficile. Il nervo ipoglosso è spesso usato per reinnervare i muscoli della faccia nei pazienti, in particolare gli anziani, in cui i nervi facciali sono stati sezionati. Gli innesti nervosi diretti sono affidabili e offrono una buona alternativa, efficace e rapida, nelle procedure di reinnervazione più complesse.

TRONCO SIMPATICO CERVICALE

Il tronco simpatico cervicale giace sulla fascia prevertebrale dietro la guaina carotidea e contiene tre gangli interconnessi: il superiore, il medio e l'inferiore (ganglio stellato o cervicotoracico) (si vedano Figg. 21.17 e 21.18). Talvolta possono essere presenti solo due o addirittura quattro gangli. I gangli simpatici cervicali inviano rami comunicanti grigi a tutti i nervi cervicali ma non ricevono da questi rami comunicanti bianchi. Le loro fibre pregangliari spinali emergono nei rami comunicanti bianchi dei primi cinque nervi toracici, principalmente i tre superiori, e risalgono nel tronco simpatico per contrarre sinapsi nei gangli cervicali. Nel loro decorso, i rami comunicanti grigi possono attraversare i muscoli lungo della testa o scaleno anteriore.

Ganglio cervicale superiore

Il ganglio cervicale superiore è il più grande dei tre gangli (si veda Fig. 21.17). Si trova a livello dei processi trasversi della seconda e della terza vertebra cervicale e si forma probabilmente dalla fusione di quattro gangli a giudicare dai suoi rami grigi diretti verso C1-C4. Anteriormente è in rapporto con l'arteria carotide interna avvolta dalla guaina carotidea, posteriormente con il muscolo lungo della testa. L'estremità inferiore del ganglio è collegata da un tronco di connessione al ganglio cervicale medio. I rami postgangliari sono costituiti dal nervo carotideo interno, che risale insieme all'arteria carotide interna nel canale carotideo per entrare nella cavità cranica, e dai rami laterali, mediali e anteriori. Questi rami forniscono i nervi vasocostrittori ed eccitosecretori per le ghiandole sudoripare della faccia e al collo, innervano il muscolo dilatatore della pupilla e la muscolatura liscia delle palpebre e dell'orbita.

Rami laterali I rami laterali sono rami comunicanti grigi diretti ai quattro nervi spinali superiori e ad alcuni nervi cranici. Alcuni rami sono diretti al ganglio inferiore del vago, al nervo ipoglosso, al bulbo

giugulare superiore e al glomo o ai glomi giugulari associati, e alle meningi della fossa cranica posteriore. Un altro ramo, il nervo giugulare, risale verso la base cranica e si suddivide in due parti: una si unisce al ganglio inferiore del glossofaringeo, l'altra al ganglio superiore del vago.

Rami mediali I rami mediali del ganglio cervicale superiore sono i rami laringofaringei e cardiaco. I rami laringofaringei innervano il glomo carotideo e a livello della parete laterale della faringe si uniscono a rami provenienti dal vago e dal glossofaringeo per formare il plesso faringeo. Un ramo cardiaco o nervo cardiaco superiore origina con due o più radici nervose dalla porzione inferiore del ganglio cervicale superiore e, occasionalmente, riceve un ramuscolo dal tronco nervoso che unisce i gangli cervicali superiore e medio. Si ritiene che esso contenga solo fibre efferenti, le fibre pregangliari provengono dai segmenti toracici superiori del midollo spinale e che sia privo di fibre dolorifiche provenienti dal cuore. Discende dietro all'arteria carotide comune davanti al muscolo lungo del collo e decorre anteriormente all'arteria tiroidea inferiore e al nervo laringeo ricorrente. Il decorso si differenzia sui due lati. Il ramo cardiaco destro decorre in genere posteriormente, ma talvolta anteriormente all'arteria succlavia e si dirige posterolateralmente al tronco brachiocefalico per unirsi alla porzione dorsale profonda del plesso cardiaco, dietro all'arco aortico. Questo ramo ha altre connessioni simpatiche. A metà del collo riceve alcuni ramuscoli provenienti dal nervo laringeo esterno. Inferiormente, uno o due rami cardiaci vagali si uniscono a esso. Appena entra nel torace è raggiunto da un ramuscolo proveniente dal nervo laringeo ricorrente.

Alcuni suoi rami si anastomizzano con i rami tiroidei del ganglio cervicale medio. Il ramo cardiaco di sinistra, nel torace, decorre anteriormente all'arteria carotide comune di sinistra e incrocia il lato sinistro dell'arco aortico per raggiungere la porzione superficiale, ventrale, del plesso cardiaco. Talvolta discende a destra dell'aorta per terminare nella porzione dorsale, profonda, del plesso cardiaco. Si anastomizza con i rami cardiaci dei gangli del simpatico cervicale medio e inferiore e talora con i rami cardiaci cervicali inferiori del nervo vago sinistro. I rami provenienti da questi nervi formano un plesso sull'aorta ascendente.

Rami anteriori I rami anteriori del ganglio cervicale superiore si ramificano intorno all'arteria carotide comune e intorno all'arteria carotide esterna e ai suoi rami, e formano un delicato plesso intorno a ciascuna di queste strutture nelle quali occasionalmente si riscontrano dei piccoli gangli. Il plesso che circonda l'arteria faciale fornisce un ramuscolo diretto al ganglio sottomandibolare; il plesso intorno all'arteria meningea media invia un ramo al ganglio otico e un altro, il nervo petroso esterno, al ganglio faciale o genicolato. Molte delle fibre che decorrono intorno alla carotide esterna e i suoi rami alla fine abbandonano tali strutture per dirigersi alle ghiandole sudoripare della regione faciale per mezzo dei rami del nervo trigemino.

Ganglio cervicale medio

Il ganglio cervicale medio è il più piccolo dei tre e alle volte manca; in questo caso può essere sostituito da piccoli gangli nel tronco simpatico o può fondersi al ganglio superiore. Si riscontra in genere a livello della sesta vertebra cervicale, anteriormente o esattamente al di sopra dell'arteria tiroidea inferiore; talvolta può unirsi al ganglio cervicale inferiore. A giudicare dai suoi rami postgangliari, che si uniscono al V e al VI nervo cervicale, ma talvolta anche al IV e al VII, probabilmente rappresenta l'unione dei gangli del quinto e del sesto segmento cervicale. È connesso al ganglio cervicale inferiore da due o più tronchi nervosi assai variabili. La corda posteriore in genere si sdoppia per accogliere l'arteria vertebrale, mentre la corda anteriore compie un'ansa verso il basso anteriormente e inferiormente al primo tratto dell'arteria succlavia, medialmente all'origine dell'arteria toracica interna, e qui fornisce alcuni rami. Quest'ansa è denominata ansa succlavia ed è frequentemente multipla, si trova in stretto rapporto con la pleura cervicale e si anastomizza caratteristicamente con il nervo frenico e talora con il vago (si veda Fig. 21.18).

Il ganglio cervicale medio dà origine anche a rami cardiaci e tiroidei. I rami tiroidei accompagnano l'arteria tiroidea inferiore verso la ghiandola tiroide. Si anastomizzano con i nervi cardiaco superiore, laringeo esterno e laringeo ricorrente e inviano rami alle ghiandole paratiroidi. Le fibre dirette alle ghiandole sono in gran parte a componente vasomo-

toria, ma alcune raggiungono le cellule secreteorie. Il ramo cardiaco, il più ampio nervo simpatico del cuore, origina dal ganglio stesso o, più frequentemente, dal tronco simpatico cranialmente o caudalmente a esso. A destra il nervo discende posteriormente all'arteria carotide comune, davanti o dietro all'arteria succlavia; si dirige quindi verso la trachea dove riceve alcuni ramuscoli dal nervo laringeo ricorrente prima di unirsi alla metà destra della porzione profonda, dorsale, del plesso cardiaco. Nel collo, si connette con i nervi cardiaco superiore e laringeo ricorrente. A sinistra il nervo cardiaco entra nel torace tra le arterie carotide comune e succlavia sinistra per portarsi alla metà sinistra della porzione profonda, dorsale, del plesso cardiaco. Alcuni sottili rami provenienti dal ganglio cervicale medio si dirigono anche verso la trachea e l'esofago.

Ganglio inferiore (o ganglio cervicotoracico o ganglio stellato)

Il ganglio cervicale inferiore ha una forma irregolare ed è assai più grande del ganglio cervicale medio (si veda Fig. 21.18). Si forma probabilmente dalla fusione dei due gangli segmentali cervicali inferiori e del primo ganglio segmentale toracico, includendo talora il secondo e persino il terzo e il quarto ganglio toracico. Il primo ganglio toracico può essere tuttavia una struttura separata posta inferiormente rispetto al ganglio cervicale inferiore. Il tronco simpatico piega posteriormente al confine tra collo e torace e così l'asse maggiore del ganglio cervicotoracico diviene quasi anteroposteriore. Il ganglio si trova davanti o appena lateralmente rispetto al margine laterale del muscolo lungo del collo, tra la base del processo trasverso della settima vertebra cervicale e il collo della prima costa; entrambe queste strutture sono localizzate posteriormente a esso. I vasi vertebrali sono anteriori al ganglio che, inferiormente, è separato dalla faccia posteriore della pleura cervicale della membrana sovrappleurica. Il tronco costocervicale dell'arteria succlavia si ramifica presso il polo inferiore del ganglio, mentre l'arteria intercostale superiore è laterale rispetto a esso.

Un piccolo ganglio vertebrale può essere presente sul tronco simpatico anteriormente, o anteromedialmente, all'origine dell'arteria vertebrale e poco sopra l'arteria succlavia. Quando presente, questo ganglio può fornire l'ansa succlavia e anastomizzarsi con il ganglio cervicale inferiore per mezzo di ramuscoli che circondano a occhiello l'arteria vertebrale. Esso è in genere considerato una porzione separata dei gangli cervicale medio o cervicale inferiore. Come il ganglio cervicale medio può fornire rami comunicanti grigi al IV e al V nervo cervicale. Il ganglio cervicale inferiore dà origine a rami comunicanti grigi per il VII e VIII nervo cervicale e per il I nervo toracico; fornisce inoltre un ramo cardiaco, rami per i vasi vicini e talvolta un ramo anastomotico per il nervo vago.

I rami comunicanti grigi per il VII nervo cervicale in genere sono due, ma possono variare da uno a cinque. Spesso un terzo ramo si porta in alto, medialmente all'arteria vertebrale, davanti al processo trasverso della settima vertebra cervicale. Esso si anastomizza con il VII nervo cervicale e invia un ramuscolo verso l'alto che attraversa il sesto foro trasversario insieme ai vasi vertebrali per unirsi al VI nervo cervicale nel punto in cui esso emerge dal foro intervertebrale. Un ramo inconstante può invece attraversare il settimo foro trasversario. I rami grigi diretti all'VIII nervo cervicale variano in numero da tre a sei.

Il ramo cardiaco discende dietro all'arteria succlavia e lungo la superficie anteriore della trachea verso il plesso cardiaco profondo. Dietro l'arteria si anastomizza con il nervo laringeo ricorrente e con il ramo cardiaco del ganglio cervicale medio; quest'ultimo ramo è spesso rimpiazzato da esili rami che originano dal ganglio cervicale inferiore e dall'ansa succlavia.

I rami diretti ai vasi formano plessi intorno all'arteria succlavia e ai suoi rami. Il plesso che avvolge l'arteria succlavia origina dal ganglio cervicale inferiore e dall'ansa succlavia e si estende in genere fino al primo tratto dell'arteria ascellare, sebbene alcune fibre possano spingersi anche oltre. Un prolungamento del plesso succlavio in direzione dell'arteria toracica interna può ricevere l'anastomosi di un ramo del nervo frenico.

All'interno dei fori trasversari e degli spazi intertrasversari, i rami cervicali comunicanti grigi formano arcate intersegmentali che si anastomizzano tra loro e con i rami ventrali dei primi cinque o sei nervi cervicali. Queste arcate accompagnano il secondo tratto dell'arteria vertebrale sotto forma di un lungo nervo denominato nervo vertebrale. Sottili ramuscoli provenienti da questo nervo e i rami comunicanti grigi formano il plesso vertebrale che avvolge l'arteria vertebrale. Questo plesso contiene non solo fibre efferenti simpatiche ma anche fibre sen-

sitive somatiche provenienti dall'avventizia dell'arteria, i cui corpi cellulari sono localizzati nei gangli delle radici dorsali cervicali. Il nervo vertebrale invia ramuscoli agli angoli posterolaterali dei dischi cervicali intervertebrali (Bogduk et al. 1988) e dà origine ad alcuni rami meningei (i nervi sinuvertebrali) a livello di ciascun segmento cervicale. Il plesso vertebrale, che contiene alcuni corpi neuronali, si continua all'interno del cranio lungo le arterie vertebrali e basilare e lungo i loro rami fino all'arteria cerebrale posteriore, punto in cui esso converge con il plesso proveniente dall'arteria carotide interna. Il plesso che circonda l'arteria tiroidea inferiore raggiunge la ghiandola tiroide e si anastomizza con i rami del nervo laringeo ricorrente, del ramo esterno del nervo laringeo superiore, del ramo cardiaco del ganglio cervicale superiore e con il plesso dell'arteria carotide comune.

Sindrome di Horner

Qualsiasi condizione o lesione distrugga il tronco simpatico che risale dal torace lungo il collo fino alla faccia causa la comparsa della sindrome di Claude Bernard-Horner caratterizzata da abbassamento della palpebra (pseudoptosi), arretramento del globo oculare (enofalmo), restringimento della rima palpebrale, contrazione pupillare (miosi), vasodilatazione e mancanza di sudorazione in risposta allo stimolo termico (anidrosi), dal lato affetto dalla lesione. Classicamente, si osserva nei pazienti con carcinoma bronchiale che presentano invasione del tronco simpatico e rappresenta anche una complicazione riconosciuta della simpaticectomia cervicale o della dissezione del collo radicale. L'avulsione del I nervo toracico dal midollo spinale può essere diagnosticata per la comparsa della sindrome a seguito della lesione dovuta alla stretta trazione del plesso brachiale sopraclavicolare. La sindrome di Horner congenita è stata riportata in associazione ad agenesia omolaterale dell'arteria carotide interna (Fons et al. 2009). Le particolarità della sindrome di Horner congenita sono eterocromia dell'iride, una differenza cromatica tra i due occhi che deriva dalle interferenze con la pigmentazione dei melanociti dell'iride dovute a una mancanza di stimolazione simpatica durante lo sviluppo, e capelli lisci unilaterali.

VISCERI

I principali visceri cervicali sono le ghiandole salivari sottomandibolari, le ghiandole tiroidee e paratiroidee e i segmenti cervicali della trachea e dell'esofago.

GHIANDOLA SALIVARE SOTTOMANDIBOLARE

Ciascuna ghiandola salivare sottomandibolare è situata dietro e sotto il ramo della mandibola, nella regione del triangolo sottomandibolare, tra i ventri anteriore e posteriore del muscolo digastrico (si veda Fig. 21.7A). La ghiandola è descritta in dettaglio a pagina 517.

GHIANDOLA TIROIDE

La ghiandola tiroide, di colore rosso-bruno, altamente vascolarizzata, si trova anteriormente nella porzione inferiore del collo, tra la quinta vertebra cervicale e la prima vertebra toracica (si veda Fig. 21.17). È avvolta dal foglietto pretracheale della fascia cervicale profonda ed è composta dai lobi destro e sinistro connessi da un sottile istmo mediano. Pesa in genere 25 g, ma tale parametro è assai variabile. La ghiandola è leggermente più pesante nelle donne e aumenta di dimensioni nel corso delle mestruazioni e in gravidanza. La stima delle dimensioni della tiroide è di notevole importanza clinica ai fini della valutazione e della gestione dei disturbi della tiroide e può essere ottenuta in modo non invasivo mediante l'ecografia. Il volume medio della tiroide aumenta con l'età (Chanoine et al. 1991). Non è stata osservata alcuna differenza significativa per quanto riguarda il volume della ghiandola tiroide tra i maschi e le femmine dagli 8 mesi ai 15 anni di età.

I lobi della ghiandola tiroide presentano una forma approssimativamente conica. I loro apici diretti verso l'alto divergono lateralmente a livello delle linee oblique sulle lamine della cartilagine tiroidea, e le loro basi sono al livello della quarta e della quinta cartilagine tracheale. Ciascun lobo è lungo in genere 5 cm, con i suoi diametri trasverso e anteroposteriore rispettivamente di 3 cm e 2 cm. Le superfici posteromediali

dei lobi sono connesse ai lati della cartilagine cricoidea per mezzo del legamento laterale della tiroide (legamento di Berry). L'istmo connette le porzioni inferiori dei due lobi, sebbene talvolta possa essere assente. Misura 1,25 cm in senso trasversale e verticale e si trova in genere anteriormente alla seconda e alla terza cartilagine tracheale, anche se spesso si può riscontrare più in alto o persino più in basso a causa della notevole variabilità di forma e dimensioni. Spesso un lobo conico piramidale, proveniente dall'istmo o dalla porzione adiacente di uno dei due lobi, più spesso il sinistro, sale verso l'alto in direzione dell'osso ioide. Tale lobo è talvolta suddiviso in due o più parti. Talvolta una banda fibrosa o fibromuscolare, il muscolo elevatore della ghiandola tiroide, scende verso il basso dal corpo dell'osso ioide verso l'istmo o il lobo piramidale. Per ulteriori approfondimenti si veda Mohebbati e Shaha (2012).

Il tessuto tiroideo ectopico è raro, ma si può ritrovare intorno al decorso del dotto tireoglossso o lateralmente nel collo, come pure in luoghi distanti come la lingua (tiroide linguale), il mediastino e gli organi sottodiaframmatici (Noussios et al. 2011). La posizione più frequente del tessuto tiroideo ectopico è alla base della lingua, in particolare in corrispondenza della regione del foro cieco; spesso è l'unico tessuto tiroideo presente. Al di sopra dei lobi o dell'istmo possono riscontrarsi delle ghiandole tiroidee accessorie sotto forma di piccole masserelle distaccate di tessuto tiroideo. Tra l'istmo e il forame cieco della lingua possono persistere residui del dotto tireoglossso, talvolta come noduli accessori o come cisti di tessuto tiroideo localizzati lungo la linea mediana o addirittura nella lingua, per cui vengono chiamati cisti del dotto tireoglossso.

Superfici e rapporti

La faccia laterale, superficiale, convessa, è ricoperta dal muscolo sterno-tiroideo, la cui inserzione a livello della linea tiroidea obliqua impedisce che il polo superiore della ghiandola si estenda in alto sino al muscolo tirojoideo. Più anteriormente si trovano il muscolo sternojoideo e il ventre superiore del muscolo omojoideo, a cui si sovrappone in basso il margine anteriore del muscolo sternocleidomastoideo. La superficie mediale della ghiandola si adatta alla laringe e alla trachea; il suo polo superiore entra in rapporto con il muscolo costrittore inferiore della faringe e con la porzione posteriore del muscolo cricotiroideo, che lo separa dalla porzione posteriore della lamina tiroidea e dalla superficie laterale della cartilagine cricoidea. Il ramo esterno del nervo laringeo superiore, nel punto in cui si porta a innervare il muscolo cricotiroideo, si trova medialmente a questa porzione di ghiandola. In basso, la trachea e, più indietro, il nervo laringeo ricorrente e l'esofago, più vicino sulla sinistra, costituiscono i rapporti mediali. La superficie posterolaterale della ghiandola tiroide si trova in prossimità della guaina carotidea e ricopre l'arteria carotide comune.

Il margine anteriore della ghiandola è sottile e, in prossimità del ramo anteriore dell'arteria tiroidea superiore, piega inferiormente in direzione mediale. Il margine posteriore è arrotondato e, inferiormente, è in rapporto con l'arteria tiroidea inferiore e con la sua anastomosi con il ramo posteriore dell'arteria tiroidea superiore. A sinistra, l'estremità inferiore del margine posteriore si trova accanto al dotto toracico. Le ghiandole paratiroidee sono generalmente in rapporto con il margine posteriore.

L'istmo è ricoperto dal muscolo sterno-tiroideo, da cui è separato dalla fascia pretracheale. Più in superficie esso è ricoperto dal muscolo sternojoideo, dalle vene giugulari anteriori, dalla fascia cervicale superficiale e dalla cute. Le arterie tiroidee superiori si anastomizzano lungo il suo margine superiore della ghiandola, mentre le vene tiroidee inferiori abbandonano la ghiandola a livello del suo margine inferiore.

Vascolarizzazione e drenaggio linfatico

Arterie

La ghiandola tiroide è vascolarizzata dalle arterie tiroidee superiore e inferiore e talvolta da un'arteria tiroidea ima proveniente dal tronco brachiocefalico o dall'arco aortico (si vedano Figg. 21.14 e 21.17). Le arterie sono ampie e i loro rami si anastomizzano frequentemente sia sulla superficie della ghiandola sia al suo interno. Le anastomosi riguardano sia i nervi ipsilaterali sia i vasi contralaterali. L'arteria tiroidea superiore, che è in stretto rapporto con il ramo esterno del nervo laringeo superiore, attraversa la fascia tiroidea per poi dividersi nei rami anteriore e posteriore. Il ramo anteriore vascolarizza la superficie anteriore della ghiandola, mentre il ramo posteriore fornisce la vascolarizzazione alle superfici mediale e laterale. L'arteria tiroidea inferiore si avvicina alla base della

ghiandola e si divide nei rami tiroidei superiore (ascendente) e inferiore per vascolarizzare le superfici inferiore e posteriore della ghiandola. Il ramo superiore vascolarizza anche le ghiandole paratiroidee. Il rapporto tra l'arteria tiroidea inferiore e il nervo laringeo ricorrente è assai variabile ed è di notevole importanza clinica; il danno iatrogeno di questo nervo rappresenta una delle complicanze maggiori della chirurgia della tiroide (Yalcin 2006). Il nervo laringeo ricorrente è in genere in rapporto con il ramo posteriore dell'arteria tiroidea inferiore, che talvolta può essere sostituita da una rete vascolare (Moreau et al. 1998).

Vene

Il drenaggio venoso della ghiandola tiroide avviene in genere attraverso le vene tiroidee superiore, media e inferiore (si vedano Figg. 21.13, 21.14 e 21.17). La vena tiroidea superiore emerge dalla porzione superiore della ghiandola e decorre con l'arteria tiroidea superiore in direzione della guaina carotidea per portarsi poi nella vena giugulare interna. La vena tiroidea media raccoglie il sangue dalla porzione inferiore della ghiandola; emerge dalla superficie laterale della ghiandola e drena nella vena giugulare interna. Le vene tiroidee inferiori originano nel contesto di un plesso venoso ghiandolare, che si connette anche con le vene tiroidee medie e superiori. Queste vene formano un plesso venoso pretracheale dal quale la vena inferiore di sinistra discende per confluire nella vena brachiocefalica di sinistra, mentre quella di destra discende con direzione obliqua seguendo l'arteria brachiocefalica per confluire nella vena brachiocefalica di destra alla sua giunzione con la vena cava superiore. Le vene tiroidee inferiori si aprono spesso attraverso un tronco comune nella vena cava superiore o nella vena brachiocefalica di sinistra. Esse drenano le vene esofagee, tracheale e laringea inferiore e presentano valvole alle loro estremità.

Vasi linfatici

I vasi linfatici della tiroide comunicano con il plesso linfatico tracheale e si dirigono ai linfonodi prelaringei localizzati proprio al di sopra dell'istmo della tiroide e ai linfonodi pretracheali e paratracheali; alcuni vasi linfatici possono anche drenare nei linfonodi brachiocefalici che drenano il timo e il mediastino superiore. La porzione laterale della ghiandola è drenata da vasi linfatici che decorrono satelliti delle vene tiroidee superiori e che confluiscono nei linfonodi cervicali profondi. Alcuni vasi linfatici della tiroide possono infine drenare direttamente, senza linfonodi interposti, nel dotto toracico.

Innervazione

La ghiandola tiroide riceve la sua innervazione dai gangli simpatici cervicali superiore, medio e inferiore. Le fibre postgangliari provenienti dal ganglio cervicale inferiore formano un plesso nervoso intorno all'arteria tiroidea inferiore che accompagna l'arteria sino alla ghiandola tiroide. Tale plesso è connesso al nervo laringeo ricorrente e al ramo esterno del nervo laringeo superiore, con il nervo cardiaco superiore e con il plesso sull'arteria carotide comune.

Imaging

La struttura follicolare della ghiandola tiroide non è apprezzabile con le attuali tecniche di imaging. La ghiandola presenta perciò una consistenza omogenea nelle sezioni ottenute con l'imaging (ecografia, tomografia computerizzata, risonanza magnetica [RM]). La sua localizzazione superficiale rende la tiroide un organo ideale per la valutazione ecografica (Fig. 21.21). La ghiandola tiroide è altamente vascolarizzata e presenta un intenso *contrast enhancement* e un segnale aumentato alla RM T2-pesata (Fig. 21.22). Lo studio scintigrafico della tiroide può essere eseguito con tecnecio (^{99m}Tc) per technetate. Questo radionuclide ampiamente disponibile viene captato dalla tiroide allo stesso modo dello iodio, ma non viene organificato. Fornisce così informazioni morfologiche e rivela la presenza di tessuto tiroideo ectopico. È possibile ottenere dati funzionali con l'impiego di ^{123}I iodio o ^{131}I iodio che viene captato e organificato. Per ulteriori approfondimenti, si veda Intenzo et al. (2012).

Struttura microscopica

La ghiandola tiroide ha una capsula sottile di tessuto connettivo che si estende nel parenchima ghiandolare e che divide ciascun lobo in lobuli di forma e dimensioni irregolari. Le unità funzionali della tiroide sono

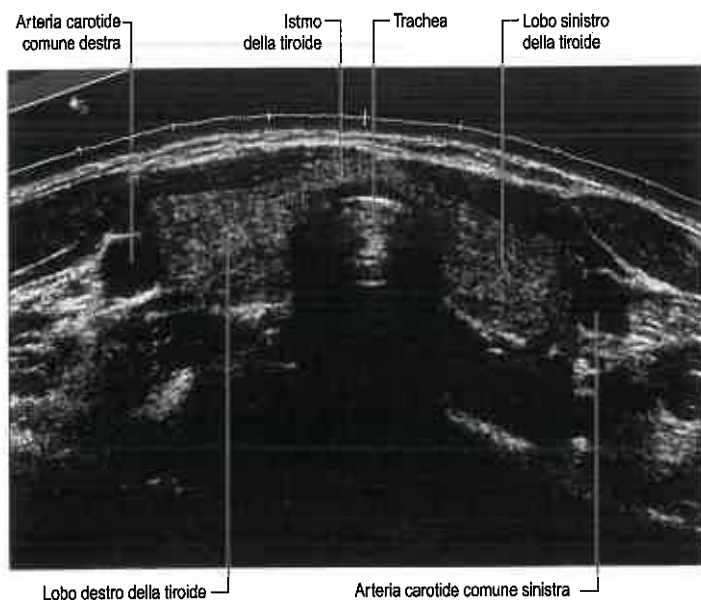


Fig. 21.21 Ecografia tiroidea.

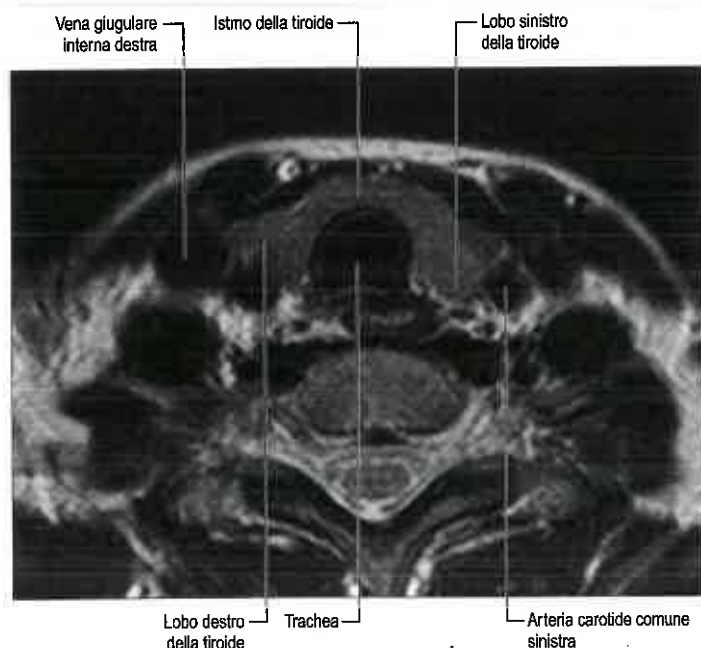


Fig. 21.22 Immagine di risonanza magnetica T2-pesata a livello dell'istmo tiroideo. I vasi evidenziano un flusso nullo; si confronti con la Figura 21.21.

i follicoli, sferici e simili a cisti, di diametro compreso tra 0,02 e 0,9 mm. I follicoli sono composti da un cuore centrale di colloide circondato da un epitelio monostratificato adagiato sulla lamina basale (Fig. 21.23). La colloide è composta quasi interamente da una glicoproteina iodata, la iodotireoglobulina che costituisce la forma inattiva immagazzinata degli ormoni tiroidei attivi, triiodotironina (T_3) e tetraiodotironina o tiroxina (T_4); ed è prodotta dalle cellule dell'epitelio follicolare. Quantità sufficienti di iodotireoglobulina sono depositate al di fuori della cellula all'interno dei follicoli per regolare l'attività metabolica del corpo per più di tre mesi. I follicoli sono circondati da un delicato stroma di tessuto connettivo, che contiene densi plessi di capillari fenestrati, estese reti linfatiche e fibre nervose simpatiche che innervano le arteriole e i capillari. Alcune fibre nervose terminano accanto alle cellule dell'epitelio follicolare.

Cellule follicolari Le cellule follicolari possono essere squamose, cubiche basse o cilindriche, a seconda del loro livello di attività, che è controllato principalmente dall'ormone ipofisario tireostimolante o

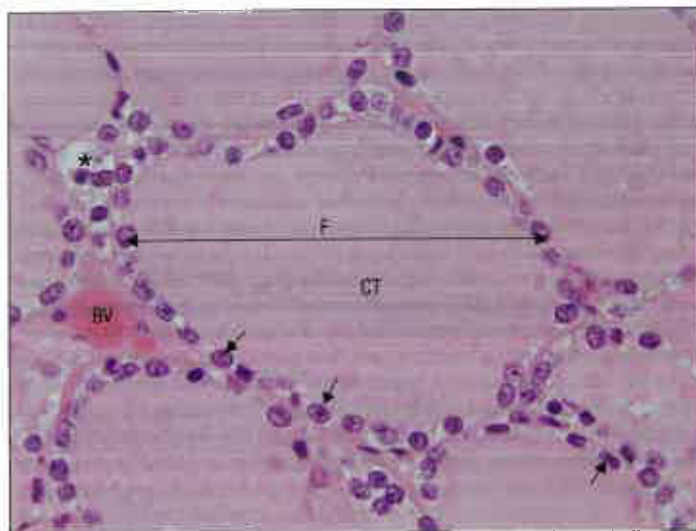


Fig. 21.23 Sezione attraverso porzioni di follicoli tiroidei umani, uno dei quali è indicato con F, in cui si mostra l'epitelio follicolare, indicato dalle frecce, che racchiude un lume ripieno di tireoglobulina colloidale (CT). Le cellule C calcitonina-secerenti non sono chiaramente evidenziabili nelle preparazioni di routine per il tessuto umano, in cui appaiono come cellule chiare, scarsamente colorate all'interno dei follicoli; un esempio è indicato dall'asterisco. Una rete di vasi sanguigni (BV) all'interno dei setti di tessuto connettivo circonda i follicoli. (Per gentile concessione di Peter Helliwell e del defunto Dr. Joseph Mathew, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK.)

TSH, o tireotropina presente in circolo. I follicoli quiescenti sono ampi e rivestiti da un epitelio squamoso o cubico basso con abbondante colloide endoluminale. Nelle cellule quiescenti, i microvilli apicali sono brevi, ma si allungano e spesso si ramificano sotto lo stimolo del TSH. Nella ghiandola possono coesistere follicoli che mostrano un grado di attività variabile.

Le cellule follicolari attive presentano una spiccata polarizzazione funzionale. La secrezione di TSH determina l'endocitosi di goccioline di colloide a livello della superficie epiteliale (si veda Fig. 21.23). L'ormone induce infatti le cellule a estendere i propri processi citoplasmatici nella colloide luminale e a sequestrare goccioline di colloide. La tireoglobulina iodata delle goccioline di colloide intracellulari è poi degradata dai lisosomi delle cellule follicolari, liberando T_3 e T_4 che si portano alla base della cellula, dove sono rilasciati. Essi lasciano la tiroide principalmente attraverso i capillari ematici e i linfatici. Livelli elevati di TSH circolante per periodi di tempo prolungati inducono ipertrofia delle cellule follicolari, progressivo riassorbimento di colloide e ipervascularizzazione stromale e ciò può comportare ingrossamento della tiroide.

Cellule C Il parenchima della tiroide contiene anche cellule C o chiare, così chiamate perché hanno un citoplasma pallido alla colorazione; tale caratteristica è più pronunciata in alcune specie rispetto alla tiroide umana. Le cellule C fanno parte del sistema di uptake e decarbossilazione dei precursori delle ammine (APUD) del sistema neuroendocrino diffuso. Producono il peptide ormonale calcitonina (tireocalcitonina), che abbassa il livello di calcio nel sangue inibendo il riassorbimento osseo e l'assorbimento di calcio dall'ultrafiltrato del tubulo renale. Le cellule C popolano il terzo medio di ciascun lobo laterale della tiroide e si trovano in genere sparse nella parte dei follicoli tiroidei, dove poggiano sulla lamina basale ma non raggiungono il lume follicolare. Talvolta queste cellule si aggregano in gruppi nello stroma interfollicolare, il che spiega perché sono definite cellule para-follicolari.

Tiroidectomia

A eccezione del variabile ingrossamento nel corso del ciclo mestruale e della gravidanza, qualsiasi tumefazione tiroidea costituisce un gozzo, che può esercitare pressione sulle strutture correlate. I sintomi sono il più delle volte conseguenza della pressione sulla trachea o sui nervi laringei ricorrenti e può esserci inoltre ostruzione al deflusso venoso. Nel corso della tiroidectomia, si deve porre attenzione nel legare le arterie

tiroidee superiore e inferiore per evitare di danneggiare i nervi adiacenti. Il nervo laringeo esterno decorre intimamente adeso all'arteria tiroidea superiore, mentre il nervo laringeo ricorrente decorre in stretto rapporto con l'arteria tiroidea inferiore. La tiroideotomia totale può essere necessaria nel trattamento dell'ipertiroidismo (tiroide iperattiva) o nel trattamento dell'ipertrofia della tiroide nello stato eutiroideo. Le ghiandole paratiroidi e i nervi laringei ricorrenti vengono preservati.

GHIANDOLE PARATIROIDI

Le ghiandole paratiroidi sono strutture piccole, di colore camoscio, ovoidali o lentiformi, localizzate in genere a livello dei margini lobari posteriori della ghiandola tiroide e della sua capsula. Misurano in genere 6 mm in lunghezza, 3-4 mm in larghezza e 1-2 mm in senso anteroposteriore; ognuna pesa circa 50 mg. In genere, ve ne sono due su ciascun lato, la parotide superiore e la parotide inferiore, ma ve ne possono essere sia di più sia solo tre; infine, possono talvolta essere presenti numerose piccole isole paratiroidi sparse nel tessuto connettivo in prossimità delle abituali sedi di localizzazione. Molto raramente una ghiandola nascosta può essere satellite di un vaso ematico in un solco sulla superficie della tiroide. Anche se normalmente durante l'organogenesi le paratiroidi inferiori migrano solo fino ai poli tiroidei inferiori, possono scendere insieme al timo nel torace o essere sessili e rimanere al di sopra del loro normale livello in prossimità della biforcazione carotidea. La connessione anastomotica tra le arterie tiroidee superiore e inferiore che avviene lungo il margine posteriore della ghiandola tiroide decorre in genere assai vicino alle paratiroidi e costituisce un utile repere per la loro identificazione.

Le ghiandole paratiroidi superiori presentano una localizzazione più costante rispetto alle inferiori e, sebbene possano talvolta essere più craniali, si riscontrano in genere a metà strada dei margini posteriori della ghiandola tiroide. Le due ghiandole inferiori presentano una localizzazione più variabile, in rapporto al loro sviluppo embriologico, e possono riscontrarsi: all'interno della guaina fasciale tiroidea, sotto le arterie tiroidee inferiori a livello dei poli lobari inferiori; fuori dalla guaina fasciale, immediatamente sopra l'arteria tiroidea inferiore; oppure all'interno della ghiandola tiroide nel suo polo inferiore. Queste

varianti anatomiche sono importanti dal punto di vista chirurgico (Fig. 21.24). Un tumore della paratiroide inferiore situato all'interno della guaina fasciale tiroidea può diffondere lungo le vene tiroidee inferiori anteriormente alla trachea nel mediastino superiore; se invece è localizzato fuori dalla guaina, è libero di diffondere in direzione posteroinferiore dietro all'esofago nel mediastino posteriore. Rispetto ai nervi laringei ricorrenti, le paratiroidi superiori sono in genere localizzate dorsalmente, mentre le paratiroidi inferiori sono ventrali.

A meno che non siano ingrossate, le ghiandole paratiroidi appaiono notevolmente appiattite nelle sezioni trasversali e non risultano visibili in condizioni normali anche con l'impiego delle moderne metodiche di imaging, inclusa la scintigrafia.

Vascolarizzazione e drenaggio linfatico

Sia le paratiroidi superiori sia le paratiroidi inferiori sono in genere vascolarizzate dalle arterie tiroidee inferiori; la paratiroide superiore può essere irrorata dall'arteria tiroidea superiore o dalle anastomosi tra le arterie tiroidee superiore e inferiore nel 10-15% dei casi. Le ghiandole drenano nel plesso venoso localizzato sulla superficie anteriore della tiroide. I vasi linfatici sono numerosi e tendono ad associarsi con quelli della tiroide e del timo.

Innervazione

L'innervazione è simpatica, i rami nervosi originano sia direttamente dai gangli cervicali medio e superiore sia da un plesso localizzato sulla fascia che riveste la faccia posteriore. L'attività delle paratiroidi è controllata dalla variazione del livello ematico di calcio; essa è inibita da un suo aumento e stimolata da una sua caduta. Si ritiene che i nervi siano vasomotori ma non secretomotori.

Struttura microscopica

Ciascuna ghiandola paratiroide possiede una sottile capsula di tessuto connettivo con setti intraghiandolari, ma non è suddivisa in lobuli distinti. Le paratiroidi sintetizzano e secernono l'ormone paratiroideo, o

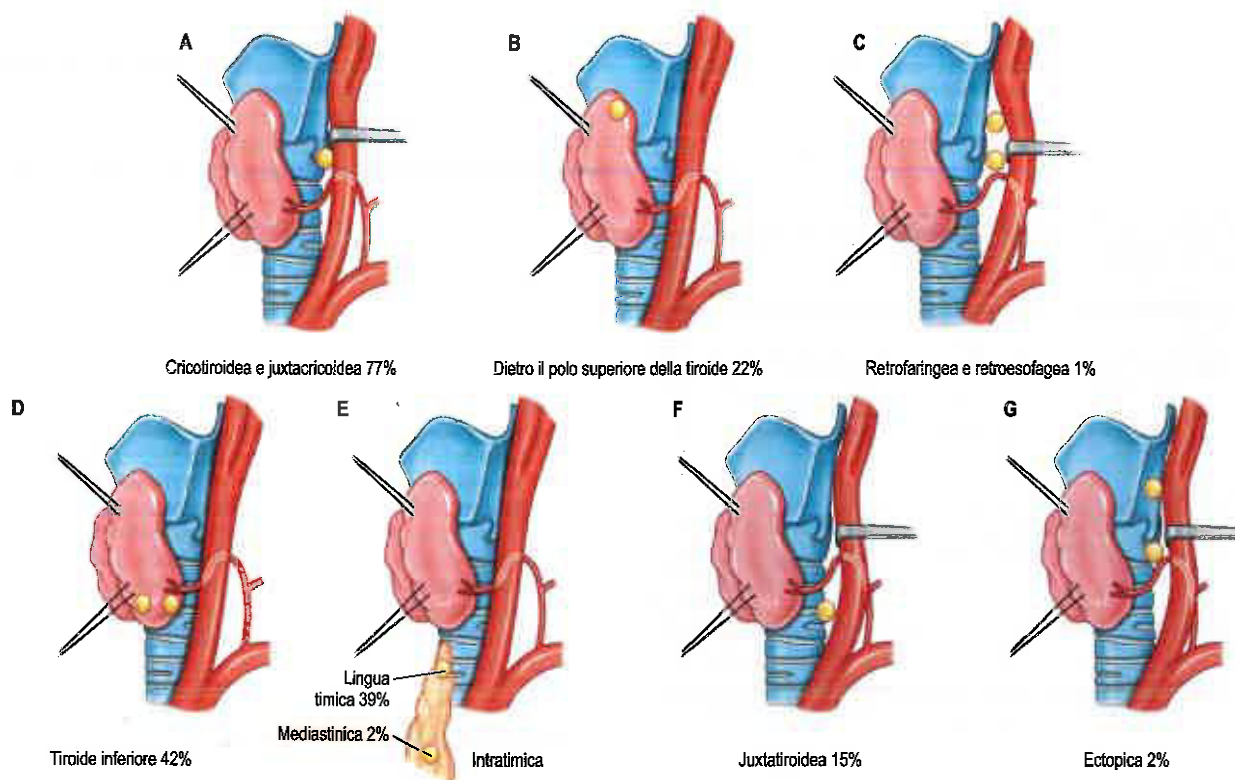


Fig. 21.24 Distribuzione delle ghiandole paratiroidi superiore (A-C) e inferiore (D-G). A. Cricotiroidea e juxtacricotiroidea. B. Dietro il polo superiore della tiroide. C. Retrofaringea e retroesofagea. D. Tiroide inferiore. E. Intratimica. F. Juxtatiroidica. G. Ectopica.

PTH, o paratormone, un polipeptide a catena singola composto da 84 residui aminoacidici, coinvolto nel controllo del livello e della distribuzione del calcio e del fosforo. Durante l'infanzia, la ghiandola è composta da ampie colonne irregolari e interconnesse di cellule principali separate da un denso plesso di capillari sinusoidali fenestrati. Dopo la pubertà, il tessuto adiposo si accumula nello stroma e costituisce tipicamente circa un terzo della massa tissutale nell'adulto, aumentando progressivamente con l'aumentare dell'età.

Le cellule principali si differenziano dal punto di vista ultrastrutturale in base al proprio livello di attività; le cellule principali attive presentano ampi complessi di Golgi con numerose vescicole e piccoli granuli circondati da membrana. I granuli di glicogeno sono più abbondanti nelle cellule inattive, che hanno poche delle caratteristiche citoplasmatiche dell'attività sintetica o secretoria, e appaiono istologicamente come cellule "chiare". In condizioni normali, nelle ghiandole paratiroidee umane, le cellule principali inattive superano le cellule attive secondo un rapporto di 3-5:1 (Fig. 21.25). A differenza della tiroide, in cui le attività delle cellule follicolari adiacenti sono coordinate, le cellule principali delle ghiandole paratiroidee vanno incontro a cicli di attività secretoria ed entrano in quiescenza individualmente, a seconda dei livelli di calcio nel siero.

Un secondo tipo cellulare, la cellula ossifila, eosinofila, compare appena prima della pubertà e aumenta di numero con l'età. Le cellule ossifile sono più ampie rispetto alle cellule principali e contengono una quantità maggiore di citoplasma, che si colora intensamente con l'eosina. I loro nuclei sono più piccoli e più scuri dopo colorazione rispetto a quelli delle cellule principali e il loro citoplasma è insolitamente ricco di mitocondri. La rilevanza funzionale delle cellule ossifile e il loro rapporto con le cellule principali non sono ancora chiari.

RADICE DEL COLLO

La radice del collo è una zona di transizione compresa tra quattro distretti anatomici distinti: il collo, il torace ed entrambi gli arti superiori (si veda Fig. 21.18). Contiene i vasi succlavi, l'arteria carotide comune, i tronchi del plesso brachiale, il tronco simpatico, i nervi frenico, vago e laringeo ricorrente, tutti bilaterali; la porzione terminale del dotto toracico, solo a sinistra; la porzione terminale del dotto linfatico destro, solo a destra; l'esofago e la trachea, sulla linea mediana. Le vene brachiocefaliche sono formate dall'unione delle vene giugulare interna e delle vene succlavie alla giunzione del collo e del torace dietro la testa della clavicola.

Per orientarsi a livello della radice del collo, il muscolo scaleno anteriore è il punto di repere anatomico; esso è ricoperto dalla fascia prevertebrale, dipendenza della fascia cervicale profonda. Anteriormente a

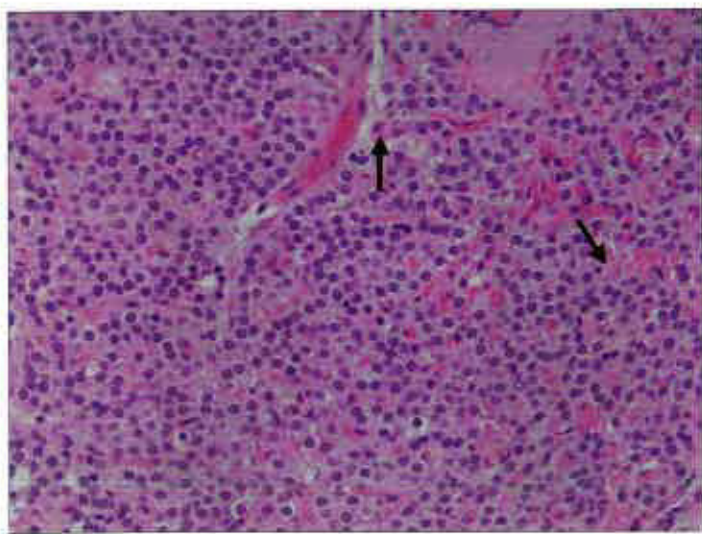


Fig. 21.25 Sezione della paratiroide che mostra grappoli e cordoni di piccole cellule principali strettamente addensate, circondate da vasi sinusoidi. Le cellule ossifile sparse (freccia) sono generalmente più grandi e più eosinofile. (Per gentile concessione di Peter Helliwell e del defunto Dr. Joseph Mathew, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK.)

esso si trovano i muscoli sternocleidomastoideo e succlavio, il tendine intermedio del muscolo omoioideo, la vena succlavia, rami dal tronco tireocervicale del primo tratto dell'arteria succlavia; arterie cervicale trasversa, soprascapolare e cervicale ascendente, e il nervo frenico. Il nervo frenico decorre sulla superficie del muscolo scaleno anteriore nella radice del collo, prima di passare tra questo e la vena succlavia per entrare nel mediastino superiore, costituisce il riferimento anatomico per identificare il muscolo nel corso di un intervento chirurgico. Posteriormente, le radici del plesso brachiale e il secondo tratto dell'arteria succlavia separano il muscolo scaleno anteriore dallo scaleno medio. Le lesioni che coinvolgono il plesso brachiale o l'arteria succlavia possono presentarsi clinicamente come una sindrome da compressione dell'arto superiore. La membrana sovrapleurica e la pleura sono in stretto rapporto con la faccia posteriore con il muscolo scaleno anteriore. Su ciascun lato, la pleura apicale cervicale e l'apice del polmone protrudono all'interno della radice del collo. Il livello a cui la pleura apicale si trova in posizione eretta – in riferimento al primo paio di coste e di cartilagini costali – varia nei diversi individui a seconda del grado di inclinazione dell'apertura superiore del torace. Posteriormente, la pleura apicale raggiunge in genere il livello del collo della prima costa; forma un tetto a cupola al di sopra di ciascun lato della cavità toracica che è rinforzato dalla membrana sovrapleurica. Il muscolo scaleno anteriore ricopre la porzione anterolaterale della cupola della pleura e la separa dalla vena succlavia. L'arteria succlavia incrocia la cupola sotto il suo apice, immediatamente sopra la vena succlavia. Il tronco costocervicale compie un arco diretto posteriormente a partire dall'arteria succlavia e incrocia la parte più alta della cupola; il suo ramo intercostale superiore discende dietro la cupola, tra il I nervo intercostale posto lateralmente e il primo ganglio simpatico toracico posto medialmente.

Medialmente al muscolo scaleno anteriore si trovano il muscolo lungo del collo e l'arteria tiroidea inferiore. I muscoli scaleno anteriore e lungo del collo sono separati da uno spazio triangolare attraversato dall'arteria e dalla vena vertebrale dirette al foro trasversario della sesta vertebra cervicale. Più anteriormente, l'arteria tiroidea inferiore, nel suo decorso verso la ghiandola tiroide, compie un arco rivolto lateromedialmente. In questo punto, la catena del simpatico cervicale e il ganglio cervicale inferiore si trovano in prossimità del versante posteromediale dell'arteria vertebrale. L'arteria toracica interna origina dalla prima porzione dell'arteria succlavia e si porta verso il basso; essa decorre posteriormente alla vena brachiocefalica e, a destra, è incrociata dal nervo frenico. Il nervo vago discende davanti al primo tratto dell'arteria succlavia; a destra il suo ramo laringeo ricorrente descrive in genere una curva che circonda il margine inferiore dell'arteria. Le porzioni terminali del dotto toracico, a sinistra, e il dotto linfatico destro, a destra, attraversano questo spazio triangolare a livello della settima vertebra cervicale, venendo così in contatto con il margine mediale del muscolo scaleno anteriore.

La guaina ascellare, un prolungamento della fascia prevertebrale che accompagna l'arteria ascellare e i tronchi del plesso brachiale, si trova lateralmente al muscolo scaleno anteriore.

Costa cervicale

Una piccola costa aggiuntiva denominata costa cervicale può svilupparsi alla radice del collo ed essere connessa alla settima vertebra cervicale. Tale costa è spesso di natura fibrosa, sebbene in qualche caso possa ossificarsi. La costa cervicale può portare a compressione dell'arteria succlavia e delle radici inferiori del plesso brachiale. In questo caso in cui ciò avvenga, gli individui affetti presenteranno dolore, parestesia e addirittura pallore dell'arto superiore interessato, condizione nota come sindrome dello stretto toracico. La concomitanza dell'assenza della dodicesima costa e della sua presenza rudimentale con la presenza di coste cervicali suggerisce lo spostamento omeotico di una parte cospicua della colonna vertebrale nei feti colpiti (Bots et al. 2011). Per approfondimenti sulle trasformazioni omeotiche delle vertebre, si veda Ten Broek et al. (2012).

ESOFAGO – PORZIONE CERVICALE

L'esofago è un condotto muscolare cilindrico lungo circa 25 cm, che unisce la faringe allo stomaco. Inizia nel collo, a livello del margine inferiore della cartilagine cricoidea e della sesta vertebra cervicale. Discende in gran parte davanti alla colonna vertebrale per portarsi nel media-

stino superiore. Generalmente verticale e mediano, l'esofago si inclina a sinistra fino alla radice del collo; esso si flette anche su un piano antero-posteriore per seguire la curva cervicale della colonna vertebrale.

Rapporti Anteriormente all'esofago si trova la trachea, che è adesa a esso per mezzo di tessuto connettivo lasso. La colonna vertebrale, il muscolo lungo del collo e il foglietto prevertebrale della fascia cervicale profonda sono posteriori, mentre l'arteria carotide comune e la porzione posteriore della tiroide si trovano lateralmente su ciascun lato. Nella porzione inferiore del collo, nel punto in cui l'esofago devia verso sinistra, si avvicina alla guaina carotidea sinistra e alla ghiandola tiroide più di quanto accada a destra. Il dotto toracico risale per una breve tratto lungo il suo lato sinistro. I nervi laringei ricorrenti risalgono su ciascun lato all'interno o in prossimità di un solco che si viene a formare tra la trachea e l'esofago.

Vascolarizzazione e drenaggio linfatico La porzione cervicale dell'esofago è vascolarizzata principalmente da rami esofagei provenienti dalle arterie tiroidee inferiori. Le vene esofagee drenano nelle vene brachiocefaliche, mentre i vasi linfatici si portano ai linfonodi retrofaringei, paratracheali o cervicali profondi.

Innervazione La porzione cervicale dell'esofago è innervata dai nervi laringei ricorrenti e dal plesso simpatico che raggiunge l'organo circondando l'arteria tiroidea inferiore e i suoi rami.

TRACHEA – PORZIONE CERVICALE

La trachea è un condotto cilindrico lungo 10-11 cm, formato da cartilagine e da una membrana fibromuscolare. Origina dalla laringe e si estende dal livello della sesta vertebra cervicale al margine superiore della quinta vertebra toracica (si vedano Figg. 21.14 e 21.22). Si trova approssimativamente sul piano sagittale ma il suo punto di biforcazione è in genere leggermente più a destra. La trachea è flessibile e può modificare rapidamente la propria lunghezza. Posteriormente è appiattita cosicché, in sezione trasversale, seppure con alcune differenze individuali, assume la forma di una D. Il suo diametro trasverso esterno è di 2 cm nei maschi adulti e di 1,5 cm nelle femmine adulte. Il diametro trasverso interno negli adulti viventi è circa di 1,2 cm. Nei bambini la trachea è più piccola, posta più profondamente e più mobile. Nel primo anno di vita, il diametro tracheale non supera i 3 mm e durante la tarda infanzia la sua misura espressa in millimetri è quasi equivalente all'età espressa in anni.

Rapporti I rapporti della trachea con le altre strutture cervicali sono importanti da un punto di vista clinico: la tracheostomia non è una procedura chirurgica rara (si veda oltre). Anteriormente la porzione cervicale della trachea è ricoperta da cute e dalle fasce cervicali superficiale e profonda. È incrociata dall'arco giugulare e a essa si sovrappongono i muscoli sternojoideo e sternotiroidoideo. Le cartilagini tracheali dalla seconda alla quarta sono in rapporto con l'istmo della tiroide sopra il quale un'arteria anastomotica connette alle arterie tiroidee superiori di entrambe i lati. Dietro e davanti all'organo si trovano la fascia pretracheale, le vene tiroidee inferiori, i residui del timo e, quando presente, l'arteria tiroidea ima. Nei bambini, l'arteria brachiocefalica decorre obliquamente davanti alla trachea a livello o poco sopra il margine superiore del manubrio. La vena brachiocefalica sinistra può anche originare leggermente sopra questo livello. L'esofago decorre posteriormente alla trachea e la separa dalla colonna vertebrale. I due lobi della tiroide, che discendono fino a livello della quinta o sesta cartilagine tracheale, e le arterie carotide comune e tiroidee inferiori, si trovano tutte lateralmente alla trachea. I nervi laringei ricorrenti risalgono su ciascun lato, all'interno o accanto ai solchi posti che si formano lateralmente, tra la trachea e l'esofago.

Vascolarizzazione e drenaggio linfatico La porzione cervicale della trachea è vascolarizzata principalmente da rami delle arterie tiroidee inferiori. Le vene tracheali drenano nelle vene brachiocefaliche

attraverso il plesso tiroideo inferiore, mentre i vasi linfatici drenano nei linfonodi pretracheali e paratracheali.

Innervazione La trachea è innervata dai rami provenienti dai nervi vaghi e laringei ricorrenti e dai tronchi del simpatico.

Tracheostomia È possibile avere accesso diretto alla trachea attraverso il collo con la cricotiroidotomia o la tracheostomia. Vi sono numerose indicazioni per l'esecuzione di una tracheostomia elettiva, tra cui la necessità di un'intubazione prolungata e di una toilette polmonare, e di gestire un'ostruzione acuta delle vie aeree per una patologia o un trauma sopraglottici o glottici (ad es. nelle fratture mediofaciali, mandibolari o laringee).

Per descrizioni dettagliate delle procedure operative, si rimanda ai testi specialistici di chirurgia. In questa sede vale tuttavia la pena sottolineare quanto sia importante comprendere gli aspetti più rilevanti dell'anatomia regionale. Nel creare una via aerea chirurgica, è possibile evitare rischi potenziali effettuando la dissezione lungo la linea mediana. Lungo la linea mediana, l'istmo della tiroide, che si trova davanti al secondo e al terzo anello tracheale, deve essere sezionato. Un'accurata emostasi minimizza il rischio di un catastrofico sanguinamento postoperatorio. Una biforcazione alta del tronco brachiocefalico o la presenza di vene giugulari anteriori aberranti, che in genere decorrono lungo la linea mediana e il margine anteriore del muscolo sternocleidomastoideo, costituiscono complicanze anatomiche aggiuntive (Ger ed Evans 1993, Jarvis 1966, Racic et al. 2005).

La cricotiroidotomia mette a rischio l'arteria cricotiroidea, che è un ramo dell'arteria tiroidea superiore, localizzato in genere in prossimità della linea mediana e che raggiunge il legamento cricotiroideo mediano vicino alla cartilagine tiroidea.

Bibliografia

- Bogduk N, Windsor M, Inglis A 1988 The innervation of the cervical intervertebral discs. *Spine* 13:2-8.
A description of the cervical sinuvertebral nerves, which have an upward course in the vertebral canal, supplying the lateral aspects of the disc at their level of entry and the disc above.
- Brown H 2002 Anatomy of the spinal accessory nerve plexus: relevance to head and neck cancer and atherosclerosis. *Exp Biol Med* 227:570-8.
Data that explain why some patients acquire a severe functional impairment after surgery despite preservation of the accessory nerve. This provides the rationale for conservative neck dissection.
- Crile G 1906 Excision of cancer of the head and neck with special reference to the plan of dissection based on one hundred and thirty two operations. *J Am Med Assoc* 47:1780-6.
A seminal paper that considers the surgical anatomy of radical neck dissection.
- Guidera, AK, Dawes PJD, Stringer MD 2012 Cervical fascia: a terminological pain in the neck. *ANZ Surg* 82:786-91.
A review that provides a critical appraisal of the terms used to describe the cervical fascia in order to achieve consensus and uniformity.
- Mohebbati A, Shaha AR 2012 Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clin Anat* 25:19-31.
A review of the pertinent anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and the critical structures that lie in their proximity.
- Moreau S, de Rugy MG, Babin E et al 1998 The recurrent laryngeal nerve: related vascular anatomy. *Laryngoscope* 108:1351-5.
An exploration of the considerable variability in the perineural vasculature of the recurrent laryngeal nerve, which lies in close proximity to and is usually supplied by the posterior branch of the inferior thyroid artery.
- Smoker WRK, Harnsberger HR 1991 Differential diagnosis of head and neck lesions based on their space of origin. 2. The infrahyoid portion of the neck. *Am J Roentgenol* 157:155-9.
A pictorial essay that describes the fascia and fascial spaces of the infrahyoid portion of the neck. The contents of each space, the common abnormalities affecting the space, and the characteristic displacements produced by disease in each space are reviewed.

CUTE

In questo capitolo sono descritti il cuoio capelluto e i tessuti buccolabiali. La struttura delle palpebre è descritta a pagina 688.

CUOIO CAPELLUTO

Il cuoio capelluto si estende in avanti dal vertice alla fronte e sino alla linea nucale superiore posteriormente. Lateralmente si proietta in basso verso l'arcata zigomatica e il meato acustico esterno. È composto da cinque strati: cute, tessuto sottocutaneo, muscolo occipitofrontale o epicranio con la sua aponeurosi, tessuto areolare lasso subaponeurotico e peristio del cranio (pericranio).

La cute del cuoio capelluto è ricoperta da capelli; poiché è ricca di ghiandole sebacee, è la più comune sede di insorgenza delle cisti sebacee. Il denso tessuto connettivo sottocutaneo possiede la più ricca vascolarizzazione tra tutti i distretti cutanei nel corpo umano. I ventri muscolari posteriore e anteriore del muscolo occipitofrontale sono connessi da una robusta aponeurosi di natura fibrosa, l'aponeurosi epicranica; questo strato, di conseguenza, viene spesso indicato come fascia aponeurotica o galea aponeurotica. I tre strati più superficiali del cuoio capelluto sono fortemente adesi e possono facilmente scorrere sopra il sottostante tessuto connettivo lasso. È possibile sollevare un lembo di cuoio capelluto lungo il piano di clivaggio compreso tra la galea e il pericranio senza compromettere né la vascolarizzazione né l'innervazione del cuoio capelluto, poiché tutte queste strutture si trovano nello strato sottocutaneo, o fascia superficiale. I lembi di cuoio capelluto con clivaggio subgaleale, a base anteriore, detti bicoronali, forniscono una via di accesso eccellente allo scheletro craniofaciale per la correzione di deformità congenite come le craniosinostosi, per il trattamento delle fratture craniofaciali che coinvolgono l'osso frontale, il complesso nasoetmoidale, l'orbita o l'arcata zigomatica, nonché per la chirurgia della base cranica o per le craniotomie. I lembi pericranici possono essere impiegati per separare il pavimento del seno frontale dalla cavità nasale nel trattamento delle fratture della parete posteriore del seno frontale, per la cranializzazione del seno frontale. L'avulsione traumatica del cuoio capelluto può avere luogo se i capelli restano intrappolati in macchinari in movimento o se, durante un incidente stradale o nei traumi da caduta, viene applicata una forza di taglio nel piano subgaleale.

La vascolarizzazione arteriosa è molto ricca e sono presenti anastomosi libere tra i rami dei vasi occipitali e temporali superficiali. Le lacerazioni del cuoio capelluto sanguinano profusamente, poiché le fibre elastiche della galea aponeurotica impediscono l'iniziale retrazione dei vasi. La loro riparazione richiede una tecnica di sutura a doppio strato per avvicinare la galea aponeurotica agli strati cutanei. Il pericranio, se coinvolto, non può in genere essere suturato perché si ritrae.

SOPRACCIGLIA

Le sopracciglia sono due eminenze arcuate della cute che circondano le orbite. Al loro interno, i numerosi e spessi peli sono disposti con un decorso obliquo. Fibre del muscolo orbicolare dell'occhio, del muscolo corrugatore e della parte frontale del muscolo occipitofrontale si inseriscono nel derma delle sopracciglia.

TESSUTO BUCCOLABIALE

Guance

Le guance si continuano in avanti con le labbra. Esternamente la loro giunzione è indicata dal solco nasolabiale e, più di lato, dalla piega nasolabiale, che scende dal lato del naso all'angolo della bocca. La guancia è ri-

coperta da cute sulla sua superficie esterna e da mucosa sulla sua superficie interna. Ciascuna guancia contiene il muscolo buccinatore e una quantità variabile, ma in genere considerevole, di tessuto adiposo, che risulta spesso incapsulata a formare una massa biconcava, il cosiddetto cuscinetto adiposo buccale, o bolla di Bichat, particolarmente evidente nel bambino. Le pareti della guancia contengono anche tessuto connettivo fibroso, vasi, nervi e numerose piccole ghiandole salivari mucose. Il cuscinetto adiposo buccale può essere usato, dopo interventi chirurgici, per ricostruire piccoli difetti intraorali del palato e delle regioni buccale e retromolare.

Labbra

Le labbra sono due pieghe carnee che circondano l'orifizio orale. Il centro di ciascun labbro contiene uno spesso fascio fibroso, formato dai fasci paralleli di muscolo scheletrico provenienti dai muscoli orbicolare della bocca, incisivo superiore e inferiore, e trattori diretti delle labbra, e dalle loro inserzioni sulla cute, sulla mucosa o sulle altre fibre muscolari. La superficie libera esterna di ciascun labbro è ricoperta da uno strato sottile di epidermide cheratinizzata ed è in continuità con la mucosa a livello del vermiglio del labbro. Il derma è ben vascolarizzato e contiene numerosi follicoli piliferi, molti dei quali sono più ampi nel maschio, ghiandole sebacee dette macchie di Fordyce e ghiandole sudoripare. Il tessuto adiposo sottocutaneo è scarso. Le superfici mucose interne sono rivestite da uno spesso epitelio pavimentoso composto non cheratinizzato. La sottomucosa è ben vascolarizzata e contiene numerose piccole ghiandole salivari minori che possono essere prelevate per una valutazione istologica nei pazienti con sospetto di sindrome di Sjögren.

Il vermiglio, localizzato tra la cute e la mucosa, è ricoperto da un epitelio specializzato pavimentoso composto; esso è sottile al confine con la cute, aumenta lentamente di spessore nell'avvicinarsi alla mucosa, per poi ispessirsi bruscamente quando raggiunge la vera mucosa. L'epitelio è ricoperto da squame morte trasparenti, la sua superficie profonda è assai convoluta, interdigitandosi abbondantemente con le lunghe papille dermiche. Queste ultime convogliano un ricco plesso capillare che è responsabile del suo colore rosso scuro.

Tali superfici sono prive di peli, sono rivestite da un derma privo di ghiandole sebacee, sudoripare o mucose, e sono umettate dalla saliva che proviene dall'apice della lingua. La fitta innervazione delle labbra spiega la loro ipersensibilità al tatto anche leggero, fenomeno che si può attribuire principalmente all'elevata densità dei corpuscoli di Meissner (si veda Fig 3.26) nelle papille dermiche.

Le dimensioni e la curvatura del vermiglio esposto sono soggette a considerevoli variazioni interindividuali, legate al sesso e alla razza. Il raggiungimento delle dimensioni adulte è più veloce nel labbro superiore rispetto a quello inferiore; l'altezza cutanea del labbro superiore raggiunge normalmente la sua dimensione adulta all'età di 3 anni nelle femmine e di 6 anni nei maschi (Farkas et al. 1992). Nei bambini tutte le dimensioni del labbro (distanze, aree, volumi) sono superiori nei maschi rispetto alle femmine (Ferrario et al. 2000). La lunghezza del labbro superiore è significativamente inferiore nelle femmine rispetto ai maschi e segue il modello di crescita delle vie aeree superiori. La crescita raggiunge il plateau a un'età compresa tra i 6 e i 9 anni, aumenta ancora una volta dai 9 ai 16 anni e raggiunge nuovamente un plateau tra i 16 e i 18 anni (Gonçalves et al. 2011).

La linea di contatto tra le labbra, la rima orale, si trova proprio sopra la superficie incisiva dei denti mascellari anteriori. Su ciascuno dei due lati, una commessura labiale forma l'angolo della bocca, in genere a livello del primo dente premolare. L'epitelio del labbro e i tessuti interni si allargano radialmente sopra i margini della commessura per continuarsi con quelli della guancia. Con l'avanzare dell'età appare agli angoli della bocca il solco buccolabiale o labiomarginale. Su ciascun lato, il labbro superiore è separato lateralmente dalla guancia dal solco nasolabiale e sopra l'ala nasale è in continuità con il solco circolare. Il labbro inferiore è separato dal mento dal solco mentolabiale.

Esternamente, la regione centrale del labbro superiore presenta un solco verticale poco profondo, il filtro, delimitato superiormente dalla sua inserzione alla columella del naso; esso termina inferiormente in un piccolo tubercolo delimitato da creste laterali. Il labbro inferiore presenta una lieve depressione sulla linea mediana che corrisponde al tubercolo. La giunzione tra la cute esterna, ricoperta di peli, e il vermiglio glabro del labbro superiore assume invariabilmente la forma di un arco di Cupido a doppia curva. Dal centro sale rapidamente su ciascun lato verso un apice che corrisponde all'estremità inferiore di ciascuna cresta del filtro, e poi si inclina leggermente verso il basso in direzione dell'angolo della bocca. La linea di contatto tra le superfici labiali vermiglie è caratteristicamente pressoché orizzontale. L'arco di Cupido è interrotto nelle anomalie associate a schisi del palato.

Nel labbro superiore, una stretta banda di tessuto liscio collega la porzione sottonasale dell'osso mascellare a una linea poco sopra il punto di riflessione tra la mucosa labiale e la mucosa gengivale. La riflessione corrispondente nel labbro inferiore coincide approssimativamente con il solco mentolabiale; a questo livello il labbro si continua con i tessuti del mento. Le labbra superiore e inferiore differiscono nel profilo trasversale, in quanto nessuna delle due è una semplice piega di spessore uniforme. Il labbro superiore presenta un profilo asimmetrico a bulbo: la cute e il vermiglio presentano una leggera convessità verso l'esterno, mentre il vicino labbro di colore rosso e la mucosa presentano una marcata convessità interna, creando una cresta o un margine mucoso che può ripiegarsi intorno ai margini incisivi dei denti. Il labbro inferiore si trova su un piano posteriore rispetto al labbro superiore. Nella posizione di contatto tra le labbra a riposo, la superficie esterna del labbro inferiore è concava, mentre la superficie mucosa interna è poco o per niente rilevata. Il profilo delle labbra può essere modificato per effetto dell'attività muscolare.

LINEE DI TENSIONE NELLA CUTE A RIPOSO E LEMBI CUTANEI SUL VOLTO

La direzione in cui la tensione della cute del volto raggiunge i valori massimi varia da regione a regione. Le linee di tensione che seguono i solchi che si formano quando la cute è rilassata sono indicate con il termine di "linee di tensione nella cute a riposo" (Borges e Alexander 1962). Nel volto del vivente queste linee coincidono spesso, ma non sempre, con le rughe (Fig. 22.1) e possono quindi costituire una guida nella pianificazione di incisioni selettive.

Quando lesioni sul volto come cicatrici, formazioni pigmentate e neoplasie della cute vengono escisse, le dimensioni di queste lesioni richiedono spesso un'escissione di forma ellittica, cosicché il difetto risultante può essere chiuso come una linea retta. Se la cicatrice che ne deriva deve essere esteticamente accettabile, è importante che l'asse

maggiore dell'ellissi sia parallelo alle naturali linee di tensione nella cute a riposo, in modo da fare apparire la cicatrice chirurgica come una naturale ruga della cute. Se la linea di escissione è orientata in senso diverso rispetto alle linee di tensione della cute, la cicatrice sarà più cospicua e tenderà a distendersi in senso trasversale come conseguenza della normale mimica facciale.

Quando vengono escisse lesioni di dimensioni maggiori, può rendersi necessario portare in avanti o ruotare i tessuti molli adiacenti per colmare il difetto. La possibilità di preparare questi lembi cutanei, sia secondo un pattern casuale sia secondo un pattern assiale, dipende completamente dall'apporto sanguigno locoregionale. Per l'abbondanza del plesso vascolare sottocutaneo nel volto, i lembi dal pattern casuale possono essere preparati con un rapporto lunghezza/larghezza maggiore rispetto a ogni altra parte del corpo.

Di seguito sono indicati esempi di lembi di tipo assiale che possono essere usati per ricostruire difetti del volto e del cuoio capelluto. Le arterie sopratrocleare e sopraorbitaria irrorano i lembi della fronte utili per la ricostruzione nasale; è presente in genere una lassità cutanea sufficiente a consentire la chiusura diretta della maggior parte del sito donatore. Il ramo frontale dell'arteria temporale superficiale si anastomizza sulla linea mediana con la sua omologa controlaterale e, di conseguenza, l'intera cute della fronte può essere sollevata in uno stretto peduncolo basandosi su una sola delle arterie temporali superficiali. Questi lembi possono essere impiegati per riparare molti difetti del volto e anche difetti della cavità orale, ma il difetto del sito donatore non può essere chiuso direttamente e deve essere ricoperto da un trapianto cutaneo. Il ramo parietale dell'arteria temporale superficiale e l'arteria occipitale possono sostenere lembi nelle regioni ricoperte dai capelli provenienti dal cuoio capelluto, utili per la ricostruzione dei difetti che coinvolgono il cuoio capelluto stesso. Il lembo nasolabiale utilizza la cute lassa che si trova appena lateralmente al solco nasolabiale. Tale lembo non è irrorato da una specifica arteria assiale, ma riceve il proprio apporto sanguigno da piccoli rami provenienti dalla sottostante arteria faciale. Tali rami decorrono perpendicolarmente alla superficie cutanea. I lembi nasolabiali possono essere localizzati superiormente o inferiormente.

TESSUTI MOLLI

STRATI FASCIALI

Fascia del cuoio capelluto

La fascia superficiale del cuoio capelluto, di consistenza dura, densa e a composizione fibroadiposa, aderisce intimamente sia alla cute sia al sottostante muscolo epicranico e alla sua aponeurosi. Poste-

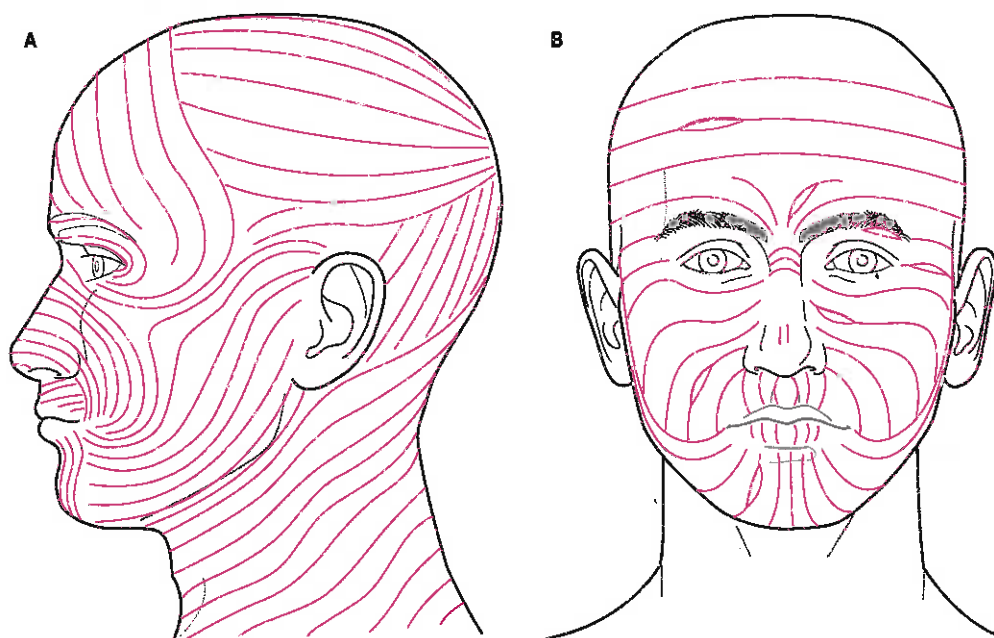


Fig. 22.1 Distribuzione delle linee di tensione della cute rilassata (linee di Kraissl). A. Veduta laterale. B. Veduta anteriore.

riormente è in continuità con la fascia superficiale della nuca e, di lato, si porta nella regione temporale, dove presenta una struttura più lassa.

Strati fasciali e piani tissutali nel volto

La dissezione macroscopica e gli studi istologici complementari consentono di riconoscere nel volto quattro distinti piani tissutali, superficialmente al piano del nervo faciale e dei suoi rami. Partendo da quello superficiale sino ad arrivare a quello collocato in profondità, questi strati sono rappresentati dalla cute, da uno strato sottocutaneo di tessuto fibroadiposo, dal sistema muscolo-aponeurotico superficiale (SMAS) e dalla fascia parotideomasseterina.

Tessuto fibroadiposo sottocutaneo

Questo strato omogeneo si estende su tutto il volto, con una variazione della componente adiposa a seconda delle regioni faciali e dell'età. Anteriormente, incrocia il solco nasolabiale sul labbro, mentre superiormente incrocia l'arcata zigomatica. In entrambe le sedi tale strato presenta una composizione più fasciale che adiposa. Il grasso contenuto nel tessuto sottocutaneo della guancia costituisce gran parte del volume della guancia stessa; parte del tessuto adiposo sottocutaneo forma il cuscinetto adiposo malare, un aggregato di tessuto adiposo più o meno definito posto inferolateralmente rispetto al margine orbitario.

Sistema muscolo-aponeurotico superficiale (SMAS)

Il sistema muscolo-aponeurotico superficiale è descritto come un singolo piano tissutale nel volto. In alcune aree è composto da fibre muscolari, altrove da tessuto fibroso o fibroaponeurotico; non si inserisce direttamente sul piano osseo. Se osservato inferiormente, a livello del margine inferiore della mandibola è in continuità con il muscolo platysma del collo. La microdissezione ha rivelato che il sistema muscolo-aponeurotico superficiale diviene non definibile sulla superficie laterale della faccia circa 1 cm sotto al livello dell'arcata zigomatica. Anteromedialmente, tale strato diviene continuo con alcuni dei muscoli mimici, tra cui il muscolo grande zigomatico, il muscolo frontale e le fibre periorbitarie del muscolo orbicolare dell'occhio (Yousif e Mendelson 1995).

Nella maggior parte delle regioni della faccia, sotto il sistema muscolo-aponeurotico superficiale, può essere identificato un piano anatomico distinto, che è in continuità con il piano compreso tra il muscolo platysma e il sottostante foglietto di rivestimento della fascia cervicale profonda del collo. Nel punto in cui ricopre la parotide, il sistema muscolo-aponeurotico superficiale è strettamente connesso al foglietto superficiale della fascia parotide, il che comporta che sia difficile, se non impossibile, definire un preciso piano sottostante al sistema muscolo-aponeurotico superficiale nell'ambito della regione parotide.

Fascia parotideomasseterina

Si tratta di uno strato fasciale sottile, traslucido e resistente che ricopre il dotto parotideo e il ramo buccale del nervo faciale, e che interconnette i rami derivanti dal nervo mandibolare, poiché tali strutture si trovano tutte sulla superficie del muscolo massetere. Più anteriormente, la fascia parotideomasseterina passa sopra la bolla di Bichat e si colloca in superficie rispetto al muscolo buccinatore. Dopo avere incrociato la superficie del cuscinetto adiposo buccale, la fascia si unisce all'epimisio sulla superficie del muscolo buccinatore. Inferiormente si continua con il foglietto di rivestimento della fascia cervicale profonda sotto il margine inferiore della mandibola.

Fascia o capsula parotide

La parotide è circondata da una capsula fibrosa che prende il nome di fascia o capsula parotide. Tradizionalmente è stata descritta come una continuazione verso l'alto del foglietto superficiale della fascia cervicale profonda del collo, che si suddivide per racchiudere la ghiandola tra due foglietti, uno profondo e l'altro superficiale. Il foglietto superficiale, superiormente, si inserisce sul processo zigomatico dell'osso temporale, sulla porzione cartilaginea del meato acustico esterno e sul processo mastoideo. Il foglietto profondo si inserisce sulla mandibola, sulla lamina timpanica e sui processi stiloideo e mastoideo dell'osso temporale. Secondo l'opinione prevalente, il foglietto profondo della parotide deriva dalla fascia cervicale profonda. Il foglietto superficiale della

capsula parotide appare invece continuo con la fascia associata al muscolo platysma e può essere considerato una componente del sistema muscolo-aponeurotico superficiale (Mitz e Peyronie 1976, Wassef 1987, Gosain et al. 1993). Esso presenta uno spessore variabile; anteriormente è una lamina fibrosa spessa, posteriormente è una sottile membrana traslucida. Può essere individuato in avanti come un singolo strato che decorre sopra la fascia masseterina, che deriva essa stessa dalla fascia cervicale profonda, ed è separato da essa da uno strato cellulare che contiene rami del nervo faciale e del dotto parotideo. Dal punto di vista istologico, la fascia parotide è atipica, in quanto contiene fibre muscolari parallele a quelle del muscolo platysma, soprattutto nella porzione inferiore della capsula parotide. Sebbene all'esame istologico nello strato sottocutaneo sia possibile apprezzare sottili setti fibrosi, macroscopicamente è difficile apprezzare un foglietto distinto della fascia superficiale.

La fascia profonda che ricopre i muscoli che formano il letto della parotide, cioè i muscoli digastrico e stiloideo, contiene i legamenti stilomandibolare e mandibolostiloideo. Il legamento stilomandibolare decorre dal processo stiloideo all'angolo della mandibola. Il più ampio legamento mandibolostiloideo, nel suo tratto angolare, decorre tra l'angolo della mandibola e il legamento stiloideo per una distanza variabile, raggiungendo in genere l'osso joide. Esso è spesso posteriormente e si assottiglia a mano a mano che si procede in avanti verso la regione dell'angolo della mandibola. È oggetto di discussione se il legamento mandibolostiloideo sia parte della fascia cervicale profonda (Ziarah e Atkinson 1981) o se si trovi profondamente a essa (Shimada e Gasser 1988). I legamenti stilomandibolare e mandibolostiloideo separano la regione parotide dalla porzione superficiale della ghiandola sottomandibolare, costituendo così punti di repere di interesse chirurgico.

Fasce temporoparietale e temporale

Sopra il livello dell'arcata zigomatica, sulla superficie laterale della testa, la fascia temporoparietale, detta anche fascia temporale superficiale, costituisce uno strato fasciale che viene a trovarsi sullo stesso piano del sistema muscolo-aponeurotico superficiale, pur non essendo in continuità con esso. Essa è ben separata dalla fascia temporale o fascia temporale profonda, rispetto alla quale si trova superficialmente. Più in alto si unisce alla galea aponeurotica. Il piano compreso tra la fascia temporoparietale e la sottostante fascia temporale profonda contiene tessuto areolare lasso e piccole quantità di tessuto adiposo. Questo piano tissutale, il cuscinetto adiposo temporoparietale, si continua in alto con il piano subgaleale di tessuto areolare lasso a livello del cuoio capelluto. Procedendo verso l'alto nella fascia temporoparietale, o appena profondamente rispetto a essa, si trovano i vasi temporali superficiali, il nervo auricolotemporale e i relativi rami, nonché i rami temporali del nervo faciale. Quando si solleva un lembo bicornale, l'identificazione del cuscinetto adiposo temporoparietale aiuta a separare questi due strati fasciali; la successiva dissezione in un piano localizzato profondamente rispetto alla fascia temporoparietale protegge la ramificazione temporale del nervo faciale. La fascia temporale è una densa fascia aponeurotica situata profondamente al cuscinetto adiposo temporoparietale che ricopre il muscolo temporale; la superficie profonda della fascia fornisce inserzione alle fibre superficiali del muscolo temporale. In alto, è costituita da un singolo foglietto che si inserisce per tutta la lunghezza della linea temporale superiore e si fonde al perostio. In basso, approssimativamente a livello del margine orbitario superiore, si divide nelle lamine superficiale e profonda che si portano verso il basso per inserirsi, rispettivamente, ai margini laterale e mediale della superficie superiore dell'arcata zigomatica. Queste inserzioni fasciali trovano applicazione clinica nella riduzione delle fratture del complesso zigomatico con l'approccio di Gillies: attraverso un'incisione nel cuoio capelluto, passando profondamente alla lamina profonda della fascia temporale, viene inserito uno strumento, che viene impiegato per riesandere le complesse fratture zigomatiche da schiacciamento. Il grasso compreso tra questi due foglietti è denominato cuscinetto adiposo temporale superficiale; esso contiene la suddivisione zigomatico-orbitaria dell'arteria temporale superficiale e un nervo cutaneo, il ramo zigomaticotemporale del nervo mascellare. La fascia temporale è ricoperta dai muscoli auricolari anteriore e superiore, dall'aponeurosi epicranica e da parte del muscolo orbicolare dell'occhio, mentre i vasi temporali superficiali e il nervo auricolotemporale risalgono lungo la sua superficie.

Fascia buccofaringea

Il muscolo buccinatore è ricoperto da un sottile strato fasciale, la fascia buccofaringea, che ricopre anche il muscolo costrittore superiore della faringe.

Legamenti che assicurano il mantenimento del volto

Questi legamenti sono bande fasciali localizzate in sedi specifiche che servono ad ancorare la cute alle superfici ossee sottostanti. Il generale processo di rilassamento cutaneo che si verifica con l'invecchiamento rende la cute del volto soggetta all'azione della forza di gravità. Tuttavia, nelle sedi in cui sono presenti i legamenti che assicurano il mantenimento del volto, l'effetto della forza di gravità è limitato. Quando si effettuano interventi di lifting, questi legamenti devono essere chirurgicamente sezionati al fine di facilitare il riassetto della cute del volto. Esempi di legamenti che assicurano il mantenimento del volto sono il legamento zigomatico, anche conosciuto come benderella di McGregor, e il legamento mandibolare.

Spazi fasciali

Due spazi tissutali nel volto possono essere interessati da infezioni odontogene. Essi sono lo spazio tissutale buccale, che si trova tra la cute e la superficie del muscolo buccinatore, e lo spazio tissutale infra-orbitario, che si trova tra le inserzioni ossee dei muscoli elevatore del labbro superiore ed elevatore dell'angolo della bocca.

OSSA DELLA FACCIA E DELLA VOLTA CRANICA

Lo scheletro facciale, o splanocranio, è la parte anteriore del cranio e comprende la mandibola. Le ossa dei complessi nasoetmoidale e zigomaticomascellare sono descritte in questa sede. La mandibola è descritta nel Capitolo 24.

OSSO PARIETALE

Le due ossa parietali formano la maggior parte della volta e delle superfici laterali del cranio. Ognuna di esse ha forma irregolarmente quadrangolare e presenta due superfici, quattro margini e quattro angoli (Fig. 22.2).

La superficie esterna è convessa e liscia con al centro una tuberosità, o bozza parietale. Le linee temporali superiore e inferiore, entrambe curve, la attraversano formando archi a convessità posterosuperiore. La fascia temporale si inserisce sulla linea o sull'arco superiore, mentre il muscolo temporale si inserisce sulla linea o sull'arco inferiore. L'aponeurosi epicranica è posta sopra queste linee, mentre parte della fossa temporale si trova sotto a esse. Posteriormente, vicino al margine sagittale o superiore, si trova un foro incostante, il foro parietale, che dà passaggio a una vena proveniente dal seno sagittale superiore e, talvolta, a un ramo dell'arteria occipitale.

La superficie interna è concava e segnata dalle impronte delle circonvoluzioni cerebrali e dai solchi in cui decorrono i vasi meningei medi. Questi ultimi risalgono, dirigendosi indietro, dall'angolo sfenoidale, anteroinferiore, e dalla metà posteriore o più del suo margine inferiore. Lungo il margine sagittale si riscontra un solco per il seno sagittale superiore, completato dal solco dell'osso parietale controlaterale. La falce cerebrale si inserisce ai margini del solco. Ai lati del solco per il seno sagittale si trovano delle fossette granulari, più pronunciate nei soggetti anziani, che accolgono le granulazioni aracnoidee.

Il margine sagittale dentellato, più lungo e più spesso, si articola con l'osso parietale controlaterale a livello della sutura sagittale. Il margine squamoso inferiore ha una parte anteriore breve, sottile e tronca, smussata esternamente e sovrastata dalla grande ala dell'osso sfenoide. La parte media del margine inferiore è arcuata, smussata sulla superficie esterna e sovrastata dalla parte squamosa dell'osso temporale. La parte posteriore del margine inferiore è breve, grossa e dentellata, e si articola con la porzione mastoidea dell'osso temporale.

Il margine frontale o anteriore è profondamente dentellato, smussato in alto sulla superficie esterna e in basso su quella interna; si articola con l'osso frontale per formare metà della sutura coronale. Il margine occipitale o posteriore, profondamente dentellato, si articola con l'osso occipitale, formando una metà della sutura lambdoidea.

L'angolo frontale anterosuperiore è quasi di 90° e si trova a livello del Bregma, nel punto di incontro della sutura sagittale con quella coronale; corrisponde alla sede della fontanella anteriore nel cranio del neonato. L'angolo sfenoidale anteroinferiore si trova tra l'osso frontale e la grande ala dell'osso sfenoide. La sua superficie interna è percorsa da un profondo solco o canale che dà passaggio ai rami frontali dei vasi meningei medi. Le ossa frontale, parietale, sfenoide e temporale convergono a livello dello pterion, che corrisponde, nel cranio embriofetale, alla sede della fontanella sfenoidale. L'osso frontale talvolta incontra la parte squamosa dell'osso temporale, nel qual caso l'osso parietale non riesce a raggiungere la grande ala dell'osso sfenoide. L'angolo occipitale, posterosuperiore, arrotondato, si trova a livello del lambda, il punto di incontro delle suture sagittale e lambdoidea, che corrisponde alla sede della fontanella posteriore nel cranio del neonato. L'angolo mastoideo, posteroinferiore, è smusso e si articola con l'osso occipitale e con la porzione mastoidea delle ossa temporali a livello dell'asterion. Internamente ospita un solco ampio e superficiale per la convergenza del seno trasverso nel seno sigmoidale.

Ossificazione

Ciascun osso parietale ossifica a partire da due centri che compaiono nel denso mesenchima localizzato accanto alla tuberosità, uno al di sopra dell'altro, alla 7ª settimana di vita intrauterina. Questi due centri si uniscono precocemente e l'ossificazione, partendo da essi, si estende successivamente in senso radiale verso la periferia. Gli angoli costituiscono quindi l'ultima porzione che si ossifica e corrispondono alle fontanelle. Alla nascita le linee temporali sono situate in basso e raggiungono la loro sede definitiva soltanto dopo l'eruzione dei denti molari. Occasionalmente l'osso parietale è diviso in due parti da una sutura anteroposteriore.

OSSO FRONTALE

L'osso frontale è simile a un mezzo berretto cavo poco profondo e irregolare e forma la fronte (Fig. 22.3). Si compone di tre parti e contiene al suo interno due cavità, i seni frontali.

Parte squamosa

La parte squamosa forma la porzione principale dell'osso frontale. La sua superficie esterna presenta una tuberosità, o bozza frontale, arrotondata posta circa 3 cm sopra il punto di mezzo di ciascun margine sopraorbitario. Queste tuberosità hanno dimensioni variabili, ma sono particolarmente prominenti nei crani giovani e nelle femmine adulte piuttosto che nei maschi. In basso esse sono separate da un lieve solco, dalle due arcate sopracciliari che hanno un decorso curvilineo; sono più prominenti medialmente e sono unite da un'eminanza mediana liscia, la glabella. Le arcate sono più prominenti nel sesso maschile. La prominente dipende, in parte, dalla dimensione dei seni frontali, ma può talvolta associarsi a seni piccoli. Inferiormente alle arcate sopracciliari, i margini sopraorbitari curvilinei formano i bordi delle cavità orbitarie. Mentre i due terzi laterali di ciascun margine sopraorbitario sono affilati, il terzo mediale è arrotondato e alla giunzione tra di essi si trova l'incisura sopraorbitaria, o talvolta foro, che dà passaggio ai vasi e ai nervi sopraorbitari. Nel 50% dei crani, medialmente all'incisura sopraorbitaria, si trova una piccola incisura o un foro frontale. Entrambi gli aspetti fanno parte del dimorfismo sessuale. Il margine sopraorbitario termina lateralmente nel robusto e prominente processo zigomatico, che si articola con l'osso zigomatico. A partire dal processo origina una linea curva in direzione posterosuperiore che si divide nelle linee temporali superiore e inferiore che si continuano sulla parte squamosa dell'osso temporale. L'area dell'osso frontale sottostante e retrostante alle linee temporali, nota come superficie temporale, forma la parte anteriore della fossa temporale. Il margine parietale, o posteriore, è grosso, profondamente dentellato e smussato all'interno in alto, e all'esterno in basso. Inferiormente esso si trasforma in una superficie rugosa, di forma triangolare, che si articola con la grande ala dell'osso sfenoide.

La superficie interna dell'osso frontale è concava. La sua parte superiore mediana mostra un solco verticale le cui estremità si uniscono sotto la cresta frontale. Il solco contiene la parte anteriore del seno sagittale superiore. La cresta termina in una piccola incisura completata dall'osso etmoide per formare il foro cieco. La porzione anteriore della

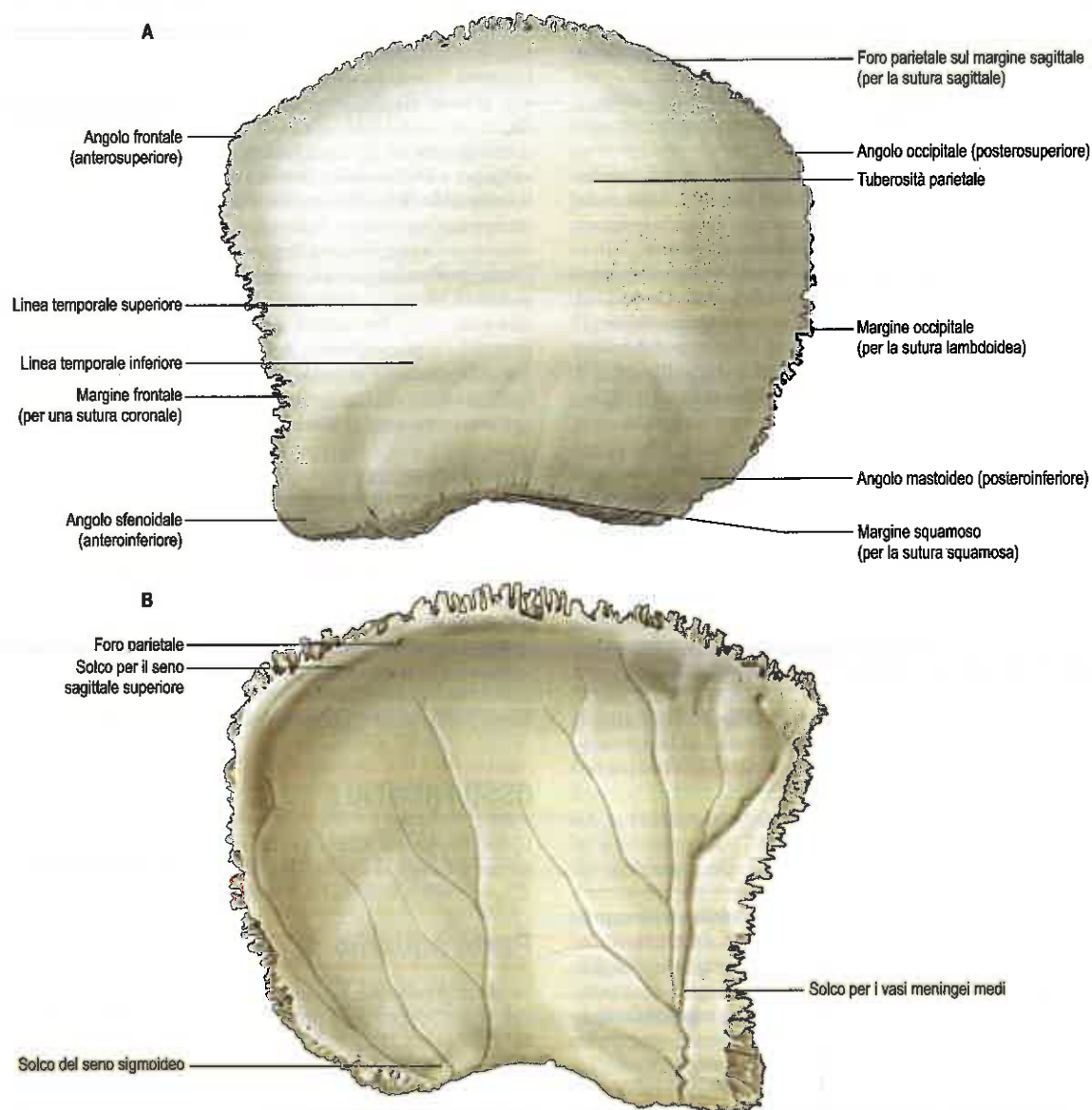


Fig. 22.2 Osso parietale sinistro. A. Veduta esterna. B. Veduta interna.

falce cerebrale si inserisce ai margini del solco e alla cresta frontale. La superficie interna mostra le impronte delle circonvoluzioni cerebrali, i piccoli canali per i vasi meningei e le fossette granulari per le granulazioni aracnoidee localizzate in prossimità del solco sagittale.

Parte nasale

La parte nasale dell'osso frontale si trova tra i margini sopraorbitari. L'incisura nasale dentellata si articola con le ossa nasali inferiormente, con i processi frontali delle ossa mascellari e con le ossa lacrimali lateralmente. Posteriormente, dal centro dell'incisura, la parte nasale sporge in direzione anteroinferiore, dietro le ossa nasali e i processi frontali delle ossa mascellari e sostiene il ponte nasale. La regione termina in una spina nasale appuntita, su ciascun lato della quale si trova una piccola superficie incavata che forma in parte il tetto della cavità nasale omolaterale. La spina nasale forma una piccolissima parte del setto nasale; si articola in avanti con la cresta delle ossa nasali e indietro con la lamina perpendicolare dell'osso etmoide.

Porzioni orbitarie

L'osso frontale è per la maggior parte spesso e composto da tessuto trabecolare compreso tra due lamine di osso compatto. Le lamine orbitarie sono invece completamente formate da osso compatto, sono sottili

e spesso traslucide posteriormente, e possono anche andare incontro a riassorbimento in vecchiaia.

Le due lamine orbitarie formano gran parte del tetto delle orbite, sono sottili, curve e di forma triangolare; esse sono separate dall'ampia incisura etmoidale. La superficie orbitaria di ciascuna lamina è sottile e concava, e alloggia anterolateralmente, una fossa poco profonda per la ghiandola lacrimale. Sotto e dietro all'estremità mediale del margine sopraorbitario, a metà tra l'incisura sopraorbitaria e la sutura frontolacrimale si trova la fossa (o spina) trocleare che dà inserzione alla troclea fibrocartilaginea attraverso cui passa il tendine del muscolo obliquo superiore. La superficie interna cerebrale è convessa e presenta le impronte delle circonvoluzioni frontali e i sottili solchi per i vasi meningei.

L'incisura etmoidale, quadrilatera, è occupata dalla lamina cribrosa dell'osso etmoide. Inferiormente ai suoi margini laterali, possono essere apprezzate le impressioni delle cellule etmoidali poiché l'osso si articola con i labirinti dell'osso etmoide. I due solchi trasversali lungo ciascun margine diventano i canali etmoidali anteriore e posteriore, articolandosi con l'osso etmoide; questi canali si aprono nella parete mediale dell'orbita e danno passaggio ai nervi e ai vasi etmoidali anteriori e posteriori. I margini posteriori delle lamine orbitarie sono sottili e dentellati e si articolano con le piccole ali dell'osso sfenoide; le loro porzioni laterali appaiono in genere nella fossa cranica media tra la grande e la piccola ala dell'osso sfenoide.

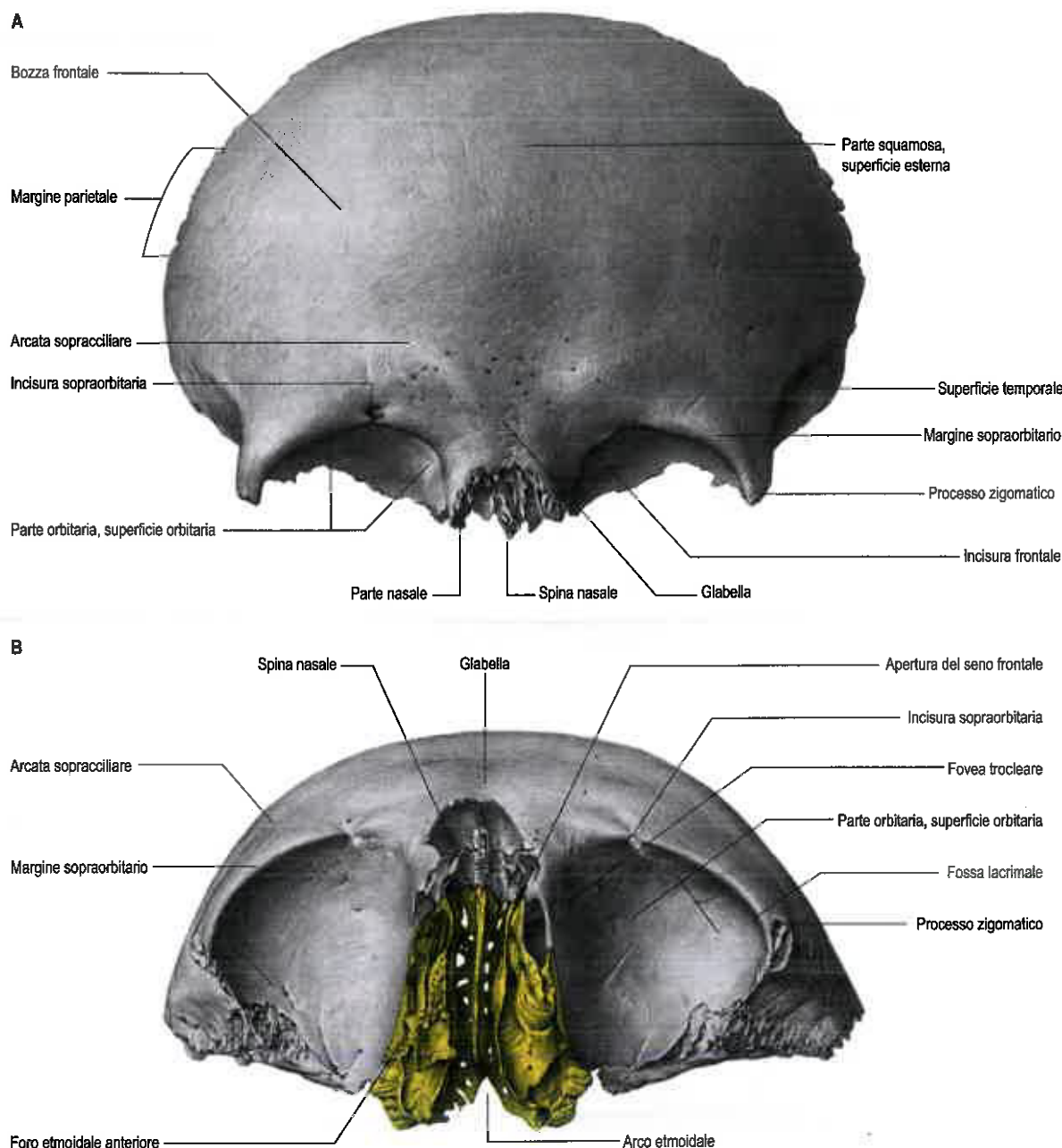


Fig. 22.3 Osso frontale. **A.** Veduta anteriore. **B.** Veduta inferiore, che include le articolazioni tra le ossa frontali, etmoidi e nasali. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

I seni frontali sono due cavità irregolari che salgono verso l'alto in direzione posterolaterale per una distanza variabile tra le lamine dell'osso frontale. Essi sono separati da un setto sottile, in genere deviato rispetto al piano mediano, in modo che solo raramente i seni sono simmetrici. I seni presentano dimensioni variabili e sono in genere più ampi nel maschio. Le loro aperture si trovano anteriormente all'incisura etmoidale e lateralmente alla spina nasale; ciascuna di esse comunica con il meato medio della cavità nasale corrispondente attraverso il canale frontonasale.

I seni frontali alla nascita sono rudimentali e possono essere a stento distinti. Essi mostrano una prima espansione in corrispondenza dell'eruzione dei primi denti molari decidui intorno ai 18 mesi e un'ulteriore espansione quando i molari permanenti iniziano a comparire durante il 6° anno di vita. Nei primi anni la crescita procede a ritmo lento, ma può essere documentata radiograficamente dai 6 anni di età. I seni frontali raggiungono lo sviluppo completo dopo la pubertà, sebbene con l'avanzare dell'età il riassorbimento osseo possa determinare

un ulteriore ampliamento. Il loro grado di sviluppo sembra essere correlato alla prominenza delle arcate sopracciliari, che a loro volta si ritiene si formino in relazione allo stress della masticazione. I seni frontali sono descritti a pagina 599.

Ossificazione

L'osso frontale ossifica in un mesenchima fibroso a partire da due centri primari che fanno la loro prima comparsa nell'8ª settimana di vita intrauterina, uno accanto a ciascuna delle bozze frontali. L'ossificazione si estende in alto per formare metà della porzione principale dell'osso, indietro per formare la parte orbitaria e in basso per formare la parte nasale. I due centri secondari per la spina nasale appaiono intorno al 10° anno di vita. Alla nascita, l'osso è composto da due metà. La sutura mediana solitamente si chiude nel 1° anno dopo la nascita, ma può persistere come sutura metopica (si veda Fig. 19.6A).

OSSO ETMOIDE

L'osso etmoide ha forma cuboidale ed è fragile (si veda Fig. 22.3B; Figg. 22.4-22.6). Si trova nel contesto della parte anteriore della base cranica e contribuisce alla formazione delle pareti mediali dell'orbita, del setto nasale, nonché del tetto e delle pareti laterali della cavità nasale. Presenta una lamina orizzontale perforata detta cribrosa, una lamina perpendicolare mediana e due labirinti laterali che contengono le cellule etmoidali.

Lamina cribrosa e crista galli

La lamina cribrosa si inserisce nell'incisura etmoidale dell'osso frontale e forma gran parte del tetto della cavità nasale. Il suo nome deriva dal fatto che è attraversata da numerosi forami che danno passaggio ai ramoscoli dei nervi olfattivi insieme alle meningi che li accompagnano. A partire dal centro della lamina cribrosa, si estende verso l'alto un processo mediano triangolare, grosso e liscio: la *crista galli*. La falce cerebrale si inserisce lungo il suo margine posteriore sottile e ricurvo, mentre il suo margine anteriore, più breve e spesso, si articola con l'osso frontale attraverso due piccole ali, completando in questo modo il foro cieco. I suoi versanti laterali sono in genere lisci, pur potendo mostrare lievi protuberanze correlate alla presenza delle cellule etmoidali sottostanti. Su entrambi i lati della *crista galli*, la lamina cribrosa è stretta e incavata ed è in rapporto con il giro retto e con il sottostante bulbo olfattorio. Anteriormente, su ciascun lato della cresta è presente un piccolo solco occupato dalla dura madre. Appena anterolateralmente al solco, un foro dà passaggio al nervo e ai vasi etmoidali anteriori nel loro tragitto verso la cavità nasale. Essi decorrono in un solco diretto in avanti in direzione del foro cieco a partire dal canale etmoidale anteriore.

Lamina perpendicolare

La lamina perpendicolare è mediana, sottile, piatta e di forma quadrangolare. Scende verso il basso a partire dalla lamina cribrosa per formare la parte superiore del setto nasale, deviando in genere leggermente dalla linea mediana. Il suo margine anteriore si articola con la spina nasale dell'osso frontale e con le creste delle ossa nasali, mentre il suo margine posteriore si articola con la cresta del corpo dell'osso

sferoide superiormente e con il vomere inferiormente. Sul grosso margine inferiore si inserisce la cartilagine nasale del setto. Le sue superfici sono lisce tranne in alto, dove numerosi solchi e canali che danno passaggio a filamenti dei nervi olfattivi conducono ai fori mediali della lamina cribrosa.

Labirinti etmoidali

I labirinti etmoidali sono costituiti da cellule aeree a parete sottile comprese tra due lamine verticali. La superficie laterale o lamina orbitaria, o papiracea, del labirinto forma parte della parete mediale dell'orbita. Le cellule etmoidali sono organizzate a formare i gruppi anteriore, medio e posteriore. In media ci sono undici cellule etmoidali anteriori, tre medie e sei posteriori. Nell'osso non articolato con le ossa circostanti molte cellule sono aperte; nel vivente e nel cranio articolato, invece, sono in intimo contatto con le ossa contigue, salvo nei punti in cui si aprono nella cavità nasale. La superficie superiore è attraversata da due docce che si trasformano nei canali etmoidali anteriore e posteriore dall'articolazione con l'osso frontale. Questa superficie presenta delle cellule incomplete e aperte, completate dalle estremità dell'incisura etmoidale dell'osso frontale. Sulla superficie posteriore le cellule aperte sono completate dalle conche dell'osso sfenoide e dal processo orbitario dell'osso palatino. Le cellule etmoidali medie e posteriori sono completate dalle lamine orbitarie sottili, lisce e allungate, che si articolano in alto con il processo orbitario dell'osso frontale, in basso con l'osso mascellare e con il processo orbitario dell'osso palatino, in avanti con l'osso lacrimale e indietro con l'osso sfenoide. Le pareti delle cellule localizzate davanti alla lamina orbitaria sono completate dall'osso lacrimale e dal processo frontale dell'osso mascellare.

Il processo uncinato, ricurvo e sottile, di dimensioni variabili, si estende in direzione posteroinferiore a partire dal labirinto. L'estremità superiore di questo processo costituisce il limite mediale dello iato semilunare del meato medio. Il processo uncinato è visibile a livello della parete mediale del seno mascellare nel punto in cui attraversa l'ostio del seno mascellare per articularsi al processo etmoidale del cornetto nasale inferiore.

La superficie mediale del labirinto forma parte della parete nasale laterale. Appare come una sottile lamina che discende dalla superficie inferiore della lamina cribrosa e termina in forma di convoluto cornet-

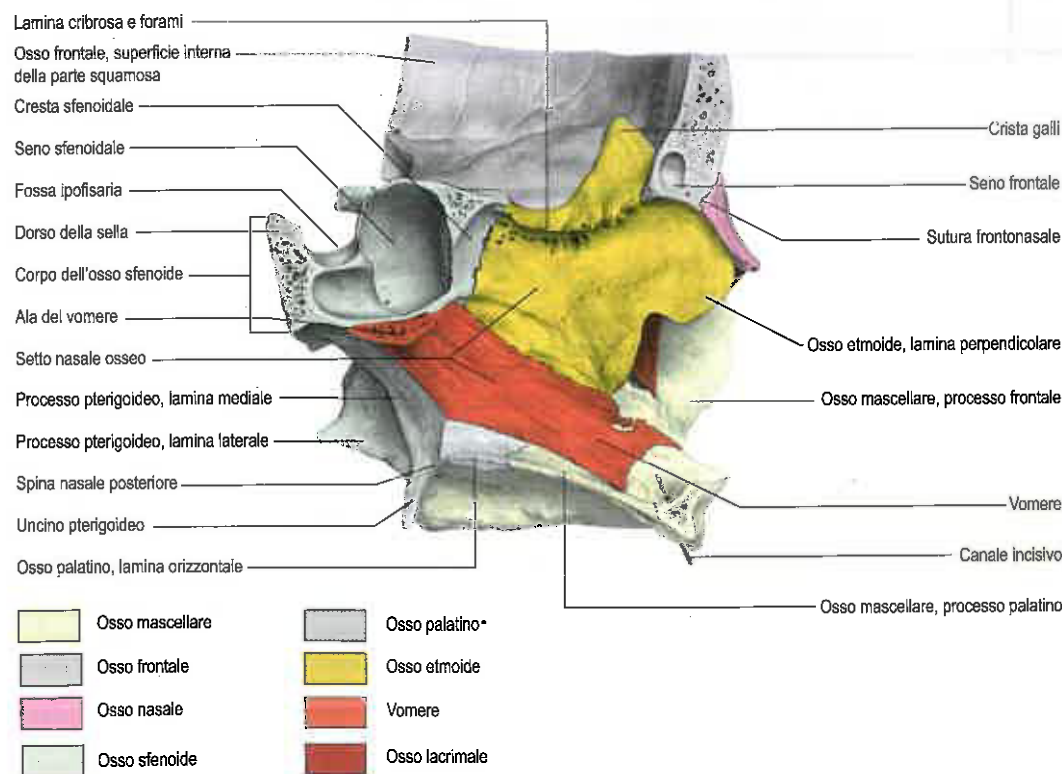


Fig. 22.4 Veduta sagittale dello scheletro faciale, visto dal lato destro del setto nasale, rivotto a sinistra. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

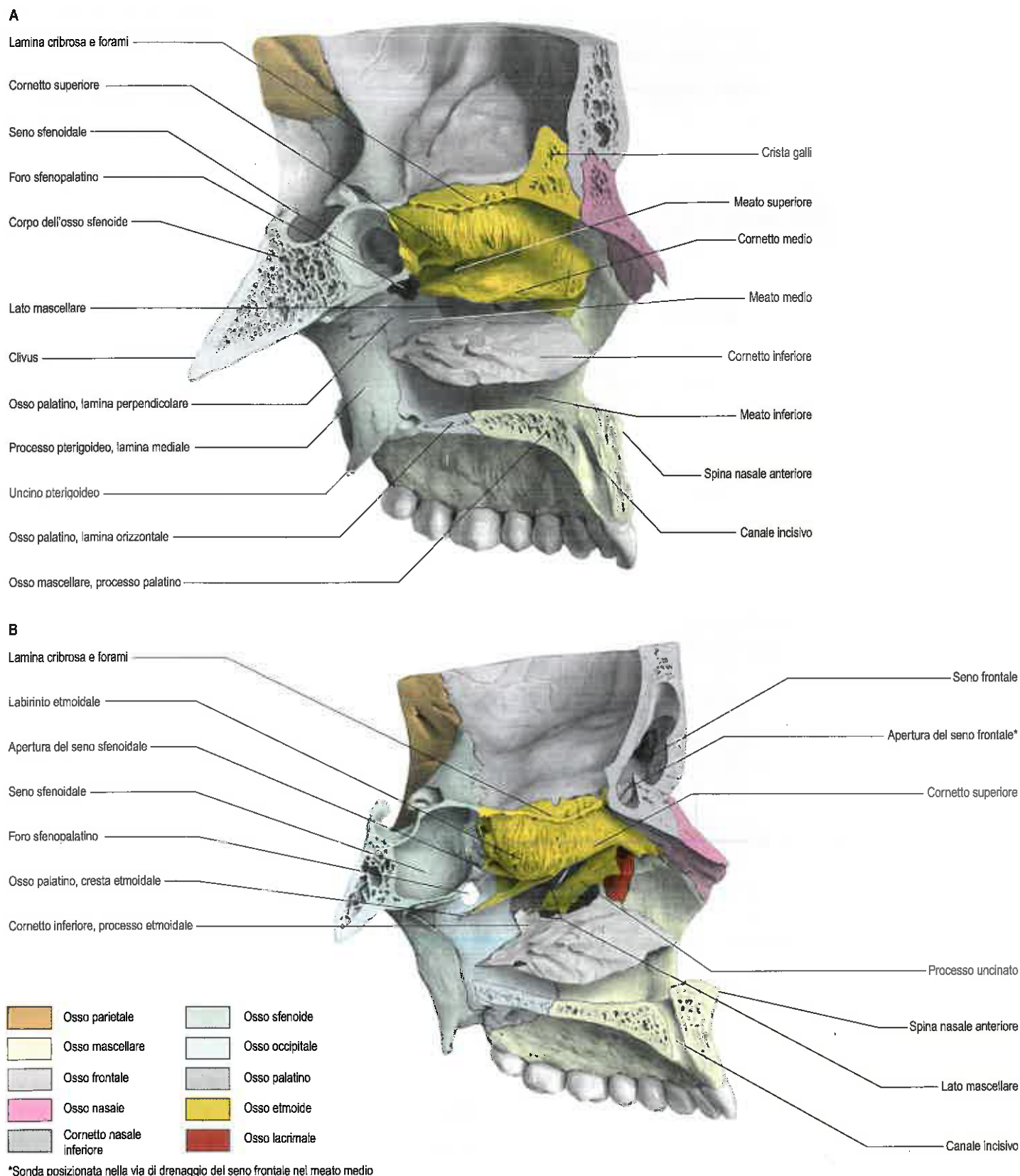
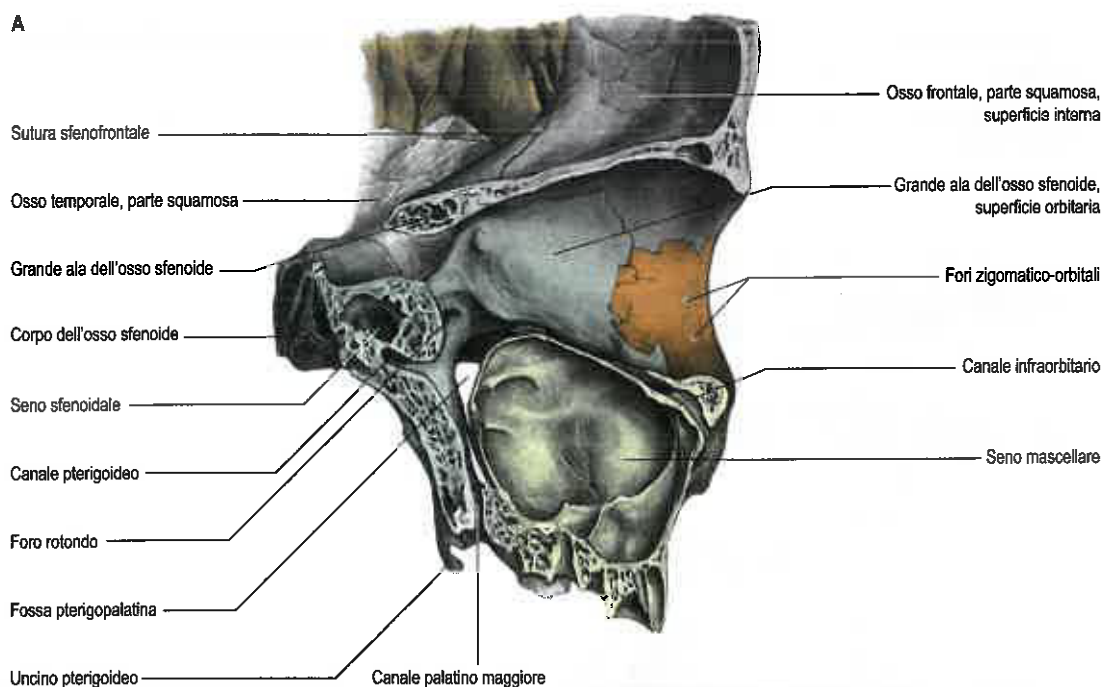


Fig. 22.5 A,B. Vedute sagittali dello scheletro facciale, che mostra il pavimento della fossa cranica anteriore, la parete laterale della cavità nasale, il palato duro e il seno sfenoidale. In **(B)**, nella parete laterale della cavità nasale, il cornetto medio è stato rimosso per mettere in evidenza il processo uncinato. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

to nasale. In alto la superficie contiene numerosi solchi verticali che danno passaggio ai fasci dei nervi olfattivi. Posteriormente è diviso dallo stretto e obliquo meato superiore, delimitato in alto dal cornetto nasale superiore, curvo e sottile. Le cellule etmoidali posteriori si apro-

no nel meato superiore. La superficie convessa del cornetto nasale medio si estende lungo l'intera superficie mediale del labirinto, anteroinferiormente al meato superiore. La sua estremità inferiore è spessa, mentre la sua superficie laterale è concava e forma parte del meato me-

A



B

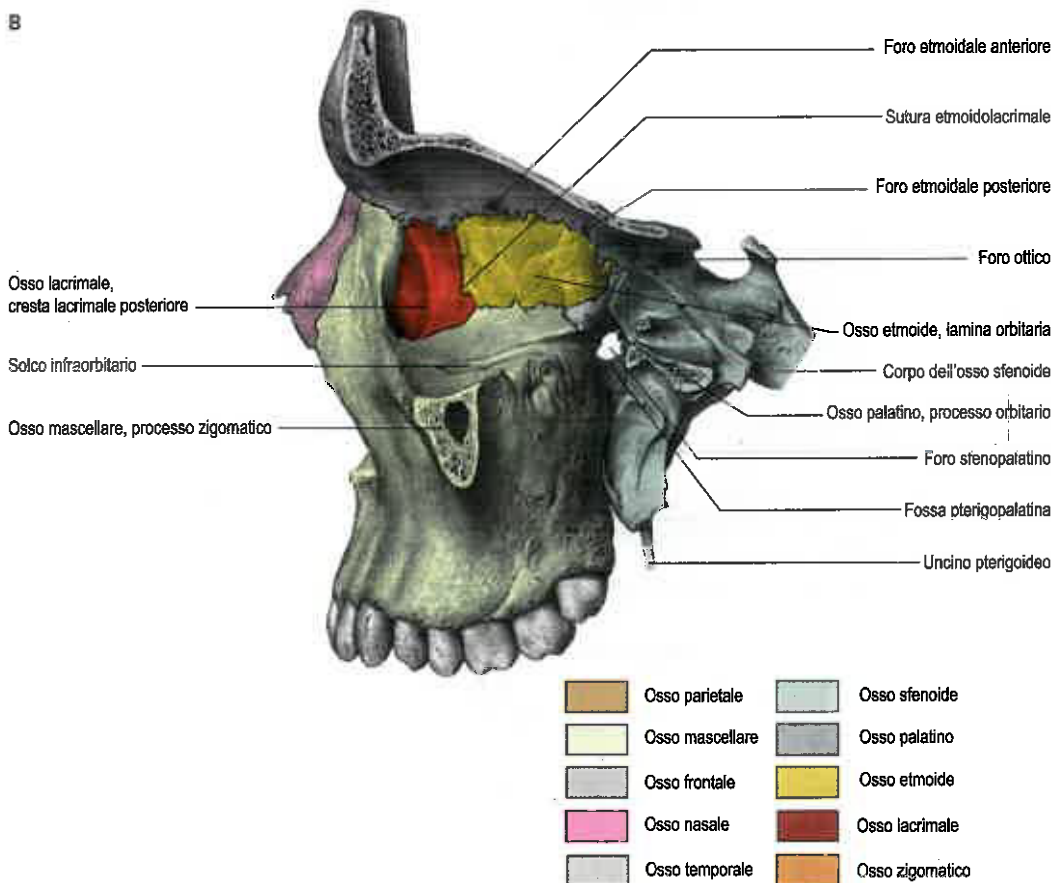


Fig. 22.6 A. Veduta sagittale dello scheletro facciale, che mostra le ossa che formano la parete laterale dell'orbita sinistra e del seno mascellare. **B.** Ossa che formano la parete mediale e il pavimento dell'orbita sinistra. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

dio. Le cellule etmoidali medie determinano una sporgenza, la bolla etmoidale, sulla parete laterale del meato medio e si aprono nel meato, a livello della bolla o appena sopra a essa. Un infundibolo ricurvo si estende in alto e in avanti a partire dal meato medio e comunica con le cellule etmoidali anteriori. In più del 50% dei crani si continua in alto nel condotto nasofrontale per comprendere il punto di drenaggio del seno frontale. (Le cellule etmoidali sono descritte ulteriormente a pagina 562.)

Ossificazione

L'osso etmoide si sviluppa nella capsula cartilaginea nasale a partire da tre centri di ossificazione, uno nella lamina perpendicolare e uno in ciascuno dei due labirinti. Questi ultimi due appaiono nelle lamine orbitali tra il 4° e il 5° mese di vita intrauterina e si estendono nelle conche etmoidali. Alla nascita, i labirinti, sebbene scarsamente sviluppati, sono in parte ossificati e in parte cartilaginei. La lamina perpendicolare

inizia a ossificarsi da un centro mediano nel 1° anno e si fonde con i labirinti nel 2° anno. La lamina cribrosa è ossificata in parte dalla lamina perpendicolare e in parte dai labirinti. La *crista galli* ossifica nel corso del 2° anno. Le porzioni dell'osso etmoide si uniscono per formare un singolo osso intorno ai 3 anni di età. Le cellule etmoidali iniziano a svilupparsi a 3 mesi di vita intrauterina e sono pertanto presenti al momento della nascita, sebbene ne sia difficile la visualizzazione radiografica sino al compimento del 1° anno di età. Esse crescono lentamente e raggiungono la dimensione dell'adulto intorno ai 12 anni.

CORNETTO NASALE INFERIORE

I cornetti nasali inferiori sono lamine ricurve a orientamento orizzontale articolate con le pareti laterali delle cavità nasali (si veda Fig. 22.5). Ciascuno di essi presenta due superfici, mediale e laterale, due margini, superiore e inferiore, e due estremità, anteriore e posteriore. La superficie mediale è convessa, perforata da molte aperture e solcata da vasi in senso longitudinale. La superficie laterale è concava e partecipa alla formazione del meato inferiore. Il margine superiore, sottile e irregolare, può essere suddiviso in tre segmenti: uno anteriore che si articola con la cresta concale dell'osso mascellare, uno posteriore che si articola con la cresta concale dell'osso palatino e uno intermedio che presenta tre processi, di dimensione e forma variabili. Il processo lacrimale è piccolo e appuntito ed è diretto verso la fronte. Si articola all'apice con un processo che discende dall'osso lacrimale e lungo i suoi margini con i labbri del canale nasolacrimale sulla superficie mediale dell'osso mascellare, contribuendo così al completamento del canale nasolacrimale. Più indietro un sottile processo etmoidale risale per congiungersi con il processo uncinato dell'osso etmoide. Un sottile processo mascellare origina dal segmento intermedio del margine superiore, curva in direzione inferolaterale per articularsi con la superficie mediale dell'osso mascellare a livello dell'apertura del seno mascellare. Il margine inferiore è spesso e spugnoso, specialmente nella sua porzione centrale. Le estremità anteriore e posteriore del cornetto nasale inferiore sono entrambe più o meno affusolate, quella posteriore di più rispetto a quella anteriore.

Ossificazione

L'ossificazione del cornetto nasale inferiore avviene a partire da un centro che fa la sua comparsa intorno al 5° mese di vita fetale a livello del margine inferiore ricurvo della parete laterale della capsula nasale cartilaginea. Il cornetto inferiore perde la propria continuità con la capsula nasale nel corso dell'ossificazione.

OSSO LACRIMALE

Le ossa lacrimali sono le più piccole e le più fragili ossa craniche e si trovano anteriormente nella parete mediale delle orbite (si vedano Figg. 22.5B e 22.6B). Ciascuna di esse presenta due superfici, mediale e laterale, e quattro margini, anteriore, posteriore, superiore e inferiore. La superficie laterale, orbitaria, è divisa da una cresta lacrimale posteriore orientata in senso verticale. Anteriormente alla cresta si trova un solco verticale il cui margine anteriore si articola con il margine posteriore del processo frontale dell'osso mascellare per completare la fossa che alloggia il sacco lacrimale. La parete mediale della cresta si prolunga in un processo discendente che contribuisce alla formazione del canale nasolacrimale, unendosi ai labbri del solco nasolacrimale dell'osso mascellare e al processo lacrimale del cornetto nasale inferiore. Una parte liscia della parete mediale dell'orbita si trova dietro la cresta lacrimale posteriore; sulla sua superficie e sulla cresta si inserisce la parte lacrimale del muscolo orbicolare dell'occhio. La superficie termina in basso nell'uncino lacrimale che, articolandosi con l'osso mascellare, completa l'apertura superiore del canale nasolacrimale. L'uncino può talvolta presentarsi come un piccolo osso lacrimale separato. La regione anteroinferiore della superficie mediale o nasale è parte del meato medio. La sua porzione posterosuperiore si congiunge all'osso etmoide per completare alcune delle cellule etmoidali. Il margine anteriore dell'osso lacrimale si articola con il processo frontale dell'osso mascellare, il margine posteriore con la lamina orbitaria dell'osso etmoide, il margine superiore con l'osso frontale e il margine inferiore con la superficie orbitaria dell'osso mascellare.

Ossificazione

L'ossificazione dell'osso lacrimale avviene a partire da un centro che compare a circa 12 settimane di vita intrauterina nel mesenchima che riveste la capsula nasale. In età avanzata l'osso lacrimale è soggetto a erosioni focali.

OSSO NASALE

Le due ossa nasali sono piccole, oblunghe, di forma e dimensioni variabili; esse sono comprese, una accanto all'altra, tra i processi frontali delle ossa mascellari (si vedano Figg. 22.4, 22.5 e 22.6B). Esse formano insieme il ponte, o dorso nasale. Ciascun osso nasale presenta due superfici, esterna e interna, e quattro margini, superiore, inferiore, laterale e mediale. La superficie esterna presenta un profilo concavo-convesso in senso discendente, mentre è concava in senso trasverso. È ricoperta dal muscolo procero e dal muscolo nasale ed è perforata centralmente da un piccolo foro che dà passaggio a una vena. La superficie interna, concava in senso trasversale, è percorsa da un solco longitudinale che accoglie il nervo etmoidale anteriore. Il margine superiore, spesso e dentellato, si articola con la parte nasale dell'osso frontale. Il margine inferiore, sottile e incavato, è in continuità con la cartilagine nasale laterale. Il margine laterale si articola con il processo frontale dell'osso mascellare. Il margine mediale, più spesso in alto, si articola con il controlaterale e si estende indietro in una cresta verticale, che forma una piccola parte del setto nasale. Si articola dall'alto al basso: con la spina nasale dell'osso frontale, con la lamina perpendicolare dell'osso etmoide, e con la cartilagine settale del naso.

Ossificazione

L'ossificazione dell'osso nasale avviene a partire da un centro che appare precocemente nel corso del 3° mese di vita intrauterina nel mesenchima che ricopre la parte anteriore cartilaginea della capsula nasale.

VOMERE

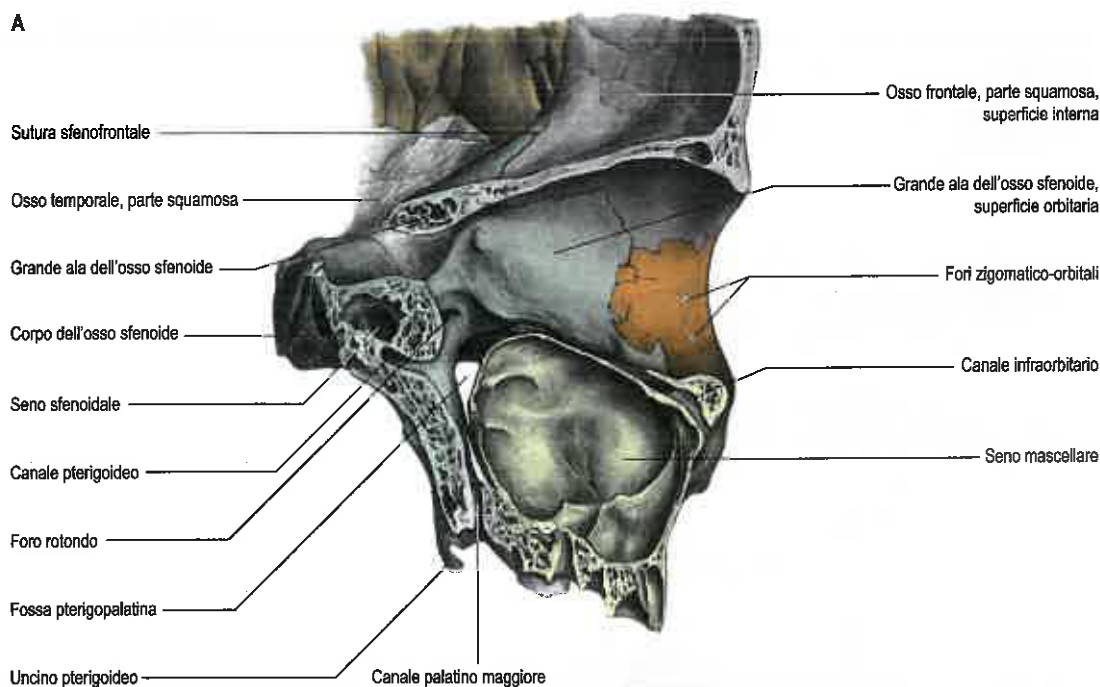
Il vomere è un osso sottile, appiattito, di forma all'incirca trapezoidale (si veda Fig. 22.4). Forma la porzione posteroinferiore del setto nasale e presenta due superfici e quattro margini. Entrambe le superfici sono percorse da solchi per vasi e nervi. Un solco ben visibile per il nervo e i vasi nasopalatini decorre obliquamente su un piano anteroinferiore. Il margine superiore è particolarmente spesso e presenta un profondo canale compreso tra due ali sporgenti, nel quale si incunea il rostrum del corpo dell'osso sfenoide. Le ali si articolano con le conche sfenoidali, con il processo vaginale delle lamine pterigoidee mediali dell'osso sfenoide e con i processi sfenoidali delle ossa palatine. Dove ciascuna ala si viene a trovare tra il corpo dell'osso sfenoide e il processo vaginale, la sua superficie inferiore contribuisce alla formazione del canale vomerovaginale. Il margine inferiore si articola con le creste nasali mediane delle ossa mascellari e palatine. Il margine anteriore è il più lungo e si articola nella sua metà superiore con la lamina perpendicolare dell'osso etmoide. La sua metà inferiore presenta una fessura che accoglie il margine inferiore della cartilagine del setto nasale. Il margine posteriore è concavo, grosso e bifido superiormente, mentre è sottile inferiormente; separa le aperture nasali posteriori. L'estremità anteriore del vomere si articola con il margine posteriore della cresta incisiva dell'osso mascellare e discende tra i canali incisivi.

L'impossibilità di identificare il vomere durante l'ecografia prenatale nel primo trimestre e all'inizio del secondo trimestre di gravidanza è stata suggerita come marcatore per la trisomia 13 o 21, con un'accuratezza diagnostica di 0,985 (Mihailovic et al. 2012).

Ossificazione

Inizialmente il setto nasale è formato da una lamina cartilaginea, la cui parte superiore ossifica per formare la lamina perpendicolare dell'osso etmoide. La sua porzione anteroinferiore persiste come cartilagine settale. Il vomere ossifica nello strato di tessuto connettivo che ricopre, su ciascun lato, posteroinferiormente la cartilagine. Intorno all'8ª settimana di vita intrauterina compaiono due centri ai lati della linea mediana

A



B

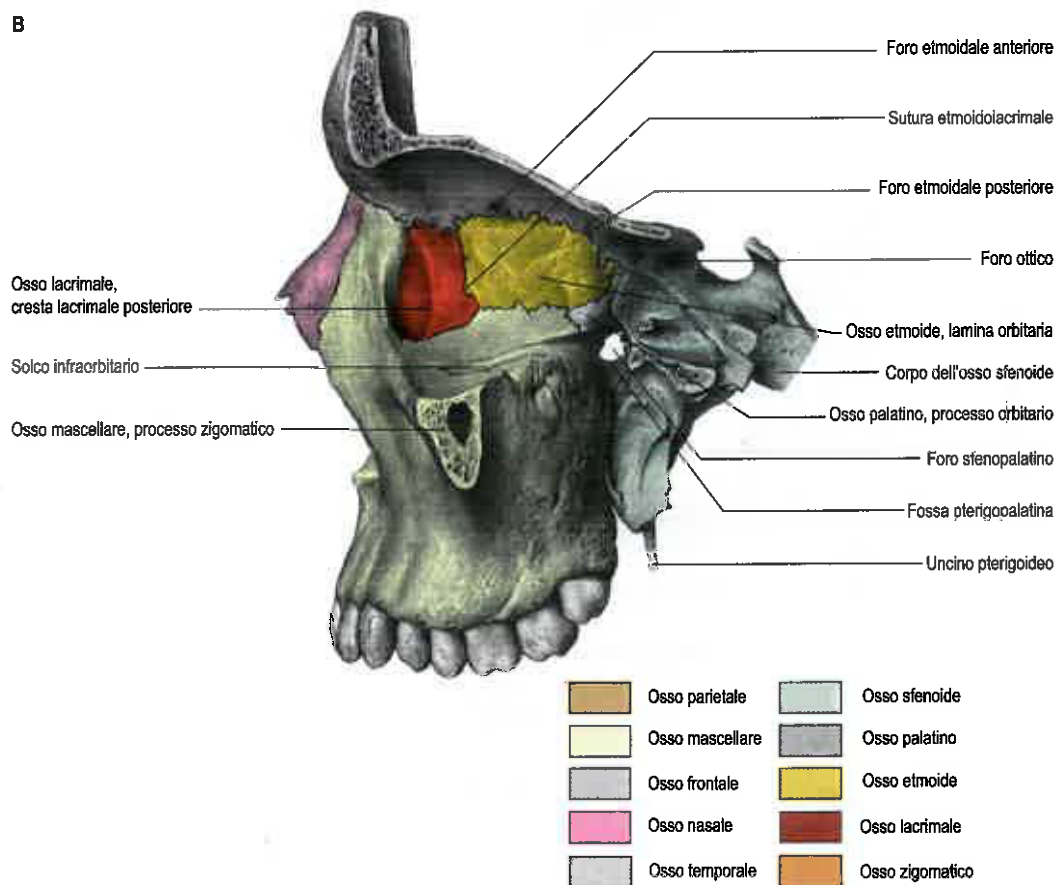


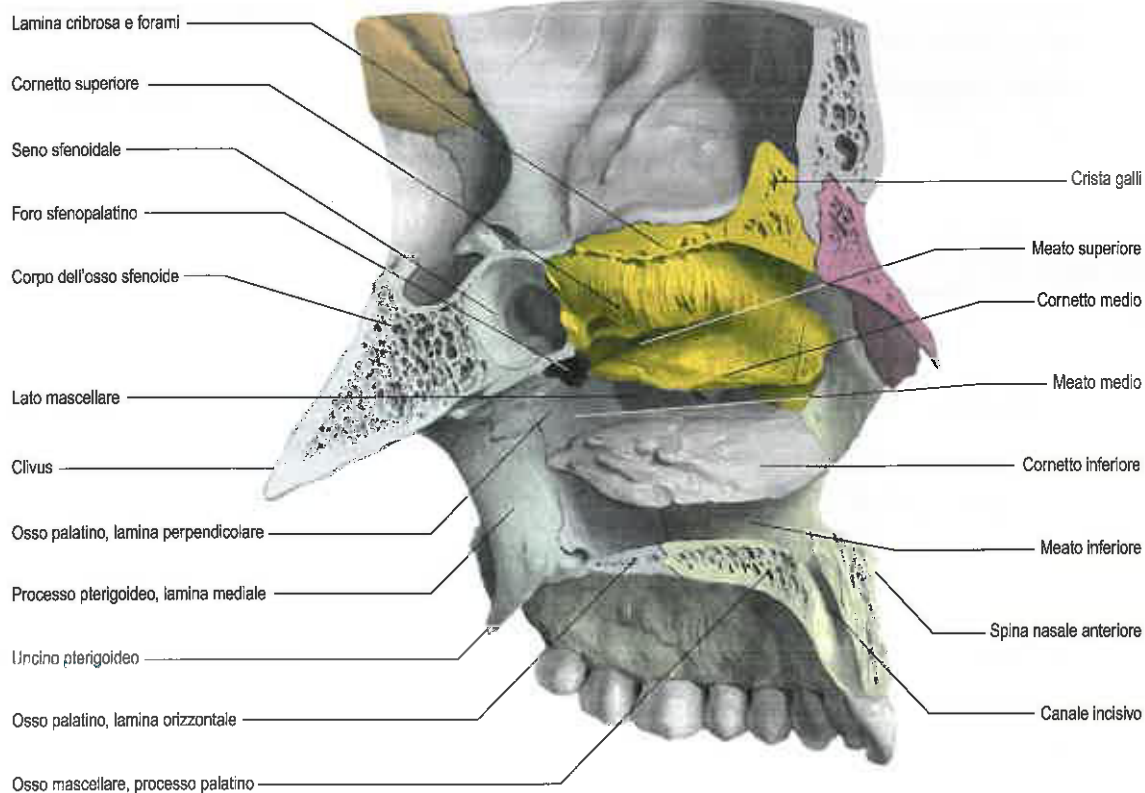
Fig. 22.6 A. Veduta sagittale dello scheletro facciale, che mostra le ossa che formano la parete laterale dell'orbita sinistra e del seno mascellare. **B.** Ossa che formano la parete mediale e il pavimento dell'orbita sinistra. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

dio. Le cellule etmoidali medie determinano una sporgenza, la bolla etmoidale, sulla parete laterale del meato medio e si aprono nel meato, a livello della bolla o appena sopra a essa. Un infundibolo ricurvo si estende in alto e in avanti a partire dal meato medio e comunica con le cellule etmoidali anteriori. In più del 50% dei crani si continua in alto nel condotto nasofrontale per comprendere il punto di drenaggio del seno frontale. (Le cellule etmoidali sono descritte ulteriormente a pagina 562.)

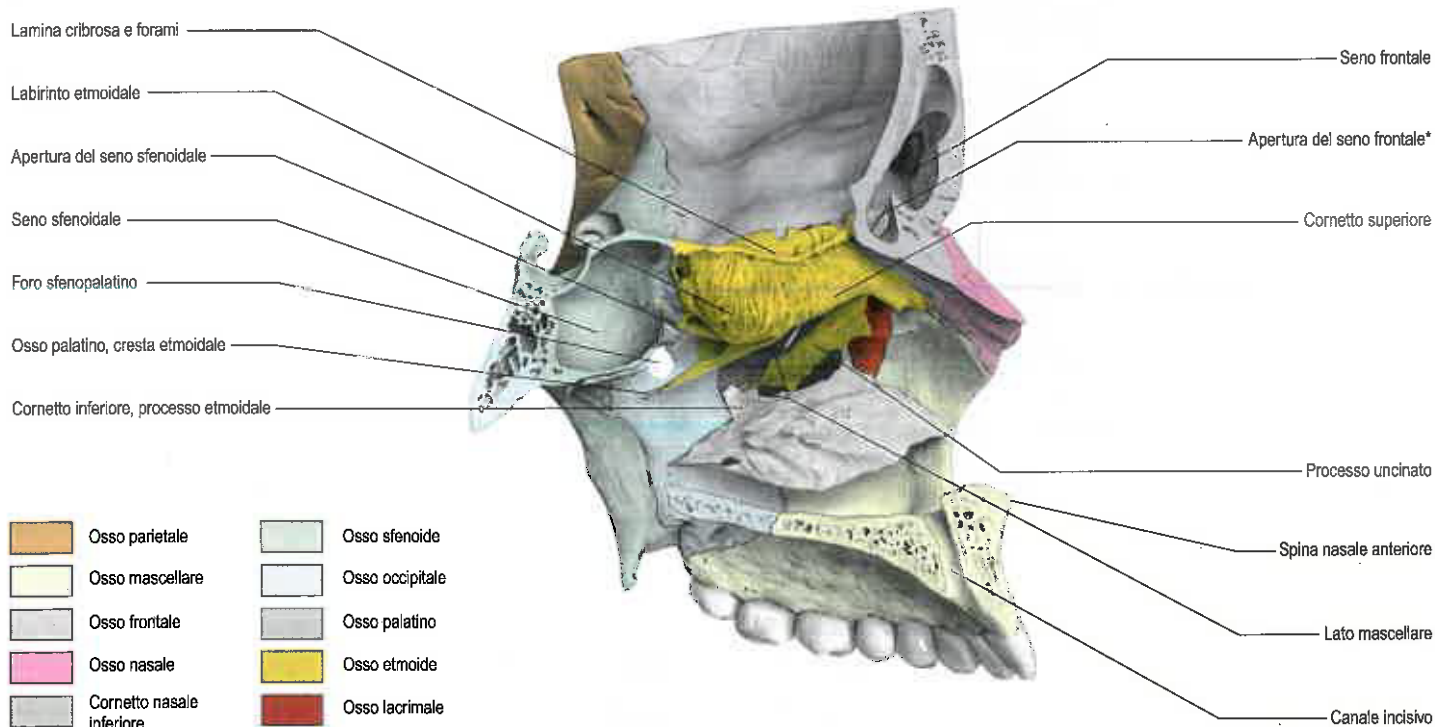
Ossificazione

L'osso etmoide si sviluppa nella capsula cartilaginea nasale a partire da tre centri di ossificazione, uno nella lamina perpendicolare e uno in ciascuno dei due labirinti. Questi ultimi due appaiono nelle lamine orbitali tra il 4° e il 5° mese di vita intrauterina e si estendono nelle conche etmoidali. Alla nascita, i labirinti, sebbene scarsamente sviluppati, sono in parte ossificati e in parte cartilaginei. La lamina perpendicolare

A



B



*Sonda posizionata nella via di drenaggio del seno frontale nel meato medio

Fig. 22.5 A,B. Vedute sagittali dello scheletro facciale, che mostra il pavimento della fossa cranica anteriore, la parete laterale della cavità nasale, il palato duro e il seno sfenoidale. In (B), nella parete laterale della cavità nasale, il cornetto medio è stato rimosso per mettere in evidenza il processo uncinato. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

to nasale. In alto la superficie contiene numerosi solchi verticali che danno passaggio ai fasci dei nervi olfattivi. Posteriormente è diviso dallo stretto e obliquo meato superiore, delimitato in alto dal cornetto nasale superiore, curvo e sottile. Le cellule etmoidali posteriori si apro-

no nel meato superiore. La superficie convessa del cornetto nasale medio si estende lungo l'intera superficie mediale del labirinto, antero-inferiormente al meato superiore. La sua estremità inferiore è spessa, mentre la sua superficie laterale è concava e forma parte del meato me-

OSSO ETMOIDE

L'osso etmoide ha forma cuboidale ed è fragile (si veda Fig. 22.3B; Figg. 22.4-22.6). Si trova nel contesto della parte anteriore della base cranica e contribuisce alla formazione delle pareti mediali dell'orbita, del setto nasale, nonché del tetto e delle pareti laterali della cavità nasale. Presenta una lamina orizzontale perforata detta cribrosa, una lamina perpendicolare mediana e due labirinti laterali che contengono le cellule etmoidali.

Lamina cribrosa e crista galli

La lamina cribrosa si inserisce nell'incisura etmoidale dell'osso frontale e forma gran parte del tetto della cavità nasale. Il suo nome deriva dal fatto che è attraversata da numerosi forami che danno passaggio ai rami dei nervi olfattivi insieme alle meningi che li accompagnano. A partire dal centro della lamina cribrosa, si estende verso l'alto un processo mediano triangolare, grosso e liscio: la *crista galli*. La falce cerebrale si inserisce lungo il suo margine posteriore sottile e ricurvo, mentre il suo margine anteriore, più breve e spesso, si articola con l'osso frontale attraverso due piccole ali, completando in questo modo il foro cieco. I suoi versanti laterali sono in genere lisci, pur potendo mostrare lievi protuberanze correlate alla presenza delle cellule etmoidali sottostanti. Su entrambi i lati della *crista galli*, la lamina cribrosa è stretta e incavata ed è in rapporto con il giro retto e con il sottostante bulbo olfattorio. Anteriormente, su ciascun lato della cresta è presente un piccolo solco occupato dalla dura madre. Appena anterolateralmente al solco, un foro dà passaggio al nervo e ai vasi etmoidali anteriori nel loro tragitto verso la cavità nasale. Essi decorrono in un solco diretto in avanti in direzione del foro cieco a partire dal canale etmoidale anteriore.

Lamina perpendicolare

La lamina perpendicolare è mediana, sottile, piatta e di forma quadrangolare. Scende verso il basso a partire dalla lamina cribrosa per formare la parte superiore del setto nasale, deviando in genere leggermente dalla linea mediana. Il suo margine anteriore si articola con la spina nasale dell'osso frontale e con le creste delle ossa nasali, mentre il suo margine posteriore si articola con la cresta del corpo dell'osso

sferoide superiormente e con il vomere inferiormente. Sul grosso margine inferiore si inserisce la cartilagine nasale del setto. Le sue superfici sono lisce tranne in alto, dove numerosi solchi e canali che danno passaggio a filamenti dei nervi olfattivi conducono ai fori mediali della lamina cribrosa.

Labirinti etmoidali

I labirinti etmoidali sono costituiti da cellule aeree a parete sottile comprese tra due lamine verticali. La superficie laterale o lamina orbitaria, o papiracea, del labirinto forma parte della parete mediale dell'orbita. Le cellule etmoidali sono organizzate a formare i gruppi anteriore, medio e posteriore. In media ci sono undici cellule etmoidali anteriori, tre medie e sei posteriori. Nell'osso non articolato con le ossa circostanti molte cellule sono aperte; nel vivente e nel cranio articolato, invece, sono in intimo contatto con le ossa contigue, salvo nei punti in cui si aprono nella cavità nasale. La superficie superiore è attraversata da due docce che si trasformano nei canali etmoidali anteriore e posteriore dall'articolazione con l'osso frontale. Questa superficie presenta delle cellule incomplete e aperte, completate dalle estremità dell'incisura etmoidale dell'osso frontale. Sulla superficie posteriore le cellule aperte sono completate dalle conche dell'osso sfenoide e dal processo orbitario dell'osso palatino. Le cellule etmoidali medie e posteriori sono completate dalle lamine orbitarie sottili, lisce e allungate, che si articolano in alto con il processo orbitario dell'osso frontale, in basso con l'osso mascellare e con il processo orbitario dell'osso palatino, in avanti con l'osso lacrimale e indietro con l'osso sfenoide. Le pareti delle cellule localizzate davanti alla lamina orbitaria sono completate dall'osso lacrimale e dal processo frontale dell'osso mascellare.

Il processo uncinato, ricurvo e sottile, di dimensioni variabili, si estende in direzione posteroinferiore a partire dal labirinto. L'estremità superiore di questo processo costituisce il limite mediale dello iato semilunare del meato medio. Il processo uncinato è visibile a livello della parete mediale del seno mascellare nel punto in cui attraversa l'ostio del seno mascellare per articolarsi al processo etmoidale del cornetto nasale inferiore.

La superficie mediale del labirinto forma parte della parete nasale laterale. Appare come una sottile lamina che discende dalla superficie inferiore della lamina cribrosa e termina in forma di convoluto cornet-

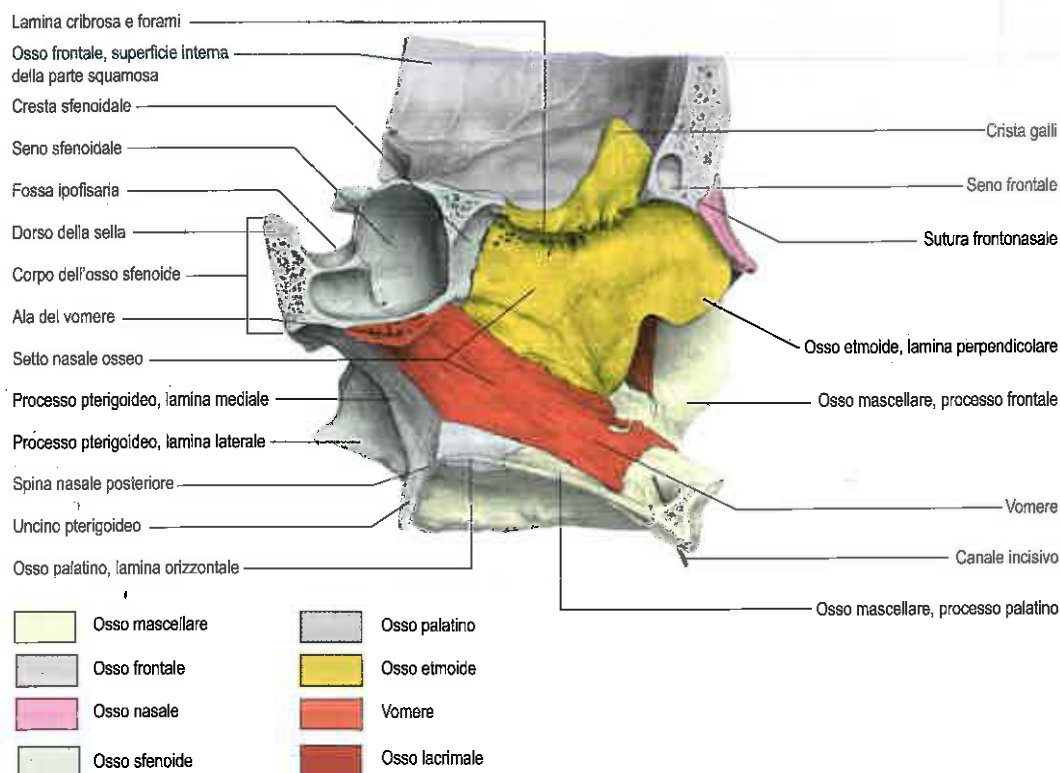
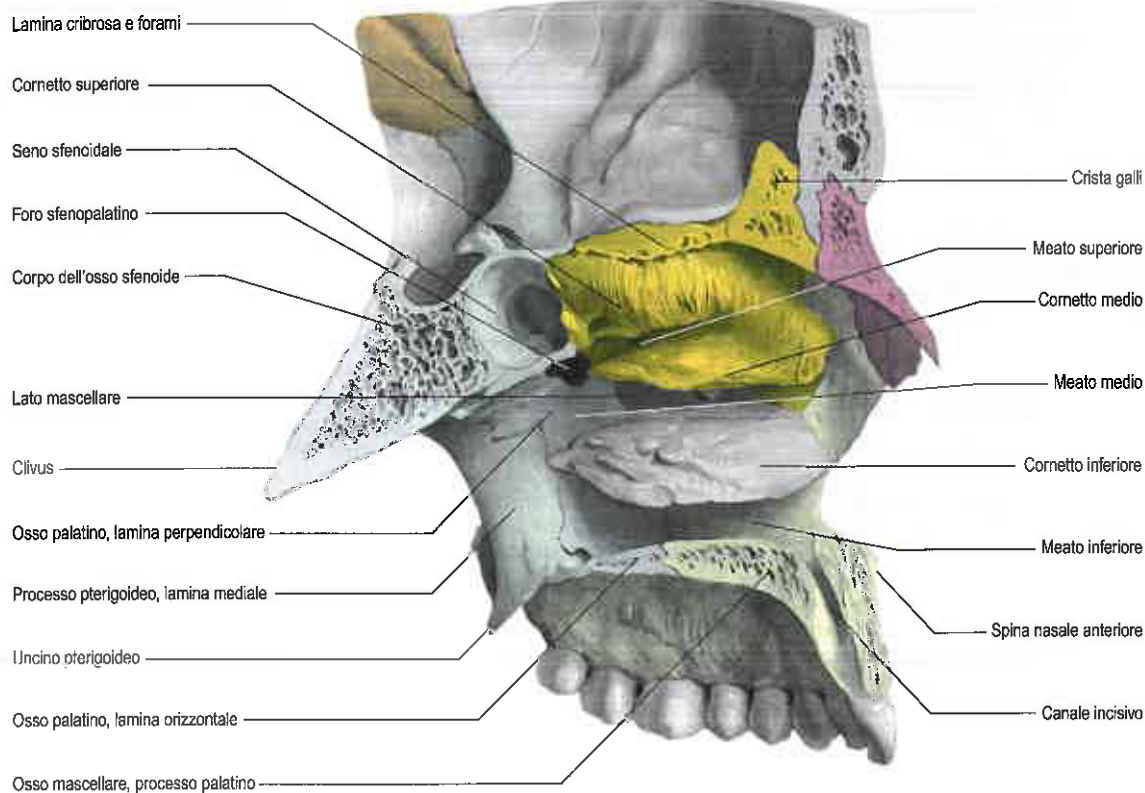
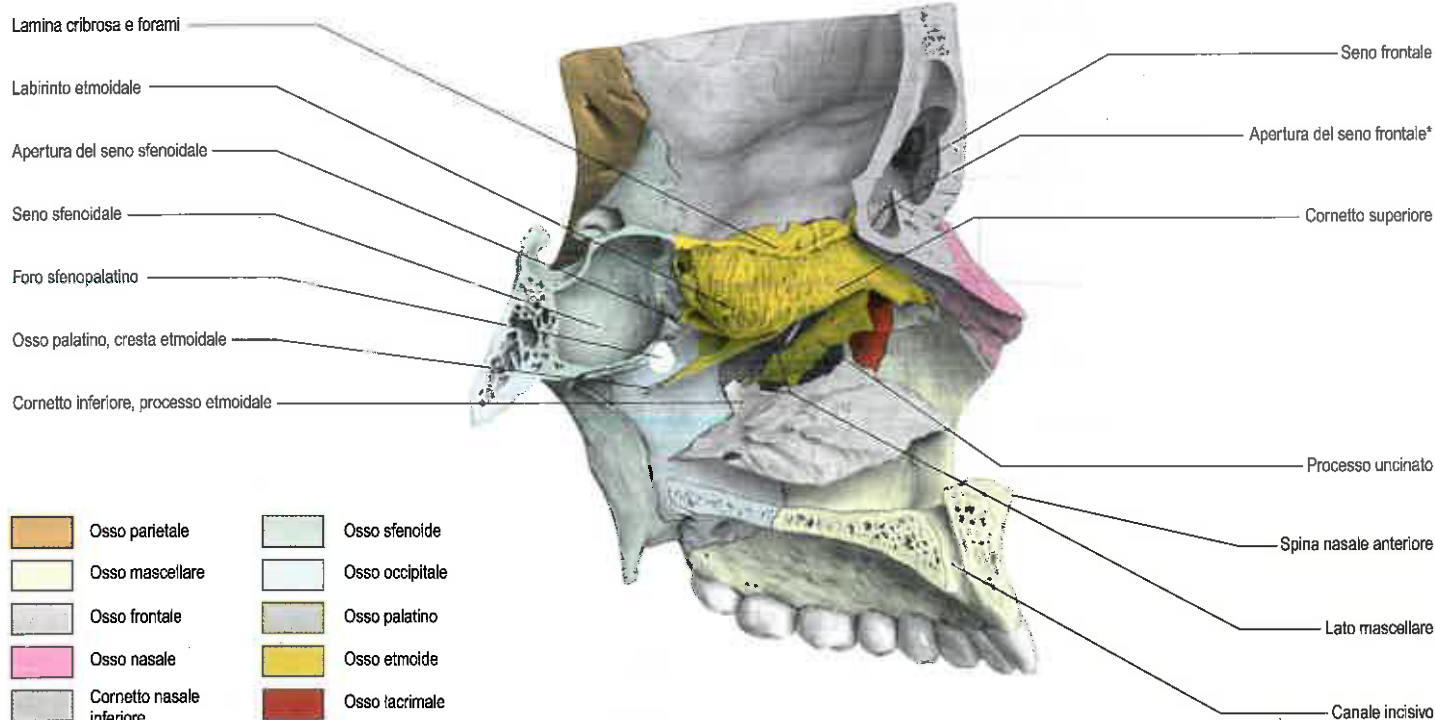


Fig. 22.4 Veduta sagittale dello scheletro facciale, visto dal lato destro del setto nasale, rivolto a sinistra. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

A



B



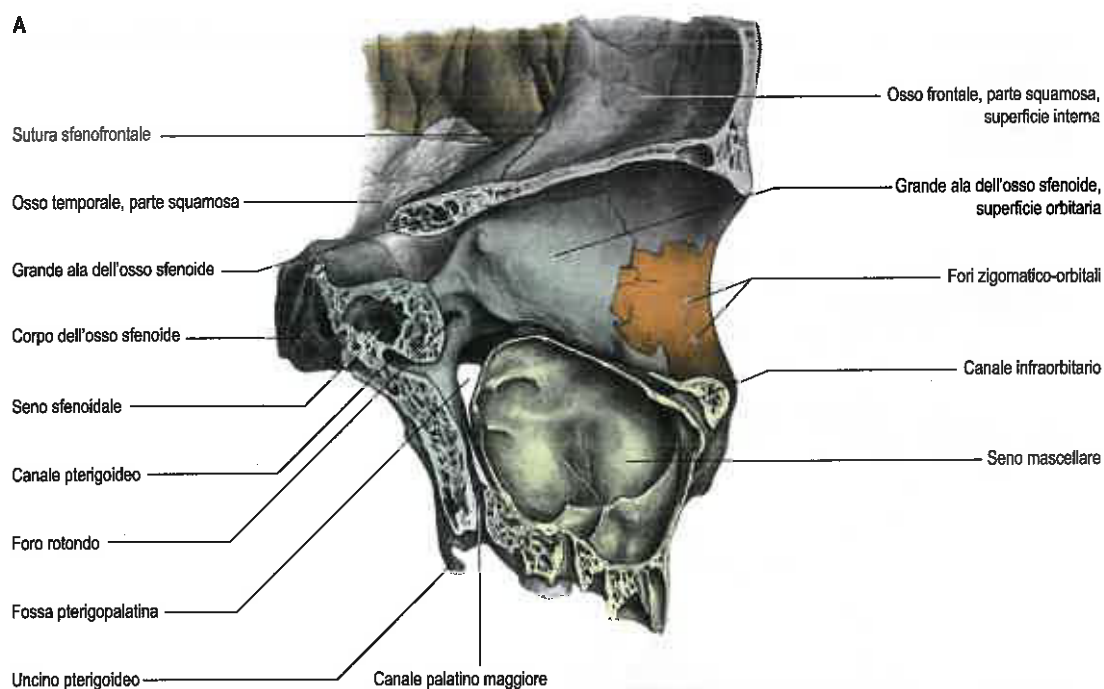
*Sonda posizionata nella via di drenaggio del seno frontale nel meato medio

Fig. 22.5 A,B. Vedute sagittali dello scheletro facciale, che mostra il pavimento della fossa cranica anteriore, la parete laterale della cavità nasale, il palato duro e il seno sfenoidale. In (B), nella parete laterale della cavità nasale, il cornetto medio è stato rimosso per mettere in evidenza il processo uncinato. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

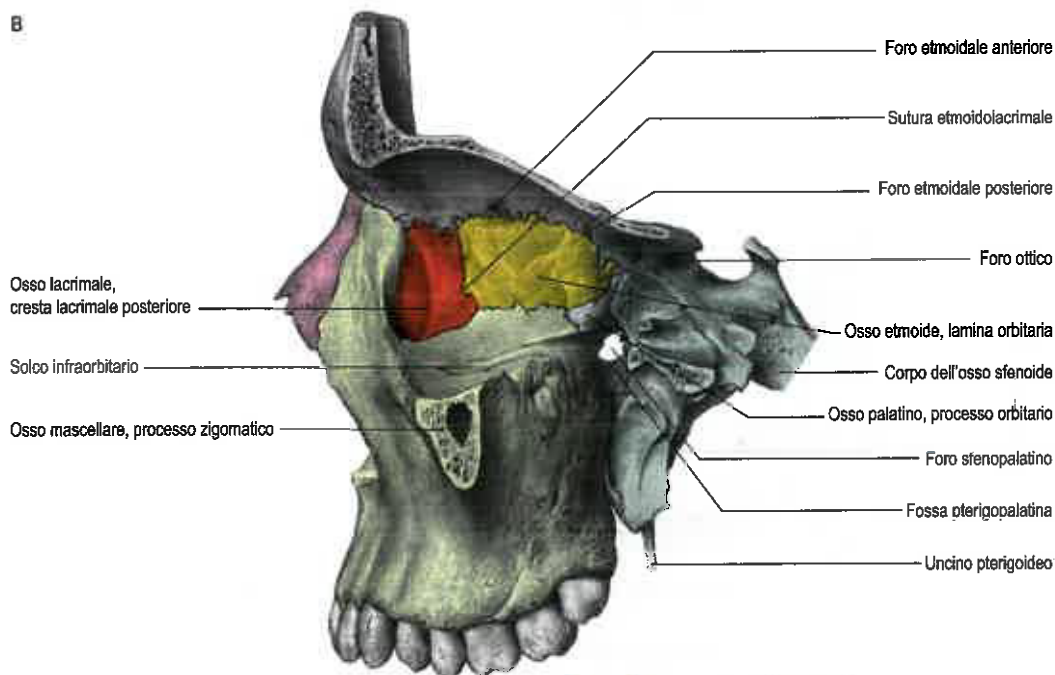
to nasale. In alto la superficie contiene numerosi solchi verticali che danno passaggio ai fasci dei nervi olfattivi. Posteriormente è diviso dallo stretto e obliquo meato superiore, delimitato in alto dal cornetto nasale superiore, curvo e sottile. Le cellule etmoidali posteriori si apro-

no nel meato superiore. La superficie convessa del cornetto nasale medio si estende lungo l'intera superficie mediale del labirinto, anteroinferiormente al meato superiore. La sua estremità inferiore è spessa, mentre la sua superficie laterale è concava e forma parte del meato me-

A



B



Osso parietale	Osso sfenoide
Osso mascellare	Osso palatino
Osso frontale	Osso etmoide
Osso nasale	Osso lacrimale
Osso temporale	Osso zigomatico

Fig. 22.6 A. Veduta sagittale dello scheletro faciale, che mostra le ossa che formano la parete laterale dell'orbita sinistra e del seno mascellare. **B.** Ossa che formano la parete mediale e il pavimento dell'orbita sinistra. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

dio. Le cellule etmoidali medie determinano una sporgenza, la bolla etmoidale, sulla parete laterale del meato medio e si aprono nel meato, a livello della bolla o appena sopra a essa. Un infundibolo ricurvo si estende in alto e in avanti a partire dal meato medio e comunica con le cellule etmoidali anteriori. In più del 50% dei crani si continua in alto nel condotto nasofrontale per comprendere il punto di drenaggio del seno frontale. (Le cellule etmoidali sono descritte ulteriormente a pagina 562.)

Ossificazione

L'osso etmoide si sviluppa nella capsula cartilaginea nasale a partire da tre centri di ossificazione, uno nella lamina perpendicolare e uno in ciascuno dei due labirinti. Questi ultimi due appaiono nelle lamine orbitali tra il 4° e il 5° mese di vita intrauterina e si estendono nelle conche etmoidali. Alla nascita, i labirinti, sebbene scarsamente sviluppati, sono in parte ossificati e in parte cartilaginei. La lamina perpendicolare

inizia a ossificarsi da un centro mediano nel 1° anno e si fonde con i labirinti nel 2° anno. La lamina cribrosa è ossificata in parte dalla lamina perpendicolare e in parte dai labirinti. La *crista galli* ossifica nel corso del 2° anno. Le porzioni dell'osso etmoide si uniscono per formare un singolo osso intorno ai 3 anni di età. Le cellule etmoidali iniziano a svilupparsi a 3 mesi di vita intrauterina e sono pertanto presenti al momento della nascita, sebbene ne sia difficile la visualizzazione radiografica sino al compimento del 1° anno di età. Esse crescono lentamente e raggiungono la dimensione dell'adulto intorno ai 12 anni.

CORNETTO NASALE INFERIORE

I cornetti nasali inferiori sono lamine ricurve a orientamento orizzontale articolate con le pareti laterali delle cavità nasali (si veda Fig. 22.5). Ciascuno di essi presenta due superfici, mediale e laterale, due margini, superiore e inferiore, e due estremità, anteriore e posteriore. La superficie mediale è convessa, perforata da molte aperture e solcata da vasi in senso longitudinale. La superficie laterale è concava e partecipa alla formazione del meato inferiore. Il margine superiore, sottile e irregolare, può essere suddiviso in tre segmenti: uno anteriore che si articola con la cresta concale dell'osso mascellare, uno posteriore che si articola con la cresta concale dell'osso palatino e uno intermedio che presenta tre processi, di dimensione e forma variabili. Il processo lacrimale è piccolo e appuntito ed è diretto verso la fronte. Si articola all'apice con un processo che discende dall'osso lacrimale e lungo i suoi margini con i labbri del canale nasolacrimale sulla superficie mediale dell'osso mascellare, contribuendo così al completamento del canale nasolacrimale. Più indietro un sottile processo etmoidale risale per congiungersi con il processo uncinato dell'osso etmoide. Un sottile processo mascellare origina dal segmento intermedio del margine superiore, curva in direzione inferolaterale per articularsi con la superficie mediale dell'osso mascellare a livello dell'apertura del seno mascellare. Il margine inferiore è spesso e spugnoso, specialmente nella sua porzione centrale. Le estremità anteriore e posteriore del cornetto nasale inferiore sono entrambe più o meno affusolate, quella posteriore di più rispetto a quella anteriore.

Ossificazione

L'ossificazione del cornetto nasale inferiore avviene a partire da un centro che fa la sua comparsa intorno al 5° mese di vita fetale a livello del margine inferiore ricurvo della parete laterale della capsula nasale cartilaginea. Il cornetto inferiore perde la propria continuità con la capsula nasale nel corso dell'ossificazione.

OSSO LACRIMALE

Le ossa lacrimali sono le più piccole e le più fragili ossa craniche e si trovano anteriormente nella parete mediale delle orbite (si vedano Figg. 22.5B e 22.6B). Ciascuna di esse presenta due superfici, mediale e laterale, e quattro margini, anteriore, posteriore, superiore e inferiore. La superficie laterale, orbitaria, è divisa da una cresta lacrimale posteriore orientata in senso verticale. Anteriormente alla cresta si trova un solco verticale il cui margine anteriore si articola con il margine posteriore del processo frontale dell'osso mascellare per completare la fossa che alloggia il sacco lacrimale. La parete mediale della cresta si prolunga in un processo discendente che contribuisce alla formazione del canale nasolacrimale, unendosi ai labbri del solco nasolacrimale dell'osso mascellare e al processo lacrimale del cornetto nasale inferiore. Una parte liscia della parete mediale dell'orbita si trova dietro la cresta lacrimale posteriore; sulla sua superficie è sulla cresta si inserisce la parte lacrimale del muscolo orbicolare dell'occhio. La superficie termina in basso nell'uncino lacrimale che, articolandosi con l'osso mascellare, completa l'apertura superiore del canale nasolacrimale. L'uncino può talvolta presentarsi come un piccolo osso lacrimale separato. La regione anteroinferiore della superficie mediale o nasale è parte del meato medio. La sua porzione posterosuperiore si congiunge all'osso etmoide per completare alcune delle cellule etmoidali. Il margine anteriore dell'osso lacrimale si articola con il processo frontale dell'osso mascellare, il margine posteriore con la lamina orbitaria dell'osso etmoide, il margine superiore con l'osso frontale e il margine inferiore con la superficie orbitaria dell'osso mascellare.

Ossificazione

L'ossificazione dell'osso lacrimale avviene a partire da un centro che compare a circa 12 settimane di vita intrauterina nel mesenchima che riveste la capsula nasale. In età avanzata l'osso lacrimale è soggetto a erosioni focali.

OSSO NASALE

Le due ossa nasali sono piccole, oblunghe, di forma e dimensioni variabili; esse sono comprese, una accanto all'altra, tra i processi frontali delle ossa mascellari (si vedano Figg. 22.4, 22.5 e 22.6B). Esse formano insieme il ponte, o dorso nasale. Ciascun osso nasale presenta due superfici, esterna e interna, e quattro margini, superiore, inferiore, laterale e mediale. La superficie esterna presenta un profilo concavo-convesso in senso discendente, mentre è concava in senso trasverso. È ricoperta dal muscolo procero e dal muscolo nasale ed è perforata centralmente da un piccolo foro che dà passaggio a una vena. La superficie interna, concava in senso trasversale, è percorsa da un solco longitudinale che accoglie il nervo etmoidale anteriore. Il margine superiore, spesso e dentellato, si articola con la parte nasale dell'osso frontale. Il margine inferiore, sottile e incavato, è in continuità con la cartilagine nasale laterale. Il margine laterale si articola con il processo frontale dell'osso mascellare. Il margine mediale, più spesso in alto, si articola con il controlaterale e si estende indietro in una cresta verticale, che forma una piccola parte del setto nasale. Si articola dall'alto al basso: con la spina nasale dell'osso frontale, con la lamina perpendicolare dell'osso etmoide, e con la cartilagine settale del naso.

Ossificazione

L'ossificazione dell'osso nasale avviene a partire da un centro che appare precocemente nel corso del 5° mese di vita intrauterina nel mesenchima che ricopre la parte anteriore cartilaginea della capsula nasale.

VOMERE

Il vomere è un osso sottile, appiattito, di forma all'incirca trapezoidale (si veda Fig. 22.4). Forma la porzione posteroinferiore del setto nasale e presenta due superfici e quattro margini. Entrambe le superfici sono percorse da solchi per vasi e nervi. Un solco ben visibile per il nervo e i vasi nasopalatini decorre obliquamente su un piano anteroinferiore. Il margine superiore è particolarmente spesso e presenta un profondo canale compreso tra due ali sporgenti, nel quale si incunea il rostro del corpo dell'osso sfenoide. Le ali si articolano con le conche sfenoidali, con il processo vaginale delle lamine pterigoidee mediali dell'osso sfenoide e con i processi sfenoidali delle ossa palatine. Dove ciascuna ala si viene a trovare tra il corpo dell'osso sfenoide e il processo vaginale, la sua superficie inferiore contribuisce alla formazione del canale vomerovaginale. Il margine inferiore si articola con le creste nasali mediane delle ossa mascellari e palatine. Il margine anteriore è il più lungo e si articola nella sua metà superiore con la lamina perpendicolare dell'osso etmoide. La sua metà inferiore presenta una fessura che accoglie il margine inferiore della cartilagine del setto nasale. Il margine posteriore è concavo, grosso e bifido superiormente, mentre è sottile inferiormente; separa le aperture nasali posteriori. L'estremità anteriore del vomere si articola con il margine posteriore della cresta incisiva dell'osso mascellare e discende tra i canali incisivi.

L'impossibilità di identificare il vomere durante l'ecografia prenatale nel primo trimestre e all'inizio del secondo trimestre di gravidanza è stata suggerita come marcatore per la trisomia 13 o 21, con un'accuratezza diagnostica di 0,985 (Mihailovic et al. 2012).

Ossificazione

Inizialmente il setto nasale è formato da una lamina cartilaginea, la cui parte superiore ossifica per formare la lamina perpendicolare dell'osso etmoide. La sua porzione anteroinferiore persiste come cartilagine settale. Il vomere ossifica nello strato di tessuto connettivo che ricopre, su ciascun lato, posteroinferiormente la cartilagine. Intorno all'8ª settimana di vita intrauterina compaiono due centri ai lati della linea mediana

che, verso la 12ª settimana, si fondono sotto la cartilagine per formare un profondo solco per la cartilagine nasale del setto. L'unione delle lamelle ossee progredisce in senso anterosuperiore, mentre la cartilagine frapposta viene riassorbita. Alla pubertà le lamelle sono quasi unite, ma la prova della loro origine bilaminare è rivelata dalle ali rivolte verso l'esterno e dal solco marginale anteriore.

OSSO ZIGOMATICO

Ciascun osso zigomatico forma la prominenza della guancia, contribuisce alla formazione del pavimento e della parete laterale dell'orbita nonché delle pareti delle fosse temporale e infratemporale, e completa l'arcata zigomatica. Ciascun osso zigomatico è grossolanamente quadrangolare ed è descritto come dotato di tre superfici, cinque margini e due processi (Fig. 22.7).

La superficie laterale, o faciale, è convessa ed è perforata accanto al suo margine orbitario dal foro zigomaticofaciale, che è spesso duplice e talvolta può mancare del tutto, e dà passaggio al nervo e ai vasi zigomaticofacciali. Questa superficie dà inserzione al muscolo grande zigomatico posteriormente e al muscolo piccolo zigomatico anteriormente. La superficie posteromediale, o temporale, presenta un'area anteriore rugosa per l'articolazione con il processo zigomatico dell'osso mascellare e un'area posteriore liscia e concava che si estende verso l'alto posteriormente sul suo processo frontale formando la superficie anteriore della fossa temporale. Si estende anche indietro sulla superficie mediale del processo temporale, formando la parete laterale incompleta per la fossa infratemporale. Il foro zigomaticotemporale attraversa questa superficie accanto alla base del processo frontale. La superficie orbitaria, liscia e concava, forma la parte anterolaterale del pavimento e della parete laterale contigua dell'orbita e si estende verso l'alto sulla superficie mediale del suo processo frontale. In genere essa presenta i fori zigomatico-orbitari che rappresentano le aperture di canali che comunicano con i fori zigomaticofacciali e zigomaticotemporale.

Il margine anterosuperiore, o orbitario, concavo e liscio, forma, inferolateralmente, la circonferenza dell'apertura dell'orbita e separa le superfici orbitaria e laterale dell'osso. Il margine anteroinferiore, o mascellare, si articola con l'osso mascellare. La sua estremità mediale si assottiglia sopra il foro infraorbitario. Parte del muscolo elevatore del labbro superiore si inserisce su questa superficie. Il margine posterosuperiore, o temporale, è sinuoso, convesso superiormente e concavo inferiormente, ed è in continuità con il margine posteriore del processo frontale e con il margine superiore dell'arcata zigomatica. La fascia temporale si inserisce su questo margine. Spesso un piccolo tubercolo marginale è facilmente palpabile sotto la sutura frontozigomatica. Il margine posteroinferiore è rugoso per l'inserzione del muscolo massetere. Il margine posteromediale dentellato si articola con la grande ala dell'osso sfenoide superiormente e con la superficie orbitaria dell'osso mascellare inferiormente. Tra queste regioni dentellate è compresa una breve parte concava, non articolare, che forma in genere l'estremità laterale della fessura orbitaria inferiore. Quando questa parte è assente, la

fessura è allora completata dall'articolazione dell'osso mascellare con l'osso sfenoide o dall'interposizione di un piccolo osso suturale che si pone tra questi.

Il processo frontale, grosso e dentellato, si articola superiormente con il processo zigomatico dell'osso frontale e indietro con la grande ala dell'osso sfenoide. Un tubercolo di dimensione e forma variabili, il tubercolo di Whitnall, compare in genere sul suo versante orbitario, all'interno dell'apertura dell'orbita, 1 cm circa sotto la sutura frontozigomatica. Questo tubercolo dà inserzione al legamento laterale della palpebra, al legamento sospenditore dell'occhio e a parte dell'aponeurosi del muscolo elevatore della palpebra superiore. Il processo temporale, diretto verso dietro, presenta un'estremità obliqua e dentellata che si articola con il processo zigomatico dell'osso temporale per completare l'arcata zigomatica.

Ossificazione

L'ossificazione dell'osso zigomatico avviene a partire da un centro che compare nel tessuto fibroso all'incirca all'8ª settimana di vita intrauterina. L'osso è talvolta suddiviso da una sutura orizzontale in una parte superiore più ampia e in una inferiore più piccola.

OSSO MASCELLARE

Le due ossa mascellari sono, oltre alla mandibola, le ossa della faccia di maggior volume; insieme formano l'intera arcata alveolare superiore. Ciascun osso forma gran parte del pavimento e della parete laterale della cavità nasale e del pavimento dell'orbita, contribuisce alla formazione delle fosse infratemporale e pterigopalatina e delimita le fessure orbitaria inferiore e pterigomascellare. Ciascun osso mascellare presenta un corpo e quattro processi, ovvero i processi zigomatico, frontale, alveolare e palatino (si veda Fig. 22.6; Fig. 22.8).

Corpo

Il corpo dell'osso mascellare ha una forma approssimativamente piramidale e possiede le quattro superfici: anteriore, infratemporale o posteriore, orbitaria e nasale, che racchiudono il seno mascellare.

Superficie anteriore

La superficie anteriore è orientata anterolateralmente e mostra rilievi inferiori che ricoprono le radici dei denti. Superiormente agli incisivi si trova la fossa incisiva, poco profonda, su cui si inserisce il muscolo depressore del setto. Un fascio del muscolo orbicolare della bocca si inserisce sul margine alveolare sotto questa fossa, mentre il muscolo nasale si inserisce superolateralmente rispetto a essa. Lateralmente alla fossa incisiva si trova la più ampia e profonda fossa canina, sulla cui componente ossea si inserisce il muscolo elevatore dell'angolo della bocca. Le fosse canina e incisiva sono separate dall'eminanza della bozza canina che sovrasta l'alveolo del dente canino. Il foro infraorbitario si trova superiormente alla fossa e dà passaggio ai vasi e ai nervi

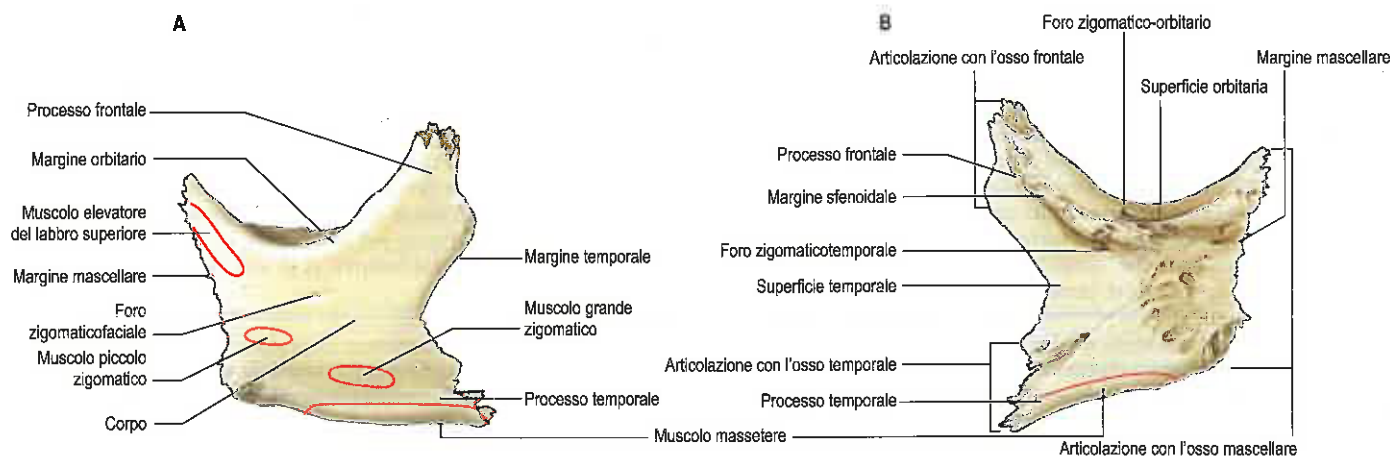


Fig. 22.7 Osso zigomatico. A. Veduta anterolaterale con evidenziate le inserzioni muscolari. B. Veduta posterolaterale.

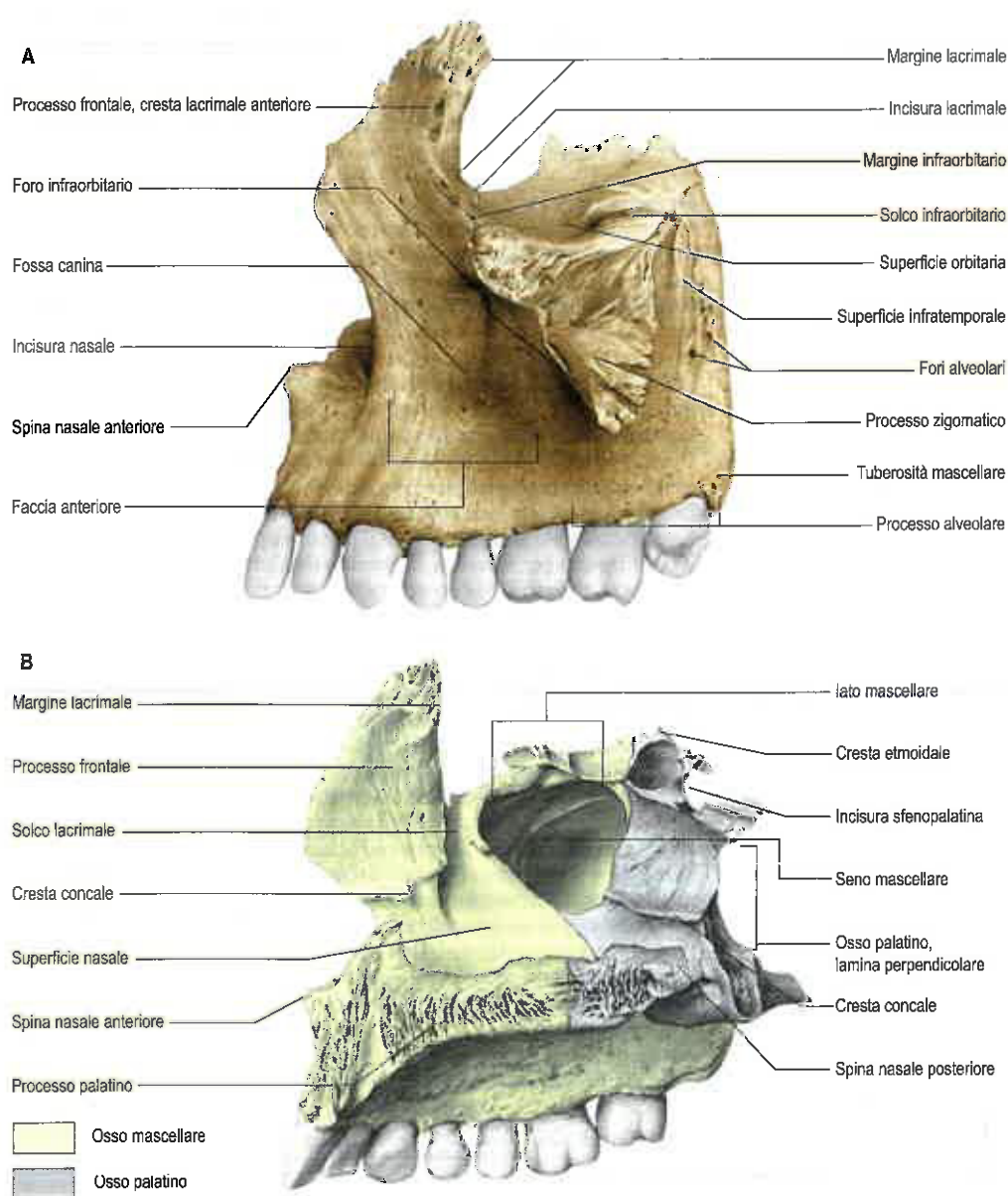


Fig. 22.8 A. Osso mascellare, veduta laterale. **B.** Ossa mascellare e palatino, veduta mediale. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

infraorbitari. Superiormente al foro, un margine ben evidente separa le superfici anteriore e orbitaria dell'osso e contribuisce alla formazione del margine infraorbitario. Il muscolo elevatore del labbro superiore si inserisce a questo livello sopra il foro infraorbitario, mentre il muscolo elevatore dell'angolo della bocca sotto a esso. Medialmente, la superficie anteriore termina in corrispondenza dell'incisura nasale, marcatamente concava, che finisce in un processo appuntito il quale, insieme al suo omologo controlaterale, forma la spina nasale anteriore. I muscoli nasale e depressore del setto si inseriscono sulla superficie anteriore in prossimità dell'incisura.

Superficie infratemporale

Questa superficie, concava e orientata posterolateralmente, forma la parete anteriore della fossa infratemporale. Essa è separata dalla superficie anteriore dal processo zigomatico e da una cresta, la cresta jugale, che risale fino a essa a partire dalla tasca alveolare del primo molare. In prossimità del suo centro si trovano le aperture di due o tre canali alveolari che danno passaggio ai vasi e ai nervi alveolari superiori posteriori. Posteroinferiormente è presente la tuberosità mascellare, rugosa superomedialmente nel punto in cui si articola con il processo piramidale dell'osso palatino. Alcuni fasci del muscolo pterigoideo mediale si inseriscono a questo livello. Superiormente alla tuberosità, il margine anteriore liscio della fossa pterigopalatina è solcato dal pas-

saggio del nervo mascellare nel tratto in cui decorre lateralmente e leggermente verso l'alto e penetra all'interno del canale infraorbitario localizzato sulla superficie orbitaria.

Superficie orbitaria

Questa superficie è liscia e triangolare, e forma la maggior parte del pavimento dell'orbita. Anteriormente il suo margine mediale presenta l'incisura lacrimale, dietro la quale si articola dall'alto in basso con l'osso lacrimale, con la lamina orbitaria dell'osso etmoide e con il processo orbitario dell'osso palatino. Il suo margine posteriore è arrotondato e smusso e forma la maggior parte del margine anteriore della fessura orbitaria inferiore. Il solco infraorbitario si trova centralmente al margine posteriore. Il margine anteriore è parte del margine orbitario e si continua medialmente con la cresta lacrimale del processo frontale dell'osso mascellare. Il solco infraorbitario dà passaggio ai vasi e ai nervi infraorbitari e inizia a metà del margine posteriore, come continuazione del canale posto sulla superficie posteriore. Esso decorre in avanti procedendo nel canale infraorbitario che si apre sulla superficie anteriore sotto al margine infraorbitario. A metà del suo decorso, il canale infraorbitario stacca una piccola branca laterale, il canale sinuoso, che dà passaggio al nervo e ai vasi alveolari superiori anteriori. Il canale sinuoso scende nel pavimento dell'orbita lateralmente al canale infraorbitario, curva medialmente nella parete anteriore del seno mascellare e pas-

sa poi sotto al foro infraorbitario verso il margine dell'apertura anteriore del naso di fronte all'estremità anteriore del cornetto inferiore. Segue il margine inferiore dell'apertura e si apre accanto al setto nasale di fronte al canale incisivo. La sede di inserzione del muscolo obliquo inferiore può essere indicata da una piccola depressione nell'osso a livello dell'angolo anteromediale della superficie orbitaria, lateralmente al canale lacrimale.

Superficie nasale

La superficie nasale presenta posterosuperiormente l'ampio e irregolare iato mascellare che conduce nel seno mascellare. Le semicellette che si trovano in corrispondenza del margine superiore dello iato sono completate dall'articolazione con le ossa etmoide e lacrimale. La superficie liscia e concava, localizzata inferiormente allo iato, forma parte del meato inferiore. Posteriormente, la superficie si irruvidisce nel punto in cui si articola con la lamina perpendicolare dell'osso palatino. Questa superficie è attraversata da un solco che scende in avanti a partire dal margine medioposteriore e si converte nel canale palatino maggiore mediante la lamina perpendicolare. Anteriormente allo iato, un profondo solco nasolacrimale si continua verso l'alto con il canale lacrimale, costituendo i due terzi circa della circonferenza del canale nasolacrimale. Il resto è costituito dalla parte discendente dell'osso lacrimale e dal processo lacrimale del cornetto nasale inferiore. Questo canale convoglia il condotto nasolacrimale verso il meato inferiore. Più in avanti, la cresta obliqua della conca si articola con il cornetto nasale inferiore. La concavità sotto la cresta forma parte del meato inferiore, mentre la superficie soprastante forma parte dell'atrio del meato medio.

Processo zigomatico

Le superfici anteriore, infratemporale e orbitaria dell'osso mascellare convergono in un'estensione di forma piramidale denominata processo zigomatico. Anteriormente esso forma parte della superficie faciale del corpo dell'osso mascellare. Posteriormente è concavo e si continua con la superficie infratemporale. Superiormente è grossolanamente dentellato per l'articolazione con l'osso zigomatico. Inferiormente presenta una cresta ossea arcuata, la cresta zigomaticoalveolare o cresta giugale, che separa la superficie faciale (anteriore) dalla superficie infratemporale.

Processo frontale

Il processo frontale si estende posterosuperiormente tra le ossa nasale e lacrimale. La sua superficie laterale è divisa da una cresta lacrimale verticale a sede anteriore che dà inserzione al legamento mediale della palpebra e che si continua inferiormente con il margine infraorbitario. Un piccolo tubercolo palpabile alla giunzione tra la cresta e la superficie orbitaria è punto di repere del sacco lacrimale. L'area posta anteriormente alla cresta lacrimale è liscia e si fonde inferiormente con la superficie anteriore del corpo dell'osso mascellare. Fasci del muscolo orbicolare dell'occhio e del muscolo elevatore del labbro superiore e dell'ala del naso si inseriscono a questo livello. Dietro la cresta lacrimale anteriore, un solco verticale si unisce al canale che decorre sull'osso lacrimale per completare la fossa lacrimale. La superficie mediale forma parte della parete laterale del naso. Un'area rugosa subapicale si articola con l'osso etmoide e chiude le attigue cellule etmoidali anteriori. Sotto questa una cresta etmoidale obliqua si articola posteriormente con il cornetto nasale medio e anteriormente si trova al di sotto dell'*agger nasi*, una cresta posta anteriormente al cornetto sulla parete laterale del naso. La cresta etmoidale forma il limite superiore dell'atrio del meato medio. Il processo frontale si articola superiormente con la parte nasale dell'osso frontale. Il suo margine anteriore si articola con l'osso nasale, mentre il suo margine posteriore si articola con l'osso lacrimale.

Processo alveolare

Il processo alveolare è spesso e arcuato, più ampio indietro e scavato dagli alveoli per le radici dei denti superiori. Gli otto alveoli su ciascun lato hanno una forma che varia a seconda del tipo di dente. L'alveolo per il canino è il più profondo, gli alveoli per i molari sono i più ampi e sono suddivisi in tre fossette da setti: quelli per gli incisivi e per i se-

condi premolari sono singoli, mentre quello per il primo premolare è in genere doppio. Il muscolo buccinatore si inserisce sulla superficie alveolare esterna sino al livello del primo molare. Quando le due ossa mascellari sono articolate, i processi alveolari formano l'arcata alveolare. Occasionalmente un toro mascellare a prominenza variabile è presente sul palato a livello della linea mediana.

Processo palatino

Il processo palatino, grosso e orizzontale, si estende medialmente a partire dalla parte più bassa del versante mediale dell'osso mascellare. Forma gran parte del pavimento nasale e del palato duro; esso è localizzato più spesso anteriormente. La sua superficie inferiore è concava e irregolare e, articolandosi con l'omonimo processo controlaterale, forma i tre quarti anteriori del palato duro osseo. Il processo palatino mostra numerosi fori e fossette per le ghiandole palatine e, posterolateralmente, due solchi che danno passaggio ai vasi e ai nervi palatini maggiori. Dietro ai denti incisivi, tra le due ossa mascellari, si trova la fossa incisiva. Posteriormente a essa decorre sulla linea mediana la sutura palatina intermascellare che, sebbene sia leggermente rugosa, è in genere relativamente piatta sulla superficie orale. Talvolta i suoi margini ossei si sollevano in una prominenza longitudinale, il toro palatino. Nella fossa incisiva si aprono i due canali incisivi laterali; ciascuno risale nella rispettiva metà della cavità nasale, dando passaggio al ramo terminale dell'arteria palatina maggiore e al nervo nasopalatino. Talvolta sono presenti altri due orifici mediani, i fori incisivi anteriore e posteriore, che danno passaggio ai nervi nasopalatini, con il sinistro che in genere decorre attraverso il foro anteriore e il destro attraverso il foro posteriore. Negli adulti, sulla superficie palatina inferiore è possibile osservare un sottile solco, spesso denominato sutura incisiva, prominente nei crani giovani. Esso si estende anterolateralmente dalla fossa incisiva allo spazio compreso tra i denti incisivo laterale e canino. La superficie superiore del processo palatino è liscia, a concavità trasversale e forma la maggior parte del pavimento del naso. Accanto al suo margine mediano, anteriormente decorre il canale incisivo. Il margine laterale si continua con il corpo dell'osso mascellare. Il margine mediale, più grosso anteriormente, si solleva nella cresta nasale che, con la controlaterale, forma un solco per il vomere. La parte anteriore di questa cresta si solleva verso l'alto come cresta incisiva, prolungandosi in avanti in un processo acuminato che, insieme al controlaterale, forma la spina nasale anteriore. Il margine posteriore è dentellato per l'articolazione con la lamina orizzontale dell'osso palatino.

Seno mascellare

Il seno mascellare è il più ampio dei seni paranasali ed è situato nel corpo dell'osso mascellare. È discusso in dettaglio a pagina 562.

Ossificazione

L'osso mascellare ossifica a partire da un singolo centro in un foglietto di mesenchima che appare al di sopra della fossa canina intorno alla 6ª settimana di vita intrauterina e si espande nel resto dell'osso mascellare e nei suoi processi. La modalità di diffusione dell'ossificazione può lasciare inizialmente una zona non mineralizzata che corrisponde all'incirca alla sede in cui si sviluppa la sutura premaxillare. Tale zona, tuttavia, va presto incontro a ossificazione. Non esiste prova che confermi l'esistenza di un centro di ossificazione separato per la porzione che accoglie gli incisivi dell'osso mascellare, ovvero la premaxilla.

Il seno mascellare origina come un incavo poco profondo sulla superficie nasale intorno al 4° mese di vita intrauterina. Il seno, pur essendo alla nascita di piccole dimensioni, è bene identificabile radiograficamente. Dopo la nascita si espande contestualmente alla crescita dell'osso mascellare, ma raggiunge lo sviluppo completo solo in seguito all'eruzione dei denti permanenti. Il nervo e i vasi infraorbitari si trovano, per un certo tempo, in un solco aperto nel pavimento dell'orbita; la parte anteriore del solco è successivamente trasformata in un canale da una lamina che si accresce dalla sua faccia laterale.

Alla nascita le dimensioni trasversale e sagittale dell'osso mascellare sono maggiori rispetto alla dimensione verticale. Il processo frontale è prominente, ma il corpo è poco più grande di un processo alveolare, in quanto gli alveoli raggiungono quasi il pavimento orbitario. Negli adulti la dimensione verticale è la maggiore, riflettendo lo sviluppo del

processo alveolare e l'allargamento del seno. Quando si perdono i denti, l'osso ritorna alla sua forma infantile; la sua altezza diminuisce, il processo alveolare si riassorbe e le porzioni inferiori dell'osso si contraggono e si riducono di spessore a scapito della parete labiale.

OSSO PALATINO

Le ossa palatine sono situate posteriormente nella cavità nasale, tra le ossa mascellari e i processi pterigoidei dello sfenoide. Ciascun osso palatino contribuisce alla formazione del pavimento e delle pareti della cavità nasale, del pavimento dell'orbita e del palato duro, delle fosse pterigopalatina e pterigoidea e della fessura orbitaria inferiore. Ogni osso palatino presenta due lamine, la lamina orizzontale e la lamina perpendicolare, disposte a forma di L, e possiede tre processi, il piramidale, l'orbitario e lo sfenoidale (Fig. 22.9).

Lamina orizzontale

La lamina orizzontale è di forma quadrangolare e possiede due superfici, nasale e palatina, e quattro margini, anteriore, posteriore, laterale e mediale. La superficie nasale, concava trasversalmente, forma la parte posteriore del pavimento della cavità nasale. La superficie palatina forma il quarto posteriore del palato osseo insieme al suo omologo controlaterale. Presso il suo margine posteriore si trova spesso una cresta ricurva, la cresta palatina. Il margine posteriore è sottile e concavo; su esso e sulla superficie adiacente dietro la cresta palatina si inserisce il largo tendine del muscolo tensore del velo palatino. L'estremità mediale del margine posteriore, insieme con la sua omologa controlaterale, forma una sporgenza posteriore mediana, la spina nasale posteriore a cui si inserisce il muscolo dell'ugola. Il margine anteriore è dentellato e si articola con il processo palatino dell'osso mascellare. Il margine laterale si continua con il processo perpendicolare dell'osso palatino ed è percorso dal solco palatino maggiore. Il margine mediale è grosso e dentellato e si articola sulla linea mediana con il suo omologo controlaterale, formando la parte posteriore della cresta nasale che si articola con la parte posteriore dell'estremità inferiore del vomere.

Lamina perpendicolare

La lamina perpendicolare è sottile e allungata; presenta due superfici, nasale e mascellare, e quattro margini, anteriore, posteriore, superiore e inferiore (si vedano Figg. 22.8B e 22.9). La superficie nasale o mediale presenta due creste, concale ed etmoidale, e presenta aree che contribuiscono alla formazione dei meati inferiore, medio e superiore. Inferiormente, la superficie nasale è concava nel punto in cui contribuisce alla

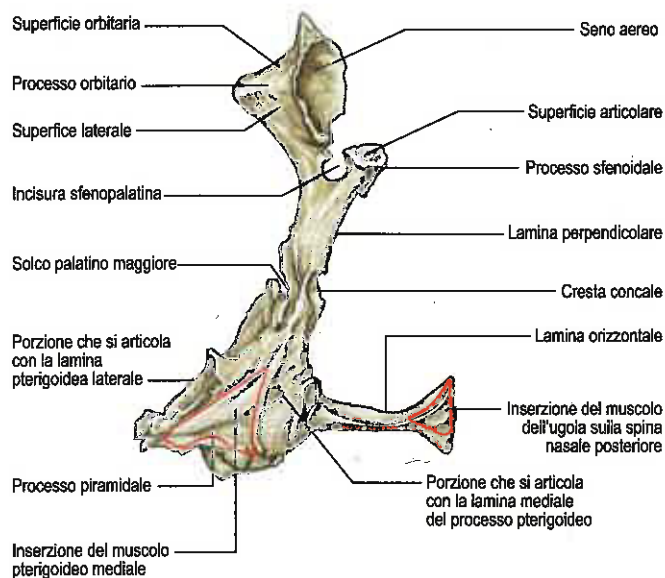


Fig. 22.9 Osso palatino, veduta posteriore.

formazione di parte del meato inferiore. Superiormente presenta la cresta concale orizzontale che si articola con il cornetto inferiore. Sopra la cresta concale la superficie mostra una lieve depressione che forma parte del meato medio: è limitata superiormente dalla cresta etmoidale per il cornetto nasale medio, sopra la quale si trova un solco stretto e orizzontale che forma parte del meato superiore.

La superficie mascellare è assai rugosa e irregolare e si articola con la superficie nasale dell'osso mascellare. Posterosuperiormente essa forma la parete mediale della fossa pterigopalatina, che si presenta liscia. La sua area anteriore, anch'essa liscia, sporge da dietro oltre allo iato mascellare, per formare la parte posteriore della parete mediale del seno mascellare. Un profondo solco, il solco pterigopalatino, discende con un decorso obliquo su questa faccia: esso è trasformato in canale dall'articolazione con l'osso mascellare e si trova posteriormente sulla superficie mascellare; esso dà passaggio al nervo e ai vasi palatini maggiori.

Il margine anteriore è sottile e irregolare. Mostra a livello della cresta concale una lamina appuntita che si estende inferiormente e posteriormente al processo mascellare del cornetto inferiore: si articola con esso e forma la parete mediale del seno mascellare. Il margine posteriore si articola a mezzo di una sutura dentellata con la lamina pterigoidea mediale. Esso si continua superiormente con il processo sfenoidale dell'osso palatino e si estende inferiormente nel suo processo piramidale. I processi orbitario e sfenoidale si estendono dal margine superiore; essi sono separati dall'incisura sfenopalatina, che è trasformata in un foro, il foro sfenopalatino, dall'articolazione con il corpo dell'osso sfenoide. Questo foro mette in comunicazione la fossa pterigopalatina con la parte posteriore del meato superiore e dà passaggio ai vasi sfenopalatini e ai nervi nasali superiori posteriori. Il margine inferiore è in continuità con il margine laterale della lamina orizzontale e accoglie l'estremità inferiore del canale palatino maggiore o pterigopalatino, di fronte al processo piramidale.

Processo piramidale

Il processo piramidale si inclina in direzione posterolaterale a partire dalla giunzione delle lamine orizzontale e perpendicolare, e si incastra nell'angolo compreso tra le lamine pterigoidee dell'osso sfenoide. Sulla sua superficie posteriore si trova un'area triangolare liscia, incavata, che completa la parte inferiore della fossa pterigoidea; essa è delimitata su ciascun lato da grossolani solchi articolari che si articolano con le lamine pterigoidee. Anteriormente, la superficie laterale si articola con la tuberosità mascellare. Quest'area dà inserzione alle fibre del capo superficiale del muscolo pterigoideo mediale. Posteriormente presenta un'area liscia triangolare che appare nella parte bassa della fossa infratemporale tra la tuberosità mascellare e la lamina pterigoidea laterale. La superficie inferiore, vicino alla sua unione con la lamina orizzontale, presenta i fori palatini minori che danno passaggio ai nervi e ai vasi palatini minori.

Processo orbitario

Il processo orbitario è diretto superolateralmente dalla parte anteriore del processo perpendicolare a cui è unito da un "collo" ristretto. Racchiude un seno pneumatico e presenta tre superfici articolari e due superfici non articolari. Tra le superfici articolari, la superficie allungata anteriore, o mascellare, è orientata verso il basso e in direzione anterolaterale e si articola con l'osso mascellare. La superficie posteriore, o sfenoidale, è diretta verso l'alto e posteromedialmente, e accoglie l'apertura di un seno. In genere comunica con il seno sfenoidale, ed è completata dalla conca sfenoidale. La superficie mediale o etmoidale è orientata in senso anteromediale e si articola con il labirinto dell'osso etmoide. Spesso il seno del processo orbitario si apre su questa superficie per poi comunicare con le cellule etmoidali posteriori. Più raramente si apre su entrambe le superfici, sfenoidale ed etmoidale; in questo caso comunica sia con le cellule etmoidali posteriori sia con il seno sfenoidale.

Delle superfici non articolari, la superficie triangolare superiore, o orbitaria, è orientata in direzione superolaterale e forma la parte posteriore del pavimento orbitario. La superficie laterale è allungata, si trova di fronte alla fossa pterigopalatina ed è separata dalla superficie orbitaria da un margine smusso, che forma la parte mediale del margine inferiore della fessura orbitaria inferiore. Questa superficie può presentare un solco per il nervo mascellare, diretto superolateralmente, che si con-

tinua nel solco sulla superficie posterosuperiore dell'osso mascellare. Il margine tra le superfici laterale e posteriore discende anteriormente all'incisura sfenopalatina.

Processo sfenoidale

Il processo sfenoidale è una sottile lamina diretta superomedialmente, più piccolo del processo orbitario e posto più in basso rispetto a esso. La sua superficie superiore si articola con la conca sfenoidale e, sopra a essa, con la radice della lamina pterigoidea mediale. Presenta un solco che contribuisce alla formazione del canale palatovaginale. La superficie inferomediale concava forma parte del tetto e della parete laterale del naso. Posteriormente, la superficie laterale si articola con la lamina pterigoidea mediale, mentre la sua porzione anteriore, liscia, forma parte della parete mediale della fossa pterigopalatina. Il margine posteriore si articola con il processo vaginale della lamina pterigoidea mediale. Il margine anteriore delimita l'estremità posteriore dell'incisura sfenopalatina. Il margine mediale si articola con l'ala del vomere. L'incisura sfenopalatina, posta tra i due processi, è trasformata in un foro, il foro sfenopalatino, dall'articolazione con il corpo dell'osso sfenoide.

Ossificazione

L'ossificazione dell'osso palatino avviene nel mesenchima a partire da un centro nella lamina perpendicolare che compare nel corso dell'8ª settimana di vita intrauterina. A partire da questo centro, l'ossificazione si diffonde a tutte le altre regioni. Alla nascita, l'altezza della lamina perpendicolare equivale all'ampiezza della lamina orizzontale, mentre negli adulti è grande quasi il doppio; questi cambiamenti di proporzioni sono in linea con quelli che avvengono nell'osso mascellare.

FRATTURE DELLO SCHELETRO FACIALE

Un trauma alla faccia è comune; la prognosi è correlata al meccanismo della lesione in termini di gravità e ritardi nel trattamento. Sono coinvolti sia i tessuti molli sia i tessuti duri. Lesioni da moderate a gravi provocano una frattura dello scheletro facciale che compromette la funzione masticatoria e orbitaria. Un sostegno scheletrico insufficiente dei tessuti molli contribuisce all'asimmetria facciale; la perdita ulteriore di tessuti molli e la successiva cicatrizzazione aggravano ulteriormente la situazione. Alcune fratture coinvolgono i forami neurali, danneggiano i rami del nervo trigemino e comportano deficit sensoriali. La morfologia delle fratture varia in base alla quantità di energia assorbita e a fattori anatomici locali, quali ad esempio i siti che presentano una maggiore debolezza.

La direzione e la grandezza delle forze applicate determinano la dislocazione di tali fratture, che si modificano in base alle inserzioni muscolari e allo stato della dentizione. Ad esempio, un terzo molare inferiore non eretto può generare un punto di debolezza in corrispondenza dell'angolo mandibolare.

I muscoli pterigoidei laterali spesso dislocano medialmente il condilo della mandibola fratturato. I muscoli massetere, temporale e pterigoideo mediale possono stabilizzare le fratture della mandibola laddove sono verticalmente o orizzontalmente favorevoli, dislocando invece quelle che sono verticalmente e orizzontalmente sfavorevoli. Lesioni gravi al terzo medio della faccia possono comportare una disgiunzione craniofaciale; il terzo medio scivola inferiormente verso il basso rispetto alla base cranica anteriore angolata e robusta. Ciò provoca un apparente allungamento della faccia e un aspetto del viso schiacciato. A causa di questo spostamento verso il basso e all'indietro è possibile si abbia ostruzione delle vie aeree. Le fratture della mandibola anteriore possono causare la perdita di sostegno dei muscoli che controllano anteriormente la posizione della lingua anteriore e può altresì contribuire alla chiusura delle vie aeree.

Sebbene le fratture che si verificano a seguito di traumi gravi siano spesso complesse, è opportuno descriverle distintamente come fratture del terzo superiore, medio e inferiore della faccia, anche se esse possono coinvolgere una o più di queste aree. Le fratture del terzo superiore coinvolgono le ossa frontali. Le fratture del terzo medio coinvolgono il complesso nasoetmoidale, l'orbita, il complesso zigomatico e l'osso mascellare. Le fratture del terzo inferiore corrispondono alle fratture della mandibola.

Terzo superiore della faccia

Le fratture nel terzo superiore della faccia sono quasi inevitabilmente fratture comminute, spesso associate a fratture del terzo medio della faccia. Le fratture dell'osso frontale possono coinvolgere i seni frontali e/o il tetto dell'orbita. Se si traumatizza il condotto frontonasale, il suo drenaggio può essere compromesso, con conseguente predisposizione alla risalita di infezioni verso l'interno del cranio e allo sviluppo di mucoceli nei seni frontali (Eljamel e Foy 1990). Questo rischio può essere ridotto al minimo con l'impiego di stent frontonasali o con l'obliterazione del condotto nasofrontale e del seno frontale usando innesti ossei autologhi. Le fratture che interessano sia le pareti anteriori sia quelle posteriori del seno frontale possono anche determinare un rischio di infezione intracranica precoce o tardiva; per prevenire questa complicanza, è spesso necessario obliterare o cranializzare i seni frontali. La cranializzazione dei seni frontali prevede l'asportazione della parete posteriore e di tutta la mucosa dei seni frontali, eseguita tipicamente attraverso una craniotomia frontale. Le fratture della parete posteriore del seno frontale possono essere associate a deiscenze durali con rinorrea cerebrospinale; tali deiscenze devono essere riparate contemporaneamente. Le fratture che coinvolgono il tetto dell'orbita possono accompagnarsi a dislocazione del bulbo oculare, diplopia e lesione del nervo sopraorbitario.

Terzo medio della faccia

Il terzo medio della faccia è definito come l'area delimitata superiormente da una linea trasversale che collega le due suture zigomaticofrontali e passa attraverso le suture frontomascellare e frontonasale; tale area è delimitata inferiormente dal piano occlusale dei denti mascellari. Posteriormente la regione è delimitata dalla giunzione sfenoetmoidale e comprende inferiormente i margini liberi delle lamine pterigoidee. Le fratture del terzo medio della faccia possono coinvolgere le ossa mascellari (Le Fort 1901), le ossa palatine, zigomatiche, i processi zigomatici delle ossa temporali, le ossa nasali, il vomere, l'osso etmoide con i cornetti nasali, nonché il corpo e le grandi e piccole ali dell'osso sfenoide. Oggi si associa un valore pressoché storico al sistema di classificazione che suddivide le fratture in fratture dei blocchi centrali e in quelle che coinvolgono il terzo medio laterale, tuttavia resta un punto di partenza per una descrizione iniziale che viene poi elaborata attraverso la definizione dell'estensione delle fratture nel terzo superiore e nel cranio.

Terzo medio centrale della faccia

La maggior parte dello scheletro del terzo medio centrale è composta da sottili lamine di osso corticale con rinforzi più robusti come, ad esempio, il palato e il processo alveolare; il margine laterale dell'apertura piriforme che si estende verso l'alto sino al margine orbitario mediale passando attraverso la fossa canina e, infine, alla glabella; il pilastro zigomatico e le sue connessioni con i margini orbitali inferiore e laterale e con l'arcata zigomatica; i margini orbitali e le lamine pterigoidee. Qualunque sia la configurazione della frattura, in tutti gli esempi di frattura mascellare si osserva la compromissione della lamina pterigoidea. La resistenza è dovuta alla superficie facciale dello scheletro che, pur essendo sottile in molte aree, è rinforzato secondo linee crociate. Il progetto dello scheletro è idealmente perfetto per trasmettere le forze occlusali verticalmente in direzione della base cranica.

Le fratture del terzo medio della faccia possono coinvolgere il complesso nasoetmoidale singolarmente o come parte di un danno più complesso nel contesto delle fratture descritte da Le Fort. Le fratture di Le Fort di tipo I, II o III coinvolgono inevitabilmente la fossa infratemporale. Le ossa mediofaciali trasmettono le forze di impatto direttamente al cranio. Il più importante montante connesso alle fosse infratemporale e pterigopalatina è il pilastro pterigomascellare. Le fratture che interessano questo pilastro possono estendersi in qualsiasi direzione, sino a coinvolgere la base cranica e l'orbita. Le lesioni dei tessuti molli che accompagnano queste fratture possono coinvolgere nervi, vasi ematici e muscoli. Le lesioni del secondo e terzo ramo del nervo trigemino o della corda del timpano causano parestesie buccali, facciali e mascellari, compresa la disgeusia. Le fratture che si estendono all'orbita possono determinare riduzione dell'acuità visiva e oftalmoplegia, mentre un danno neurologico a carico dei nervi motori o un danno diretto ai muscoli può causare problemi nella masticazione, nella deglutizione, nella fonasi, nella funzione dell'orecchio medio e nella motilità oculare. I traumi che coinvolgono il ganglio pterigopalatino esitano

in alterazioni della lacrimazione e della secrezione nasale, mentre quelli che coinvolgono il ganglio otico in un'alterazione della salivazione. Spesso si osservano deformità facciale con mancanza di asimmetria della sporgenza nasale e modificazioni occlusali, e malposizione verticale e anteroposteriore del bulbo oculare.

Complesso nasoetmoidale Le fratture possono interessare la trama osteocartilaginea del naso singolarmente o come parte di traumi complessi che coinvolgono anche i seni paranasali e/o le orbite.

Le fratture semplici interessano le ossa nasali e/o i processi frontali dell'osso mascellare. È necessaria una riduzione chiusa della frattura solo se esita in una dislocazione delle ossa. Il ramo terminale del nervo etmoidale anteriore e i vasi satelliti sono a rischio qualora i traumi coinvolgano il dorso del naso.

I traumi nasali complessi vanno dalla disgiunzione della sutura frontonasale, alla lesione dei condotti nasolacrimali e nasofrontale, alle fratture del complesso etmoidale (Markowitz et al. 1991). La base scheletrica del complesso nasoetmoidale consiste in una robusta intelaiatura a forma di triangolo. In ogni caso, tutte queste strutture sono fragili e una qualsiasi forza sufficiente a determinare una frattura della trama determina una comminazione grave con dislocazione dei frammenti. Le cellule etmoidali fungono da zona di protezione della base cranica contro le forze meccaniche. Un forte impatto mediofaciale, che interessi in particolar modo la zona sopra il ponte del naso, può determinare uno spostamento all'indietro di queste strutture tra le orbite. Ciò può causare un ipertelorismo traumatico, con aumento della distanza tra le due pupille. La dislocazione associata dei legamenti del canto mediale determina un telecanto traumatico. L'aumento della distanza intercantale (nei caucasici normalmente compresa tra i 24 e i 39 mm) può essere corretto con l'impiego di microlamine, spirali di acciaio inossidabile e barrette cantali acriliche. Il danno a carico dell'apparato lacrimale richiede il riavvicinamento delle estremità canalicolari separate o la dacrocistorinostomia. La frammentazione delle lamine cribrose dell'osso etmoide può portare a deiscenze durali e a rinorrea cerebrospinale. Spesso le fratture nasoetmoidali si combinano a fratture più estese dell'osso frontale. La complessità del danno condiziona la successiva ricostruzione facciale.

Fratture di Le Fort di tipo I (frattura di Guerin) Le fratture di Le Fort di tipo I sono caratterizzate dalla presenza di una linea di frattura orizzontale sopra il livello del pavimento del naso che coinvolge il terzo inferiore del setto nasale. Il segmento mobile è composto dal palato, dal processo alveolare e dai terzi inferiori delle lamine pterigoidee.

Fratture di Le Fort di tipo II (fratture piramidali) Le fratture di Le Fort di tipo II sono fratture piramidali che coinvolgono le ossa mascellari. Dal ponte nasale, la frattura penetra nella parete mediale dell'orbita fino a coinvolgere l'osso lacrimale, poi attraversa il margine orbitario inferiore, in genere alla giunzione del terzo mediale ai due terzi laterali; spesso coinvolge il foro infraorbitario. La linea di frattura poi decorre inferiormente alla sutura zigomaticomascellare, attraversando la parete laterale del seno mascellare per estendersi posteriormente e orizzontalmente lungo le lamine pterigoidee. Le ossa zigomatiche e le arcate rimangono attaccate alla base cranica.

Fratture di Le Fort di tipo III Le fratture di Le Fort di tipo III decorrono parallelamente alla base cranica, separando l'intero scheletro mediofaciale dalla base cranica. La frattura si estende attraverso la base nasale e continua indietro lungo l'osso etmoide. La frattura attraversa poi la piccola ala dell'osso sfenoide e, talvolta, coinvolge il foro ottico. In genere, tuttavia, si inclina verso il basso medialmente passando sotto il foro ottico per raggiungere la fessura pterigomascellare e la fossa pterigopalatina. Dalla base della fessura orbitaria inferiore la frattura decorre lateralmente e verso l'alto, separando la grande ala dell'osso sfenoide dall'osso zigomatico per raggiungere la sutura frontozigomatica. La frattura si estende anche verso il basso e indietro lungo la fossa pterigopalatina sino a coinvolgere la radice delle lamine pterigoidee. L'arcata zigomatica è in genere fratturata a livello della sutura zigomaticotemporale (Le Fort 1901).

La riduzione aperta e la fissazione interna sono condotte attraverso incisioni esteticamente gradevoli all'attaccatura dei capelli, sulla palpebra superiore, alla cavità orale e sulla palpebra inferiore (subciliare e transcongiuntivale).

Terzo medio laterale della faccia

Le fratture del terzo medio laterale coinvolgono il complesso zigomaticomascellare. L'osso zigomatico forma la prominenza della guancia. Le fratture depresse del complesso zigomaticomascellare sono il trauma più comune, perché la causa più comune di frattura zigomatica è un trauma provocato da un pugno. Questi traumi possono aver luogo isolatamente o in associazione a fratture da scoppio dell'orbita. Anche le fratture isolate dell'arcata zigomatica causate da un colpo laterale ben diretto sono comuni.

Le fratture classiche del complesso zigomatico coinvolgono le suture zigomaticomascellare, zigomaticotemporale, zigomaticofrontale e sfenozigomatica. La linea di frattura si estende dalla parete laterale dell'orbita lateralmente alla fossa infratemporale a livello della sutura zigomaticofrontale. Da questo punto la linea di frattura si estende in basso per unirsi al versante più laterale della fessura orbitaria inferiore, continua inferiormente lungo la superficie posteriore del contrafforte zigomatico, dove comunica con la prominenza laterale dell'antro mascellare, decorre intorno allo stesso, in alto nel solco buccale nella regione molare superiore e si estende poi in alto verso il foro infraorbitario. Decorre infine lateralmente lungo il pavimento dell'orbita per raggiungere l'estensione laterale della fessura orbitaria inferiore. I segni clinici possono includere asimmetria facciale, parestesia/anestesia del nervo infraorbitario, limitazione dell'apertura della bocca (in presenza di una compressione del processo coronoideo a causa di una frattura depressa dell'arco) e segni di frattura da scoppio dell'orbita (si veda oltre).

Poiché le fratture zigomatiche interessano il seno mascellare, la cui parete laterale spesso si frammenta, e coinvolgono anche la fossa infratemporale, vi è la possibilità che un'infezione si diffonda tra queste strutture e poi attraverso i fori della base cranica sino alla fossa cranica media. Ai pazienti con fratture zigomatiche complesse è opportuno consigliare di trattarsi dallo starnutire o di evitare di soffiarsi il naso, in quanto tali azioni possono forzare l'aria dall'antro ai tessuti circostanti con enfisema chirurgico o all'orbita, con conseguente proptosi dell'occhio. Sebbene lo zigomo possa essere ridotto transoralmente (approccio Keen) o attraverso il sopracciglio (approccio Dingman) o una tecnica *cheek-hook* (approccio Poswillo), probabilmente in questo caso vale la pena menzionare l'approccio temporale Gillies, poiché sfrutta l'anatomia della regione (Gillies et al. 1927). L'incisione è nascosta nell'attaccatura dei capelli e l'approccio dipende dal fatto che la fascia temporale superiore si inserisce nella linea temporale superiore del cranio superiormente e nell'arcata zigomatica inferiormente, e che il muscolo temporale decorre sotto l'arco. Un'incisione attraverso la fascia temporale, senza incidere i muscoli, permette il passaggio di un elevatore in metallo dall'attaccatura dei capelli all'arcata zigomatica e al corpo dell'osso zigomatico. Una trazione verso l'esterno, abbinata alla rotazione, consente una precisa localizzazione dell'osso.

Fratture orbitarie L'orbita è invariabilmente coinvolta nelle fratture dell'osso zigomatico e nelle fratture di Le Fort di tipo II e III. L'orbita può anche essere interessata da fratture dell'osso frontale e da traumi complessi ed estesi a carico del naso. Un trauma contundente diretto al bulbo oculare può portare a una dislocazione del bulbo oculare e alla frattura del sottile pavimento orbitario, o della sua parete mediale, senza che si associ il coinvolgimento del margine orbitario; questa condizione è nota come frattura "da scoppio" (Ahmas et al. 2006). Questo meccanismo protettivo di lesione aiuta a mantenere l'integrità del bulbo stesso rispetto a quella delle pareti dell'orbita. Può accompagnarsi a un'erniazione del grasso periorbitario e/o del muscolo retto inferiore, con conseguenti limitazione dei movimenti dell'occhio, diplopia, abbassamento del margine della pupilla ipsilaterale ed enoftalmo (dovuto all'incremento del volume orbitario) (Manson et al. 1986). Fortunatamente il foro ottico che è situato all'interno della piccola ala dell'osso sfenoide è circondato da osso denso ed è interessato da fratture solo di rado. Il trauma diretto al nervo ottico è perciò raro. Normalmente, il pavimento orbitario viene riparato mediante l'inserimento di un innesto allopastico o autologo (Ellis e Tan 2003).

Terzo inferiore della faccia (mandibola)

La mandibola è essenzialmente un osso tubolare ripiegato a forma di una V smussa (Cap. 24). Questa configurazione di base si modifica in funzione della sede di inserzione dei muscoli, principalmente i musco-

li massetere e pterigoideo mediale che si inseriscono all'angolo, e il muscolo temporale che si inserisce a livello del processo coronoideo. La presenza dei denti, in particolare di quelli con radici lunghe come i canini, o di denti non erotti genera delle linee di debolezza nella mandibola. Quando si perdono i denti, o quando non si sviluppano, il successivo riassorbimento progressivo dell'osso alveolare indica che la mandibola sta ritornando alla sua struttura tubulare di partenza. Come in tutte le ossa tubulari, la parte solida della mandibola risiede in una lamina corticale densa, rinforzata sia anteriormente sia lungo il suo margine inferiore; ne consegue che la mandibola è più robusta anteriormente lungo la linea mediana per diventare progressivamente più fragile posteriormente, verso i processi condilari. Inoltre, come tutte le ossa tubulari, la mandibola presenta una notevole resistenza alle forze compressive, ma si frattura nei siti di sollecitazioni in tensione. Quando è soggetta a sollecitazioni risponde con un particolare pattern di distribuzione delle forze di tensione. Le forze anteriori applicate alla sinfisi mentale o sopra il corpo della mandibola trasmettono la tensione a livello del collo del condilo e anche lungo le lamine corticali linguali del lato controlaterale nella regione molare. La mandibola pertanto si frattura spesso in due siti, mentre le fratture isolate sono relativamente rare. In ordine di frequenza, le fratture si verificano più comunemente a livello del collo del condilo, dell'angolo, della regione parasinfisaria e del corpo della mandibola.

Processo condiloideo

Il condilo è protetto dal trauma diretto dalle arcate zigomatiche. Queste fratture si verificano in genere per trasmissione di una forza che si sviluppa a seguito di un colpo inferto frontalmente alla mandibola o al corpo dal lato opposto. Le fratture si osservano a tutti i livelli del condilo (Loukota et al. 2005). Salvo che nei bambini, la maggior parte delle fratture del condilo non è intracapsulare e si verifica a livello del collo. Esse, in genere, decorrono dall'incisura mandibolare, obliquamente, verso il basso e indietro. Il condilo è in genere dislocato anteromedialmente a causa dell'inserzione del muscolo pterigoideo laterale al disco articolare temporomandibolare, alla capsula e al margine anteriore del collo del condilo. Al giorno d'oggi, la maggior parte delle fratture condilari viene gestita mediante riduzione aperta e mobilizzazione precoce.

Angolo della mandibola

La maggior parte delle fratture della mandibola parte dall'osso alveolare, decorre posteriormente e verso il basso, fino all'angolo. La presenza di un terzo dente molare genera una linea di debolezza con una linea di frattura che decorre attraverso il suo alveolo. La trazione non più bilanciata dei potenti muscoli elevatori, massetere, pterigoideo mediale e temporale tipicamente dislocerà il frammento posteriore in alto, in avanti e medialmente.

Ramo e processo coronoideo

Le fratture a livello del ramo mostrano una dislocazione limitata per l'azione di blocco della cosiddetta fionda pterigomasseterina, con ancoraggio del muscolo pterigoideo mediale medialmente e del muscolo massetere lateralmente; infatti, le loro ampie inserzioni al ramo si estendono lungo le linee di frattura. Similarmente il processo coronoideo subisce raramente una significativa dislocazione, poiché è sostenuto dall'inserzione tendinea del muscolo temporale.

Corpo della mandibola

La maggior parte delle fratture del corpo della mandibola è il risultato di un trauma diretto e tende a concentrarsi nelle regioni del primo molare o del canino. Quanto più anteriore è la sede della frattura, tanto più la dislocazione in alto dei muscoli elevatori è neutralizzata dalla trazione verso il basso del muscolo genioioideo e del ventre anteriore del muscolo digastrico. Quando sono presenti i denti, la dislocazione è contenuta dall'occlusione dentaria; è infatti ostacolata dai denti superiori e inferiori. Nel paziente edentulo, al contrario, la dislocazione può essere considerevole.

Linee di Campbell

Le linee di Campbell sono cinque linee sistematicamente tracciate nel corso della valutazione delle radiografie maxillofaciali. La linea 1 unisce le due suture zigomaticofrontali; decorre lungo i margini orbitali superiori e incrocia la linea mediana a livello della glabella. La linea 2 decor-

re lungo l'osso zigomatico e il margine orbitario inferiore, incrocia il processo frontale dell'osso mascellare e la parete laterale del naso, passa attraverso il setto nasale per seguire un simile percorso verso l'osso zigomatico controlaterale. La linea 3 inizia a livello del condilo della mandibola, decorre lungo l'incisura mandibolare e il processo coronoideo della mandibola, incrocia il seno mascellare dalla parete laterale a quella mediale e continua lungo la parete laterale del naso a livello del pavimento della cavità nasale; segue poi un decorso speculare dal lato controlaterale. La linea 4 segue il piano occlusale dei denti superiori e inferiori e la linea 5 il margine inferiore della mandibola.

Base cranica

Dal punto di vista clinico, la base cranica è costituita dall'insieme delle ossa frontale, etmoide, sfenoide e occipitale. È una piattaforma relativamente solida inclinata a formare un angolo di 45° con il piano occlusale. Le fratture della base cranica non sono ben visibili sulle normali radiografie e sono pertanto meglio evidenziate con le scansioni TC. Tali fratture portano a sanguinamento del pavimento della fossa cranica media che spesso si manifesta con il segno di Battle, cioè come un livido nella zona del processo mastoideo. Queste fratture possono essere associate a deiscenze durali e a rinorrea cioè perdita di liquor dal naso o otorrea per perdita di liquor da una lesione della membrana timpanica. Se questa membrana rimane invece intatta, può presentare emotimpano, ovvero essere blu e rigonfia.

OSTEOTOMIE

Lo scheletro craniofaciale ha un eccellente apporto ematico e può così essere smantellato formando una serie di lembi osteoplastici. Per consentire al chirurgo di affrontare le patologie della base cranica, del midollo cervicale e delle fosse craniche anteriore e posteriore, e per ottenere l'accesso a queste sedi altrimenti inaccessibili è stata impiegata la disarticolazione chirurgica dello scheletro craniofaciale. Lo scopo è creare un'ampia e più diretta esposizione del tessuto patologico e delle strutture vitali contigue senza bisogno di intervenire su strutture non coinvolte dalla malattia. Lo scheletro craniofaciale può essere suddiviso in una serie di osteotomie modulari, che permettono sia la mobilizzazione indipendente sia quella congiunta.

Le ossa zigomatiche, nasali e mascellari possono essere esposte e mobilizzate, sollevando peduncoli sui sovrastanti tessuti molli sia da un solo lato sia da entrambi i lati. Questi approcci migliorano l'accesso alla cavità nasale, ai seni mascellare, etmoidale e sfenoidale, al palato molle e alla rinofaringe, nonché alla fossa infratemporale e allo spazio faringeo. Le esposizioni possono essere estese per ottenere l'accesso alle fosse craniche anteriore e media, al seno cavernoso, al clivus, all'articolazione cranio-cervicale e alle vertebre cervicali superiori.

È stato descritto un gran numero di osteotomie con differente accesso, che si sono rivelate utili in specifiche situazioni cliniche. La maggior parte delle osteotomie descritte segue gli schemi convenzionali delle fratture facciali descritte in precedenza. L'intera emimascella e lo zigomo possono essere mobilizzati e sollevati in peduncoli sui tessuti molli della faccia, su un lato, sezionando l'osso lungo le linee della frattura di Le Fort di tipo II. L'osteotomia viene completata dividendo l'alveolo superiore dal palato appena accanto al setto nasale e alla lamina perpendicolare del vomere. L'osso mascellare può essere mobilizzato in corrispondenza del livello di Le Fort I, esso viene sottofratturato e pedunculizzato sui muscoli palatoglossi e sulle inserzioni dei tessuti molli. Questo fornisce un buon accesso alla rinofaringe, al clivus e al rachide cervicale superiore, in particolare se si divide il palato sulla linea mediana.

Per ottenere l'accesso all'apice orbitario e alla fossa infratemporale si possono eseguire le osteotomie laterali dell'osso zigomatico. L'approccio chirurgico è posteriore e utilizza lembi emi- o biconari. Il complesso zigomatico viene mobilizzato verso il basso e pedunculizzato sul muscolo massetere. Se si associa anche l'osteotomia di un ramo della mandibola, si guadagna l'accesso all'area retromascellare e allo spazio pterigoideo nonché alla fossa infratemporale. In combinazione con una craniotomia frontotemporale, l'osteotomia zigomatica è stata impiegata per l'accesso alla fossa cranica media, al seno cavernoso, all'apice della porzione petrosa dell'osso temporale e alla cisterna interpeduncolare.

Sezionando il labbro inferiore sulla linea mediana e dividendo la mandibola sia sulla linea mediana sia proprio in prossimità del foro mentale, è possibile ruotare lateralmente l'emimandibola. Questa tecnica è impiegata per dare un migliore accesso al pavimento della bocca, alla base della lingua, alla fossa tonsillare, al palato molle, all'orofaringe, alla parete faringea posteriore, alla laringe sopraglottica e alla regione pterigomandibolare. Estendendo lateralmente la dissezione, si ottiene l'accesso allo spazio pterigoideo, alla fossa infratemporale e allo spazio parafaringeo. Con una dissezione più mediale si ottiene l'accesso alla rinofaringe, alla parte inferiore del clivus e a tutte e sette le vertebre cervicali. Con una modifica alla procedura di rotazione della mandibola aumenta l'accesso alla base cranica, combinando la classica rotazione mandibolare a un'osteotomia orizzontale del ramo mandibolare sopra il livello della lingua.

MUSCOLI DELLA FACCIA

I muscoli craniofaciali sono associati ai margini orbitari e alle palpebre, al naso esterno e alle narici, alle labbra, alle guance e alla bocca, al padiglione auricolare, al cuoio capelluto e alla cute cervicale e sono spesso collettivamente denominati, in modo non molto preciso, con il termine "muscoli mimici" o "dell'espressione facciale" (Fig. 22.10). La loro organizzazione differisce da quella dei muscoli nella maggior parte delle regioni del corpo in quanto non è presente una

fascia membranosa sotto la cute del volto e molti piccoli fasci muscolari che si inseriscono sullo scheletro facciale si inseriscono direttamente sulla cute.

Sebbene questi muscoli generino movimenti della cute del volto che riflettono le emozioni, si ritiene in genere che la loro funzione primaria sia quella di agire da sfinteri e dilatatori degli orifizi facciali e che la funzione della mimica facciale si sia sviluppata in un secondo momento. Embriologicamente, questi muscoli derivano dal mesenchima del secondo arco branchiale e sono pertanto innervati dal nervo facciale. Topograficamente e funzionalmente i muscoli mimici possono essere suddivisi nei gruppi epicranico, periorbitario e palpebrale, nasale e buccolabiale (Fig. 22.11).

GRUPPO MUSCOLARE EPICRANICO

Epicranio

L'epicranio è composto dal muscolo occipitofrontale e dal muscolo temporoparietale.

Muscolo occipitofrontale

Il muscolo occipitofrontale ricopre la teca cranica dalle linee nuchali supreme alle sopracciglia. È un'ampia lamina, muscolofibrosa, costituita da quattro sottili porzioni muscolari di forma quadrilatera, due occipitali e due frontali, connesse dall'aponeurosi epicranica o galea aponeu-

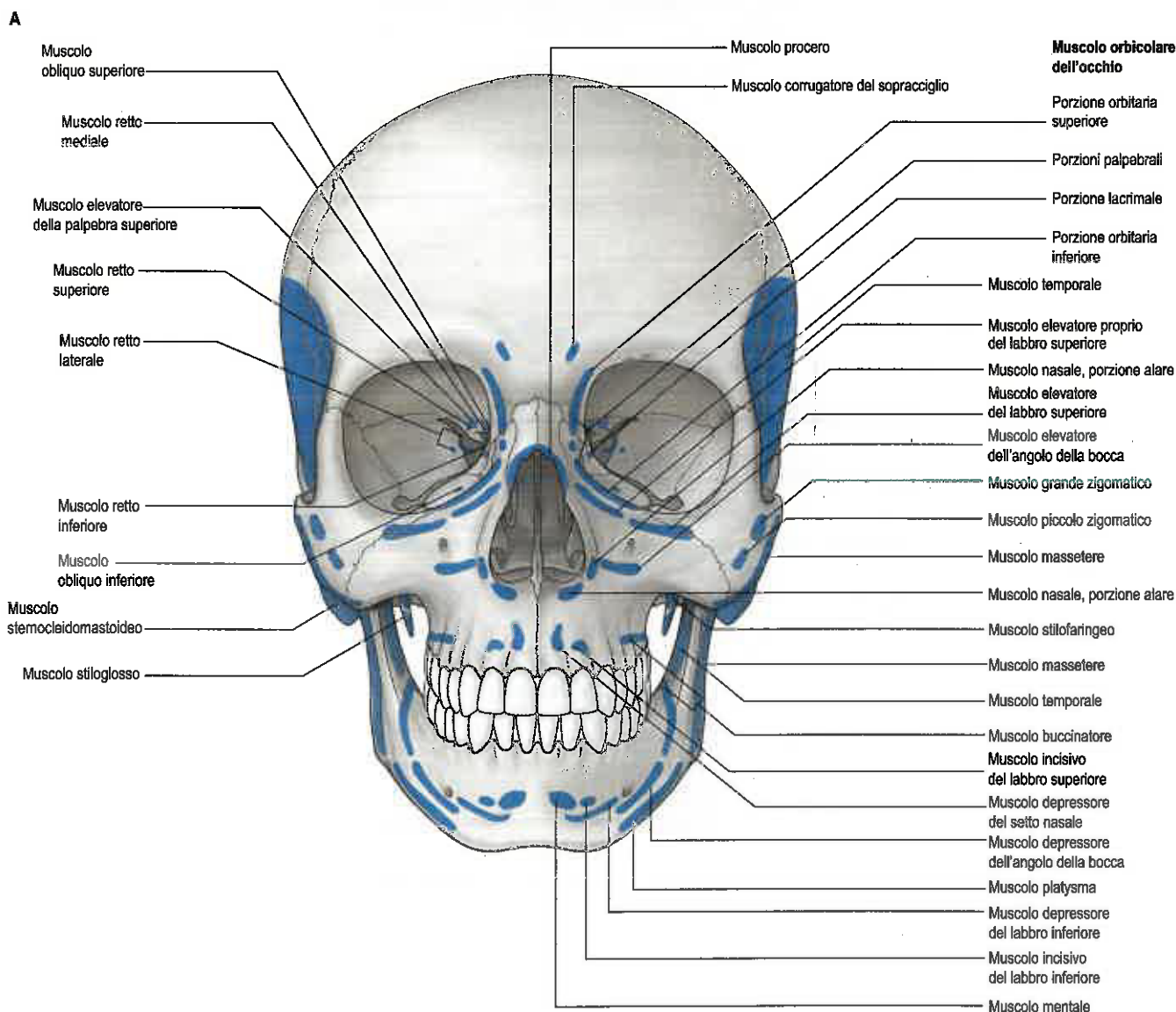


Fig. 22.10 A. Veduta anteriore del cranio in cui sono evidenziate le inserzioni muscolari. Segue

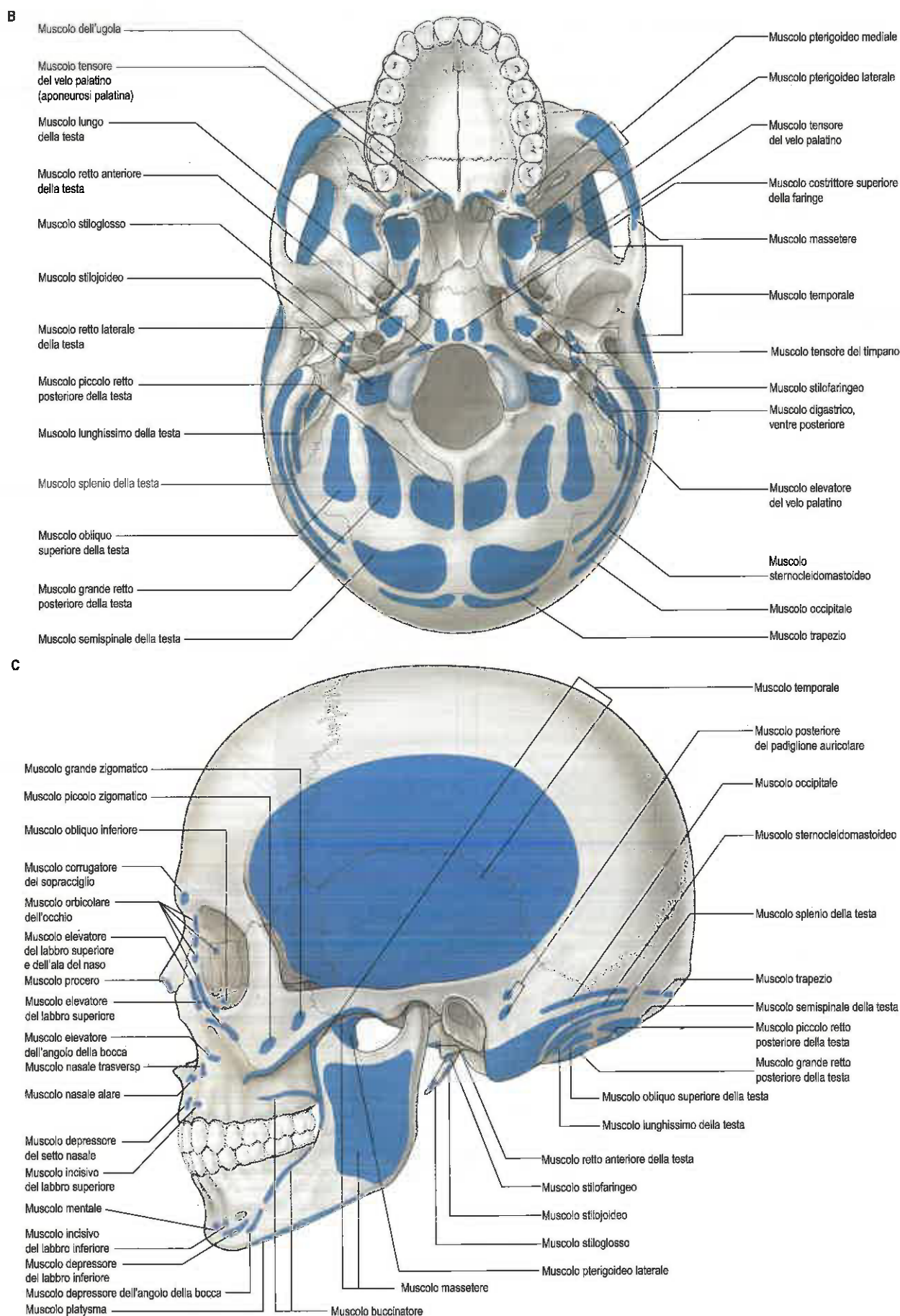


Fig. 22.10 Seguito B. Veduta basale del cranio, in cui sono evidenziate le inserzioni muscolari. **C.** Veduta laterale del cranio, in cui sono evidenziate le inserzioni muscolari.

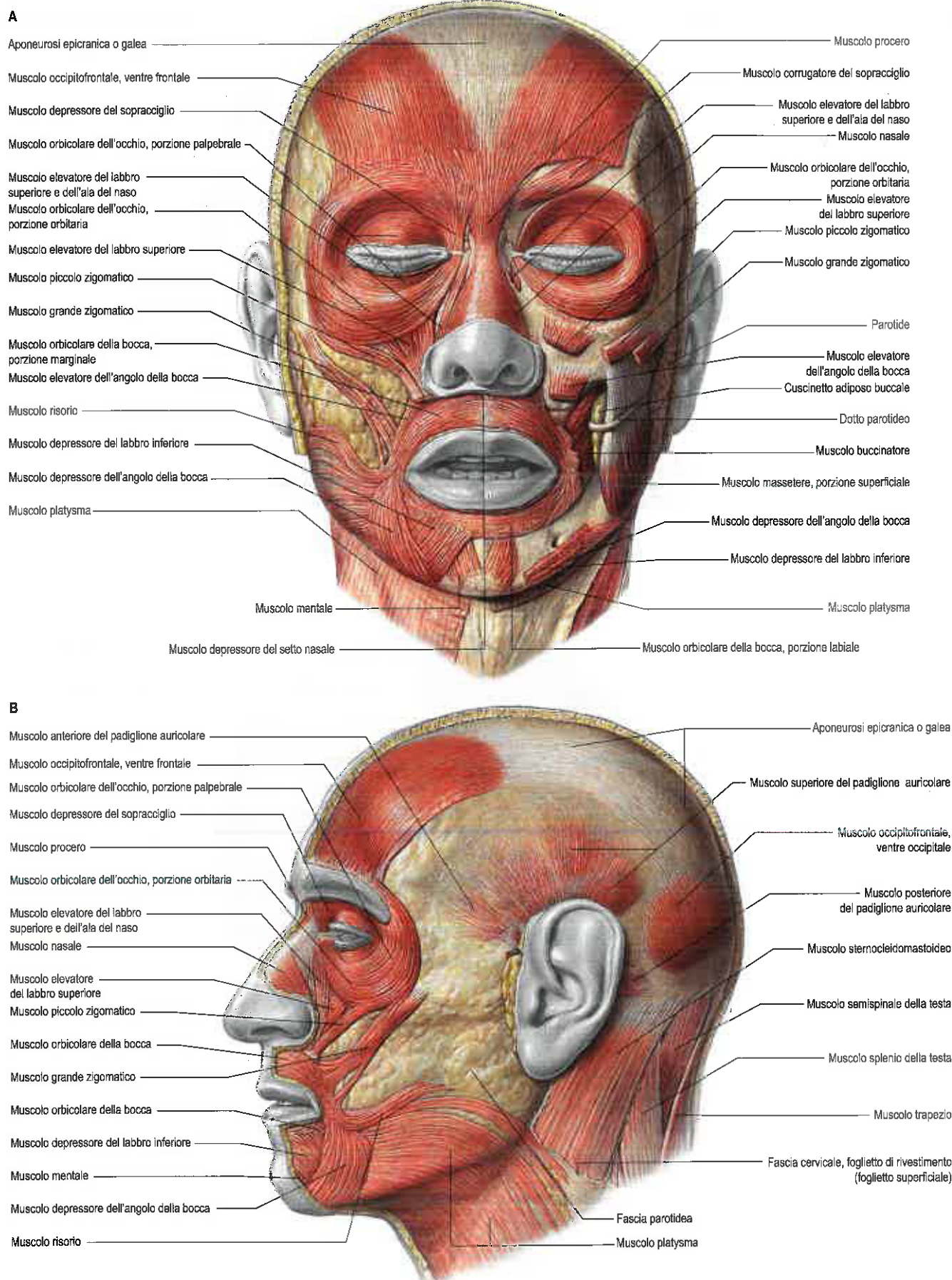
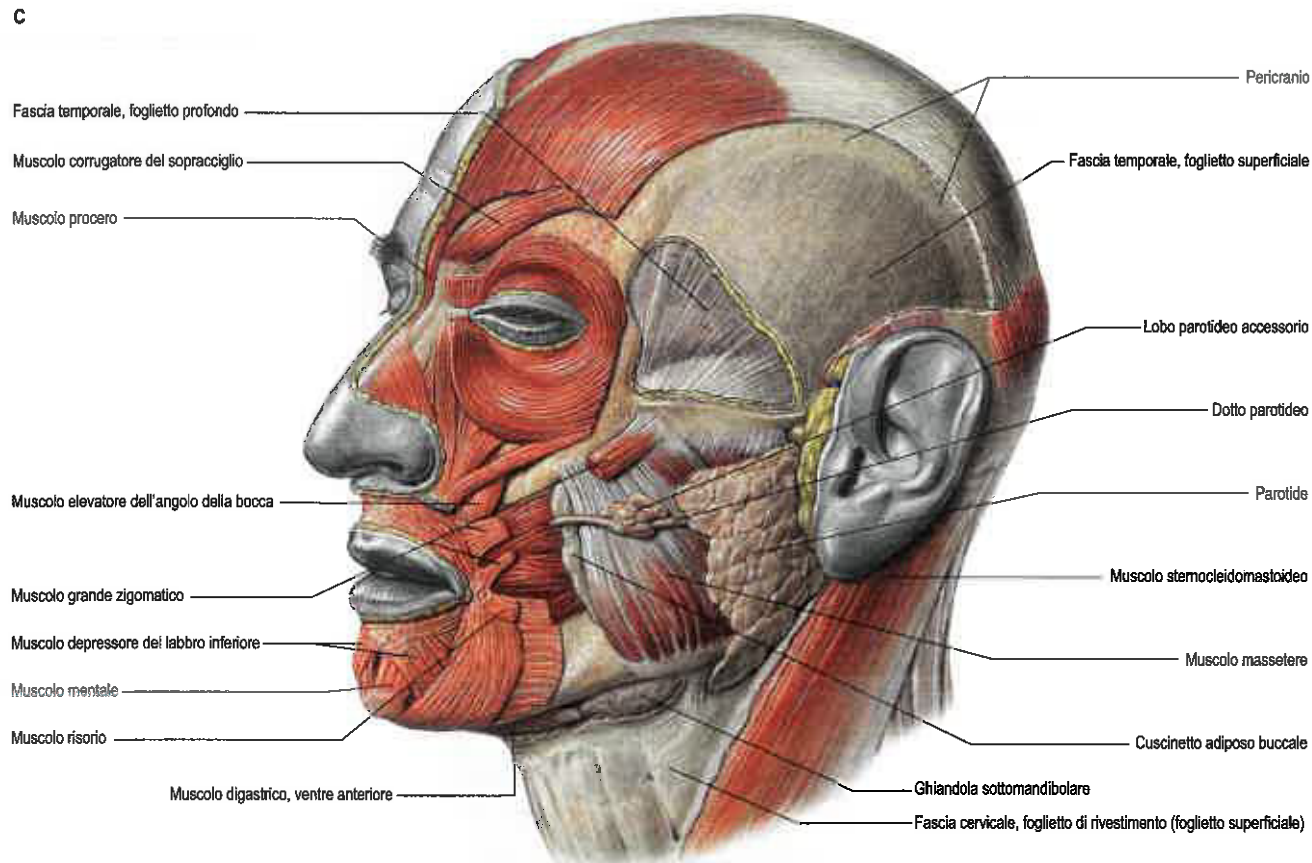
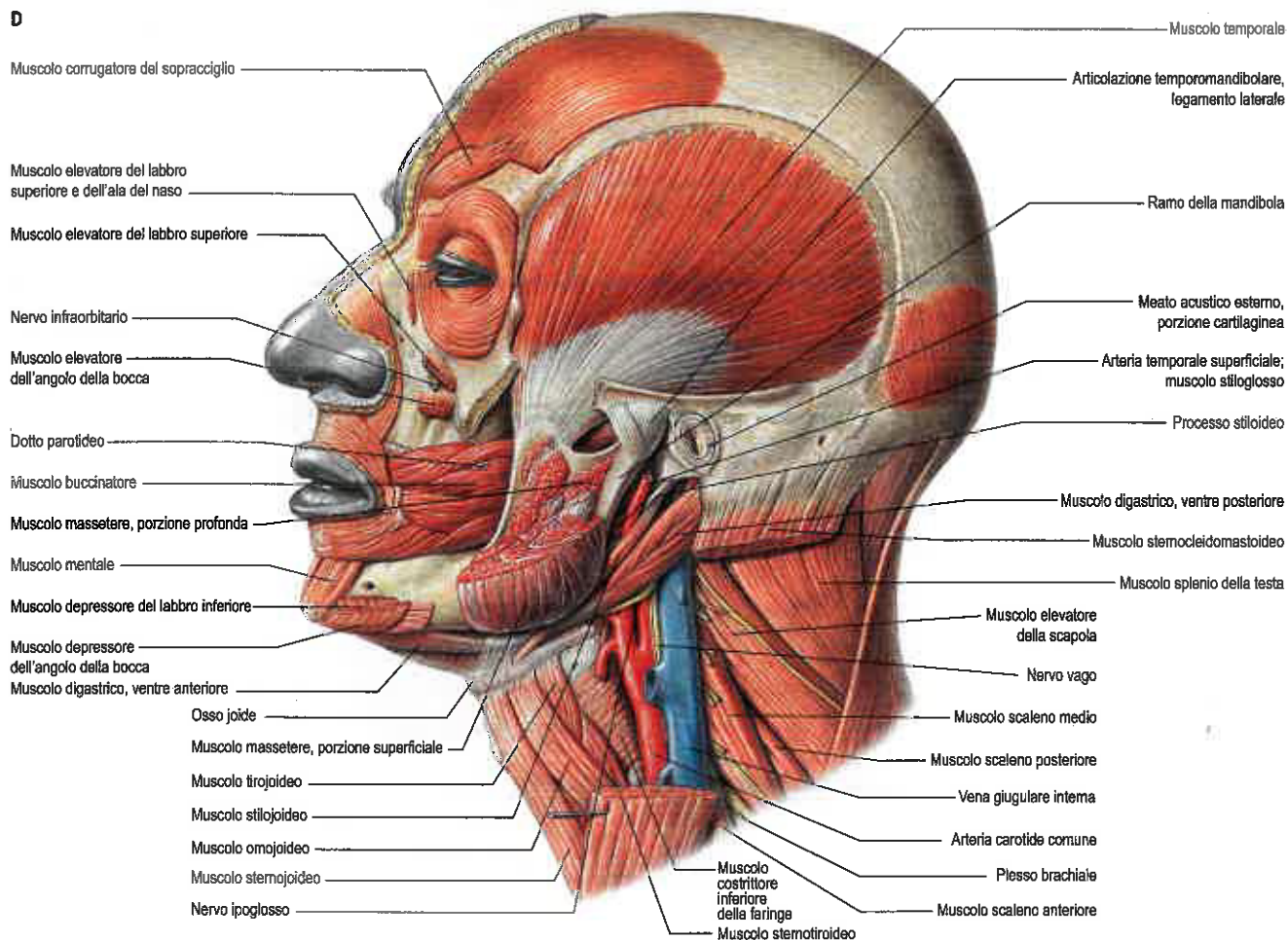


Fig. 22.11 Muscoli superficiali della testa e del collo. **A.** Veduta frontale. **B-D.** Muscoli del lato sinistro della testa e della parte superiore del collo a livelli via via più profondi. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.) *Segue*

C



D



rotica. Ciascuna porzione occipitale origina con fibre tendinee dai due terzi laterali della linea nucale suprema dell'osso occipitale e dall'adiacente regione della porzione mastoidea dell'osso temporale e si estende in avanti per unirsi all'aponeurosi. Lo spazio tra le due parti occipitali è occupato da un'estensione dell'aponeurosi epicranica. Ciascuna porzione frontale è aderente alla fascia superficiale, in particolare delle sopracciglia. Sebbene il muscolo frontale non presenti inserzioni ossee proprie, le sue fibre si uniscono a quelle dei muscoli adiacenti – procer, corrugatore del sopracciglio e orbicolare dell'occhio – e risalgono per incontrare l'aponeurosi epicranica di fronte alla sutura coronale.

Vascolarizzazione Il muscolo occipitofrontale è vascolarizzato dai rami delle arterie temporale superficiale, oftalmica, auricolare posteriore e occipitale.

Innervazione La porzione occipitale del muscolo occipitofrontale è innervata dal ramo auricolare posteriore del nervo faciale, mentre la porzione frontale è innervata dai rami temporali del nervo faciale.

Azioni Agendo dalle inserzioni superiori, le porzioni frontali sollevano le sopracciglia e la cute sopra la radice del naso, come ad esempio nell'espressione di sorpresa o di dolore. Agendo dalle inserzioni inferiori, le porzioni frontali tirano in avanti il cuoio capelluto, corrugando la fronte in rughe trasverse. Le porzioni occipitali tirano indietro il cuoio capelluto. Agendo alternativamente, le porzioni occipitali e frontali possono muovere l'intero cuoio capelluto indietro e in avanti.

Varianti A volte è presente un sottile fascicolo muscolare, denominato muscolo trasverso della nuca. Origina dalla protuberanza occipitale esterna o dalla linea nucale superiore, in superficie o in profondità rispetto al muscolo trapezio. Si unisce frequentemente al muscolo auricolare posteriore, ma può continuarsi con l'estremità posteriore del muscolo sternocleidomastoideo.

Aponeurosi epicranica o galea

L'aponeurosi epicranica o galea aponeurotica ricopre la parte superiore del cranio e, insieme al muscolo epicranico, forma uno strato fibromuscolare continuo che si estende dall'occipite alle sopracciglia. Posteriormente, nello spazio tra le parti occipitali del muscolo occipitofrontale, si inserisce sulla protuberanza occipitale esterna e sulla linea nucale suprema dell'osso occipitale. Anteriormente si sdoppia per racchiudere le due parti del muscolo frontale e invia un prolungamento sottile e corto tra esse. I muscoli auricolari anteriore e superiore si inseriscono bilateralmente su di essa; qui l'aponeurosi è più sottile e si continua al di sopra della fascia temporale fino all'arcata zigomatica. La galea è intimamente adesa alla cute che ricopre la teca cranica dalla fascia fibrosa superficiale, mentre è connessa più lassamente al sottostante pericranio da tessuto areolare: tale disposizione consente all'aponeurosi di muoversi liberamente con i movimenti della cute del cuoio capelluto.

Muscolo temporoparietale

Il muscolo temporoparietale è una lamina muscolare con un variabile grado di sviluppo localizzata tra le porzioni frontali del muscolo occipitofrontale e i muscoli auricolari anteriore e superiore.

GRUPPO MUSCOLARE CIRCUMORBITARIO E PALPEBRALE

Il gruppo muscolare circumorbitario e palpebrale è composto dai muscoli orbicolare dell'occhio, corrugatore del sopracciglio ed elevatore della palpebra superiore. I primi due muscoli saranno descritti in questo capitolo, mentre il muscolo elevatore della palpebra superiore è descritto a pagina 676.

Muscolo orbicolare dell'occhio

Il muscolo orbicolare dell'occhio è un muscolo ampio, appiattito, ellittico che contorna la circonferenza dell'orbita e si estende nelle regioni adiacenti ovvero: nelle palpebre, nella regione temporale anteriore, nella guancia sotto all'orbita e nella regione sopracciliare (si veda Fig. 22.11). Esso è formato da una parte orbitaria, una palpebrale e una lacrimale e da un piccolo fascicolo ciliare.

La parte orbitaria origina dalla componente nasale dell'osso frontale, dal processo frontale dell'osso mascellare e dal legamento palpebrale mediale. Le fibre formano un'ellisse completa, senza interruzioni sulla superficie laterale, in cui manca un'inserzione ossea. Le fibre orbitarie superiori si uniscono alla porzione frontale del muscolo occipitofrontale e al muscolo corrugatore del sopracciglio. Molte di esse si inseriscono sulla cute e sul tessuto sottocutaneo del sopracciglio formando il muscolo depressore del sopracciglio. Inferiormente e medialmente, le ellissi si sovrappongono o si fondono in parte con gli adiacenti muscoli elevatore del labbro superiore e dell'ala del naso, elevatore del labbro superiore e piccolo zigomatico. All'estrema periferia, parti di ellissi complete, e talvolta incomplete, hanno una connessione areolare lassa con l'estensione temporale dell'aponeurosi epicranica.

La parte palpebrale origina dal legamento palpebrale mediale, principalmente dalla sua faccia superficiale, e dall'osso localizzato immediatamente sopra e sotto il legamento. Le fibre decorrono nelle palpebre davanti al setto orbitario; giunte a livello della commessura laterale si intrecciano a formare il rafe palpebrale laterale. Un piccolo gruppo di fibre sottili, che decorrono lungo il margine di ciascuna palpebra dietro le ciglia, costituisce il fascio ciliare.

La parte lacrimale origina dalla parte superiore della cresta lacrimale e dalla superficie laterale adiacente dell'osso lacrimale. Decorre lateralmente dietro il sacco nasolacrimale, dove alcune sue fibre si inseriscono sulla fascia lacrimale; poi si suddivide in un fascicolo superiore e in uno inferiore. Alcune fibre si inseriscono nei tarsi delle palpebre, accanto ai canalicoli lacrimali, ma la maggior parte di esse prosegue passando davanti ai tarsi e si intreccia nel rafe palpebrale laterale.

Vascolarizzazione Il muscolo orbicolare dell'occhio è vascolarizzato dai rami delle arterie faciale, temporale superficiale, mascellare e oftalmica.

Innervazione Il muscolo orbicolare dell'occhio è innervato dai rami temporali e zigomatici del nervo faciale.

Azioni Il muscolo orbicolare dell'occhio è il muscolo sfintere delle palpebre e svolge un ruolo importante nella mimica faciale e in vari riflessi oculari. La componente orbitaria è di solito sotto il controllo volontario. La contrazione delle fibre orbitarie superiori genera un soico verticale sopra il ponte del naso, restringendo le fessure palpebrali, nonché generando il raggrinzimento e la protrusione delle sopracciglia, il che riduce la quantità di luce che entra nell'occhio. La chiusura dell'occhio è in gran parte condizionata dall'abbassamento della palpebra superiore; tuttavia, si riscontra anche una certa elevazione della palpebra inferiore. La porzione palpebrale può contrarsi volontariamente, come per chiudere le palpebre dolcemente nel sonno, o può contrarsi in via riflessa, come per chiudere le palpebre in modo protettivo nell'ammicciamento. La parte palpebrale ha dei fascicoli superiori, depressori, e dei fascicoli inferiori, elevatori. La parte lacrimale del muscolo delimita le palpebre e, medialmente, la papilla lacrimale; essa esercita una trazione sulla fascia lacrimale e può contribuire al drenaggio delle lacrime dilatando il sacco lacrimale. Può inoltre influenzare i gradienti di pressione all'interno della ghiandola e dei condotti lacrimali. Questa azione può contribuire al flusso sinuoso delle lacrime che scorrono sulla cornea: dirige i punti lacrimali nel lago lacrimale e spreme secrezioni dalle ghiandole ciliari e tarsali. Quando tutto il muscolo orbicolare dell'occhio si contrae, la cute forma delle pieghe che si irradiano dall'angolo laterale delle palpebre. Quando queste pieghe diventano permanenti, causano la comparsa delle rughe dell'età media dette "zampe di gallina".

Muscolo corrugatore del sopracciglio

Il muscolo corrugatore del sopracciglio è un piccolo muscolo piramidale localizzato all'estremità mediale di ciascun sopracciglio, che si trova profondamente alla porzione frontale del muscolo occipitofrontale e al muscolo orbicolare dell'occhio, con cui si fonde parzialmente (si veda Fig. 22.11A). Origina dall'estremità mediale dell'arcata sopracciliare e le sue fibre decorrono lateralmente e un poco verso l'alto per esercitare trazione sulla cute al di sopra della parte centrale del margine sopraorbitario.

Vascolarizzazione Il muscolo corrugatore del sopracciglio è vascolarizzato da rami delle arterie adiacenti, principalmente dalle arterie temporale superficiale e oftalmica.

Innervazione Il muscolo corrugatore del sopracciglio è innervato dai rami temporali del nervo faciale.

Azioni Il muscolo corrugatore del sopracciglio coopera con il muscolo orbicolare dell'occhio nel tirare il sopracciglio in direzione mediale e verso il basso per proteggere gli occhi da una luce solare intensa. È inoltre coinvolto nel corrugamento delle sopracciglia. L'azione combinata dei due muscoli produce principalmente delle rughe verticali sull'area di cute della fronte localizzata sopra il naso.

GRUPPO MUSCOLARE NASALE

Il gruppo muscolare nasale, composto dai muscoli procero, nasale e depressore del setto, è descritto a pagina 551.

GRUPPO MUSCOLARE BUCCOLABIALE

La forma della bocca e la posizione delle labbra sono controllate da una complessa struttura tridimensionale di fasci muscolari (Yousif e Mendelson 1995). Essi includono i muscoli elevatori, retrattori ed eversori del labbro superiore (il muscolo elevatore del comune labbro superiore e dell'ala del naso, il muscolo elevatore proprio del labbro superiore, i muscoli grande e piccolo zigomatico, i muscoli elevatore dell'angolo della bocca e risorio); i muscoli depressori, retrattori ed eversori del labbro inferiore (muscoli depressore del labbro inferiore, depressore dell'angolo della bocca e mentale); uno sfintere complesso (formato dai muscoli orbicolare della bocca, incisivo superiore e inferiore) e il muscolo buccinatore (si veda Fig. 22.11).

Muscolo elevatore del labbro superiore e dell'ala del naso

Il muscolo elevatore del labbro superiore e dell'ala del naso è descritto a pagina 552.

Muscolo elevatore del labbro superiore

Il muscolo elevatore del labbro superiore origina dall'osso mascellare e dall'osso zigomatico sopra il foro infraorbitario. Le sue fibre convergono nella sostanza muscolare del labbro superiore tra il fascio laterale del muscolo elevatore del labbro superiore e dell'ala del naso e il muscolo piccolo zigomatico.

Vascolarizzazione Il muscolo elevatore del labbro superiore è vascolarizzato dall'arteria faciale e dal ramo infraorbitario dell'arteria mascellare.

Innervazione Il muscolo elevatore del labbro superiore è innervato dai rami zigomatici e buccali del nervo faciale.

Azioni Il muscolo elevatore del labbro superiore eleva e rovescia in fuori il labbro superiore. In sinergia con altri muscoli, modifica il solco nasolabiale. In alcuni volti, questo solco costituisce una caratteristica facciale vera e propria ed è spesso più profondo nelle espressioni di tristezza o di serietà.

Muscolo grande zigomatico

Il muscolo grande zigomatico origina dall'osso zigomatico, proprio davanti alla sutura zigomaticotemporale, e si dirige verso l'angolo della bocca dove si unisce alle fibre del muscolo elevatore dell'angolo della bocca, del muscolo orbicolare della bocca e a fasci muscolari localizzati più in profondità.

Vascolarizzazione Il muscolo grande zigomatico del setto è vascolarizzato dal ramo labiale superiore dell'arteria faciale.

Innervazione Il muscolo grande zigomatico è innervato dai rami zigomatici e buccali del nervo faciale.

Azioni Il muscolo grande zigomatico tira l'angolo della bocca verso l'alto e di lato come accade nel sorriso.

Muscolo piccolo zigomatico

Il muscolo piccolo zigomatico origina dalla superficie laterale dell'osso zigomatico immediatamente dietro alla sutura zigomaticomascellare e decorre verso il basso e medialmente nella componente muscolare del labbro superiore. Superiormente è separato dal muscolo elevatore del labbro superiore da uno stretto spazio triangolare, mentre inferiormente si fonde con questo muscolo.

Vascolarizzazione Il muscolo piccolo zigomatico è vascolarizzato dal ramo labiale superiore dell'arteria faciale.

Innervazione Il muscolo piccolo zigomatico è innervato dai rami zigomatici e buccali del nervo faciale.

Azioni Il muscolo piccolo zigomatico eleva il labbro superiore, esponendo i denti dell'arcata mascellare. Coopera anche ad approfondire e a elevare il solco nasolabiale. Agendo in combinazione con i principali muscoli elevatori del labbro, cioè il muscolo elevatore del labbro superiore dell'ala del naso, il muscolo elevatore del labbro superiore e il muscolo piccolo zigomatico, stringe il labbro superiore nel sorriso e nelle espressioni di compiacimento, disprezzo o sdegno.

Muscolo elevatore dell'angolo della bocca

Il muscolo elevatore dell'angolo della bocca, o muscolo canino, origina dalla fossa canina dell'osso mascellare, proprio al di sotto del foro infraorbitario, e si inserisce dentro e inferiormente all'angolo della bocca. Le sue fibre si mescolano a questo livello con altre fibre muscolari dei muscoli grande zigomatico, depressore dell'angolo della bocca, orbicolare della bocca. Alcune fibre superficiali curvano in direzione anteriore e si inseriscono al pavimento dermico della parte inferiore del solco nasolabiale. Il nervo infraorbitario e i vasi satelliti, fuoriusciti dal foro infraorbitario, entrano nel volto passando tra le origini del muscolo elevatore dell'angolo della bocca e il muscolo elevatore del labbro superiore.

Vascolarizzazione Il muscolo elevatore dell'angolo della bocca è innervato dal ramo labiale superiore dell'arteria faciale e dal ramo infraorbitario dell'arteria mascellare.

Innervazione Il muscolo elevatore dell'angolo della bocca è innervato dai rami zigomatici e buccali del nervo faciale.

Azioni Il muscolo elevatore dell'angolo della bocca solleva l'angolo della bocca nel sorriso e contribuisce ad approfondire e a definire il solco nasolabiale.

Muscolo malare

Il muscolo malare è una sottile lamina muscolare che talvolta si unisce, rivestendoli, con i muscoli grande zigomatico, piccolo zigomatico ed elevatore del labbro superiore. È soggetto a considerevoli varianti interindividuali (Zufferey 2013). Quando è presente, è in continuità con il margine inferiore del muscolo orbicolare dell'occhio, da cui probabilmente deriva. Le sue fibre si inclinano in direzione mediale e verso il basso. Alcuni dei suoi fascicoli superficiali presentano un'inserzione dermica sulla cresta e sul solco nasolabiale, mentre altri fasci decorrono direttamente all'angolo della bocca e al terzo esterno del labbro superiore per intersecarsi con fasci del muscolo orbicolare della bocca.

Muscolo mentale

Il muscolo mentale è un fascicolo conico posto di fianco al frenulo del labbro inferiore. Le fibre originano dalla fossa incisiva della mandibola e scendono verso il basso per inserirsi sulla cute del mento.

Vascolarizzazione Il muscolo mentale è vascolarizzato dal ramo labiale inferiore dell'arteria faciale e dal ramo mentale dell'arteria mascellare.

Innervazione Il muscolo mentale è innervato dal ramo mandibolare del nervo faciale.

Azioni Il muscolo mentale agisce sul labbro inferiore, formando le rughe sulla cute del mento. Solleva la base del labbro inferiore e aiuta

così la protrusione e l'eversione del labbro inferiore quando si beve o nelle espressioni di dubbio o di sdegno.

Muscolo depressore del labbro inferiore

Il muscolo depressore o quadrato del labbro inferiore è un muscolo di forma quadrilatera che origina dalla linea obliqua della mandibola, tra la sinfisi del mento e il foro mentale. Risale in alto e medialmente fino alla cute e alla mucosa del labbro inferiore, si unisce con il suo omologo controlaterale e con il muscolo orbicolare della bocca. In basso e lateralmente si continua con il muscolo platysma.

Vascolarizzazione Il muscolo depressore del labbro inferiore è vascolarizzato dal ramo labiale inferiore dell'arteria faciale e dal ramo mentale dell'arteria mascellare.

Innervazione Il muscolo depressore del labbro inferiore è innervato dal ramo mandibolare del nervo faciale.

Azioni Il muscolo depressore del labbro inferiore tira il labbro inferiore verso il basso e un po' lateralmente nell'attività masticatoria e può partecipare all'eversione del labbro inferiore. Contribuisce alle espressioni di ironia, tristezza, malinconia e dubbio.

Muscolo depressore dell'angolo della bocca

Il muscolo depressore dell'angolo della bocca o triangolare origina da una lunga linea obliqua che va dal tubercolo mentale della mandibola e dalla sua continuazione, fino a un punto sito inferiormente e lateralmente al muscolo depressore del labbro inferiore. Converte in uno stretto fascicolo che si unisce all'angolo della bocca con i muscoli orbicolare della bocca e risorio, e con alcune fibre che si continuano nel muscolo elevatore dell'angolo della bocca. Il muscolo depressore dell'angolo della bocca si continua inferiormente con il muscolo platysma e con le fasce cervicali. Alcune delle sue fibre possono passare sotto il tubercolo mentale e attraversare la linea mediana per intrecciarsi con le fibre omologhe controlaterali, formando così il muscolo trasverso del mento.

Vascolarizzazione Il muscolo depressore dell'angolo della bocca è vascolarizzato dal ramo labiale inferiore dell'arteria faciale e dal ramo mentale dell'arteria mascellare.

Innervazione Il muscolo depressore dell'angolo della bocca è innervato dai rami buccale e mandibolare del nervo faciale.

Azioni Il muscolo depressore dell'angolo della bocca a bocca aperta e nelle espressioni di tristezza tira l'angolo della bocca verso il basso e lateralmente. Durante l'apertura della bocca il solco mentolabiale diviene più orizzontale e la sua parte centrale si approfonda.

Muscolo buccinatore

Il muscolo buccinatore è il muscolo della guancia. Si tratta di un sottile muscolo di forma quadrilatera che occupa lo spazio compreso tra l'osso mascellare e la mandibola (si veda Fig. 22.11D). I suoi margini superiore e inferiore si inseriscono rispettivamente sulle superfici esterne dei processi alveolari dell'osso mascellare e della mandibola in corrispondenza dei denti molari, mentre il suo margine posteriore si inserisce sul margine anteriore del rafe pterigomandibolare. Inoltre, alcune fibre originano da un sottile fascio tendineo che crea un ponte sull'intervallo tra l'osso mascellare e l'uncino pterigoideo, tra la tuberosità mascellare e l'estremità superiore del rafe pterigomandibolare. Nel suo decorso verso il palato duro il tendine del muscolo tensore del velo palatino attraversa la parete faringea nel piccolo intervallo situato posteriormente rispetto a questo fascio tendineo. La parte posteriore del muscolo buccinatore è situata in profondità, internamente al ramo mandibolare e sul piano della lamina pterigoidea mediale. La sua componente anteriore curva esternamente dietro al terzo dente molare per andarsi a localizzare nella sottomucosa della guancia e delle labbra. Le fibre del muscolo buccinatore convergono verso il modiollo in prossimità dell'angolo della bocca. A questo livello le fibre centrali o pterigomandibolari si incrociano in modo che quelle provenienti dal basso si continuino nella parte superiore del muscolo orbicolare della bocca, men-

tre quelle provenienti dall'alto si continuano nella parte inferiore. Le fibre più alte o mascellari e quelle più basse o mandibolari del muscolo buccinatore si continuano in avanti, senza decussare, per entrare nel labbro corrispondente. Nel tratto in cui il muscolo buccinatore decorre attraverso la guancia e il modiollo, un buon numero delle sue fibre viene deviato verso l'interno per inserirsi sulla sottomucosa.

Rapporti Posteriormente, il muscolo buccinatore si trova sullo stesso piano del muscolo costrittore superiore della faringe, che origina dal margine posteriore del rafe pterigomandibolare, ed è ricoperto dalla fascia buccofaringea. Superficialmente, il cuscinetto adiposo buccale separa la porzione posteriore del muscolo buccinatore dal ramo della mandibola, dal muscolo massetere e da una parte del muscolo temporale. Anteriormente, la faccia superficiale del muscolo buccinatore è in rapporto con i muscoli grande zigomatico, risorio, elevatore e depressore dell'angolo della bocca, e con il dotto parotideo. L'arteria faciale, la vena faciale e rami dei nervi faciale e buccale incrociano il muscolo. La superficie profonda del muscolo buccinatore è in rapporto con le ghiandole buccali e con la mucosa della bocca. Il dotto parotideo attraversa il muscolo buccinatore a livello del terzo dente molare superiore e viene a trovarsi sulla superficie profonda del muscolo prima di aprirsi nella bocca di fronte al secondo molare mascellare.

Vascolarizzazione Il muscolo buccinatore è vascolarizzato da rami dell'arteria faciale e dal ramo buccale dell'arteria mascellare.

Innervazione Il muscolo buccinatore è innervato dal ramo buccale del nervo faciale.

Azioni Il muscolo buccinatore comprime la guancia contro i denti e le gengive nel corso della masticazione e aiuta la lingua a spingere il cibo tra i denti. Quando si chiude la bocca, i denti scivolano sulla mucosa buccolabiale, che deve essere retratta progressivamente dalle loro superfici occlusali a opera del buccinatore e di altri muscoli che si inseriscono al di sotto della mucosa. Quando le guance vengono gonfiate dall'aria, il muscolo buccinatore fa in modo che quest'ultima venga espulsa dalle labbra, un'attività importante quando si suonano strumenti a fiato e che spiega il nome del muscolo (dal latino *buccinator* = trombettiere).

Rafe pterigomandibolare

Il rafe pterigomandibolare è un sottile cordone di fibre tendinee che si estende dall'uncino della lamina pterigoidea mediale in basso sino all'estremità posteriore della linea milojoidea della mandibola. Medialmente, dove è ricoperto dalla mucosa orale, è facilmente palpabile, mentre lateralmente è separato dal ramo della mandibola da una certa quantità di tessuto adiposo. Posteriormente, fornisce l'inserzione al muscolo costrittore superiore della faringe e, anteriormente, alla parte centrale del muscolo buccinatore. Il rafe pterigomandibolare (si veda Fig. 23.1) è un utile repere anatomico per l'attuazione di blocchi del nervo alveolare inferiore, dato che il nervo si trova lateralmente rispetto a esso.

Muscolo orbicolare della bocca

Il muscolo orbicolare della bocca viene così chiamato perché in passato si riteneva che la rima della bocca fosse circondata da una serie di ellissi complete di muscolo striato che agivano sinergicamente come uno sfintere. Oggi si ritiene invece che il muscolo sia composto da quattro quadranti sostanzialmente indipendenti, il superiore, l'inferiore, il sinistro e il destro, ciascuno dei quali contiene una più ampia *pars peripheralis* e una più piccola *pars marginalis*. Le parti marginale e periferica sono disposte lungo linee che corrispondono esternamente alle linee di giunzione tra il vermiglio del labbro e la cute. Il muscolo orbicolare della bocca è pertanto composto da otto segmenti, ciascuno dei quali è denominato in maniera sistematica a seconda della sua posizione. Ciascun segmento ricorda un ventaglio con il peduncolo a livello del modiollo che si apre nei segmenti periferici ed è invece quasi chiuso nei segmenti marginali.

Pars peripheralis

La *pars peripheralis* presenta, in ciascun quadrante, un peduncolo laterale inserito al versante labiale del modiollo lungo l'intero suo spessore, dall'apice alla base, compresi i corrispondenti come superiore e infe-

riore. Si pensa che la maggior parte delle fibre del peduncolo origini all'interno del modiollo, sebbene sia possibile che alcune fibre siano una diretta continuazione di altri muscoli modiolari. L'opinione più condivisa è che le fibre del peduncolo siano rinforzate direttamente da fibre provenienti dal muscolo buccinatore (le sue fibre superiori e le sue fibre centrali inferiori che decussano), dal muscolo elevatore dell'angolo della bocca e dalla porzione superficiale del muscolo grande zigomatico nel labbro superiore, dal muscolo buccinatore (le fibre inferiori e le fibre centrali superiori che decussano) e dal muscolo depressore dell'angolo della bocca nel labbro inferiore.

Le fibre del muscolo orbicolare della bocca penetrano nelle rispettive aree labiali superiore e inferiore e divergono per formare delle lamine muscolari di forma triangolare. Queste lamine sono più spesse a livello della giunzione tra la cute e il vermiglio e divengono progressivamente più sottili a mano a mano che si avvicinano ai limiti della regione del labbro, come specificato sopra. La maggiore parte di ciascuna lamina penetra nella parte libera del labbro, dove le fibre si aggregano in fascicoli cilindrici orientati parallelamente al vermiglio. Le fibre dei muscoli trattori diretti delle labbra decorrono verso le loro inserzioni sottomucose tra questi fascicoli cilindrici, passando tra la *pars peripheralis* e la *pars marginalis*. Nel labbro superiore, le fibre poste più in alto decorrono in prossimità del solco nasolabiale; poche fibre si inseriscono al solco, alcune all'ala del naso e al setto. Nel labbro inferiore, le fibre inferiori raggiungono il solco mentolabiale e si inseriscono in esso. Si ritiene che una piccola parte del corpo principale di fibre termini nel tessuto connettivo del labbro, nel derma o nella sottomucosa nel tratto in cui attraversa il suo quadrante di labbro libero. La maggior parte delle fibre si continua verso il piano mediano e si dirige per circa 5 mm nell'emilabro del lato opposto. A questo punto le fibre provenienti dai due lati si intrecciano nel loro percorso verso le inserzioni dermiche, creando le creste del filtro del labbro superiore e una corrispondente depressione meno marcata nel labbro inferiore.

Pars marginalis

La *pars marginalis* del muscolo orbicolare della bocca si sviluppa in modo particolare solamente nelle labbra umane ed è strettamente associata alla fonasi e alla produzione di alcuni tipi di toni musicali. In ciascun quadrante, la *pars marginalis* è composta da una singola (talvolta duplice) banda di fibre muscolari, di piccolo diametro, collocata all'interno dei tessuti di ciascun vermiglio. Alla loro estremità mediale, le fibre marginali si incontrano e si intrecciano con le loro omologhe contralaterali per poi inserirsi sul derma del vermiglio alcuni millimetri oltre il piano mediano, come accade alla *pars peripheralis*. A livello delle loro estremità laterali, le fibre convergono e si inseriscono sulla parte più profonda della base del modiollo lungo una striscia orizzontale sita allo stesso livello dell'angolo buccale.

I rapporti tra la *pars marginalis* e la *pars peripheralis* sono complessi. In una sezione a tutto spessore del labbro superiore ortogonale al vermiglio, i fascicoli cilindrici delle fibre periferiche formano una S, con una convessità esterna superiore e una convessità interna inferiore; l'analogia che viene classicamente effettuata è con lo stelo e la parte iniziale ricurva di un uncino. Oltre la *pars peripheralis*, la forma a uncino è completata dal profilo smusso triangolare della *pars marginalis*, che occupa il "core" del vermiglio con la sua base adiacente alla *pars peripheralis* e il suo apice che si spinge verso l'alto e in avanti verso la giunzione compresa tra il vermiglio e la cute. In una sezione simile attraverso il labbro inferiore, i fasci periferici formano una curva continua concava verso la superficie esterna. Questa è sormontata dal profilo triangolare appiattito della *pars marginalis*, che curva anteriormente con l'apice che si avvicina nuovamente alla giunzione tra il vermiglio e la cute. In questo modo, attraverso il vermiglio di entrambe le labbra, la *pars marginalis* si trova sostanzialmente sul davanti dei fasci adiacenti della *pars peripheralis*. Tuttavia, quando i muscoli vengono osservati lateralmente oltre il vermiglio e incrociano l'angolo della bocca, questo rapporto si modifica e la *pars marginalis* subisce un'inversione via via che si avvolge progressivamente intorno al margine adiacente della *pars peripheralis*, per raggiungere la sua superficie profonda (sottomucosa); mantiene questa posizione fino all'inserzione alla base del modiollo.

Vascolarizzazione Il muscolo orbicolare della bocca è vascolarizzato principalmente dai rami labiali superiore e inferiore dell'arteria facciale, dai rami mentale e infraorbitario dell'arteria mascellare e dal ramo faciale trasverso dell'arteria temporale superficiale.

Innervazione Il muscolo orbicolare della bocca è innervato dai rami buccali e mandibolari del nervo faciale.

Azioni Le azioni del muscolo orbicolare della bocca sono trattate in dettaglio nella sezione successiva.

Muscolo incisivo del labbro superiore

Il muscolo incisivo del labbro superiore presenta un'origine ossea dal pavimento della fossa incisiva dell'osso mascellare al di sopra dell'eminenza dell'incisivo laterale. Inizialmente si trova in profondità rispetto alla *pars peripheralis* superiore del muscolo orbicolare della bocca. Successivamente forma un arco diretto lateralmente; le fibre dei suoi fascicoli si interpongono ai fascicoli del muscolo orbicolare, divenendo a essi paralleli. Avvicinandosi al modiollo, si suddivide in una parte superficiale e in una profonda; la prima si unisce in parte al muscolo elevatore dell'angolo della bocca e si inserisce sul corpo e sull'apice del modiollo, mentre la seconda si inserisce sul corno superiore e sulla base del modiollo.

Muscolo incisivo del labbro inferiore

Il muscolo incisivo del labbro inferiore è un muscolo accessorio del complesso muscolare del muscolo orbicolare della bocca e ha molti aspetti in comune con il muscolo incisivo del labbro superiore. La sua inserzione ossea è sul pavimento della fossa incisiva della mandibola, lateralmente al muscolo mentale e inferiormente all'eminenza del dente incisivo laterale. Esso curva lateralmente e verso l'alto e si unisce in parte alla *pars peripheralis* inferiore del muscolo orbicolare della bocca prima di raggiungere il modiollo, dove i fascicoli superficiali si inseriscono sull'apice e sul corpo, mentre i fasci profondi si inseriscono sulla base e sul corno inferiore.

Muscolo platysma

Il muscolo platysma è descritto come un muscolo del collo, ma è trattato in questa sede in quanto fornisce il suo contributo al complesso muscolare del muscolo orbicolare della bocca. Presenta una porzione mandibolare, una labiale e una modiolare. La *pars mandibularis* si inserisce sul margine inferiore del corpo della mandibola. Posteriormente alla sua inserzione, un fascicolo appiattito si stacca per decorrere in direzione superomediale al margine laterale del muscolo depressore dell'angolo della bocca, dove alcune fibre si uniscono a questo muscolo. La restante parte del muscolo continua il suo decorso profondamente al muscolo depressore dell'angolo della bocca e riappare a livello del margine mediale di quest'ultimo. Qui i fasci della parte labiale del muscolo platysma continuano all'interno del tessuto della metà laterale del labbro inferiore, come trattori diretti delle labbra. La *pars labialis* occupa lo spazio tra il muscolo depressore dell'angolo della bocca e il muscolo depressore del labbro inferiore; essa si trova sullo stesso piano di questi muscoli. I margini adiacenti di tutti e tre i muscoli si uniscono e presentano inserzioni labiali simili. La parte modiolare del muscolo platysma è costituita da tutti i fascicoli rimanenti, localizzati posteriormente alla *pars labialis*, a eccezione di alcuni sottili fascetti che terminano direttamente nel derma della bocca o nella sottomucosa. La *pars modiolaris* si trova posterolateralmente al muscolo depressore dell'angolo della bocca e decorre in direzione superomediale, profondamente al muscolo risorio, verso le inserzioni modiolari apicale e subapicale.

Muscolo risorio

Il muscolo risorio è un muscolo assai variabile che può essere composto da uno a più sottili fascetti, fino ad arrivare a un ampio e sottile ventaglio superficiale. Le sue inserzioni periferiche possono includere alcune o tutte tra le seguenti sedi: arcata zigomatica, fascia parotidea, fascia masseterina anteriormente alla parotide, fascia che avvolge la *pars modiolaris* del muscolo platysma e la fascia che ricopre il processo mastoideo. Le sue fibre convergono verso le inserzioni apicale e subapicale del modiollo.

Vascolarizzazione Il muscolo risorio è vascolarizzato principalmente dal ramo labiale superiore dell'arteria facciale.

Innervazione Il muscolo risorio è innervato dai rami buccali del nervo faciale.

Azioni Il muscolo risorio tira l'angolo della bocca lateralmente in numerose attività facciali, tra cui il sorriso e la risata.

MOVIMENTI DEL VOLTO E DELLE LABBRA

Muscoli trattori diretti delle labbra

Come suggerisce il nome, i muscoli trattori diretti delle labbra si dirigono direttamente ai tessuti delle labbra senza attraversare i modiolari. In generale, la forza esercitata dalla contrazione dei muscoli trattori è diretta verticalmente, quasi ad angolo retto rispetto alla rima orale. La loro azione porta quindi all'elevazione e/o all'eversione di tutto il labbro superiore o di parte di esso e alla depressione e/o all'eversione di tutto il labbro inferiore o di parte di esso. Procedendo in senso medio-laterale, i muscoli trattori sono: la parte labiale del muscolo elevatore del labbro superiore e dell'ala del naso; il muscolo elevatore del labbro superiore e il muscolo piccolo zigomatico nel labbro superiore; il muscolo depressore del labbro inferiore e la parte labiale del muscolo platysma nel labbro inferiore.

Sia nel labbro superiore sia nel labbro inferiore i muscoli trattori si fondono in una lamina continua che si divide in una serie di foglietti frontali sovrapposti, che si trovano anteriormente ai fascicoli muscolari della *pars peripheralis* del muscolo orbicolare della bocca nel tratto in cui entrano nel labbro libero. I foglietti possono essere suddivisi in tre gruppi localizzati a profondità crescente partendo dalla superficie cutanea, ciascuno con una distinta zona di inserzione (Fig. 22.12). Il gruppo superficiale comprende una successione di sottili fascicoli muscolari che, dopo un breve decorso, curvano anteriormente prima di inserirsi con una serie di file orizzontali sul derma compreso tra i follicoli piliferi, le ghiandole sebacee e quelle sudoripare. Il gruppo intermedio si inserisce sul derma del vermiglio, che raggiunge attraverso due tratte principali: i fasci più superficiali si continuano oltre la giunzione cute/vermiglio, poi curvano posteriormente in direzione della parte marginale del muscolo orbicolare della bocca, per andarsi a inserire sulla metà ventrale del derma del vermiglio, mentre i fasci più profondi decorrono prima posteriormente tra la parte periferica e la parte marginale, per poi curvare in avanti e inserirsi sulla metà dorsale del derma del vermiglio. Il gruppo profondo è intimamente aderente alla superficie anteriore della parte periferica del muscolo orbicolare della bocca, tra i cui fasci paralleli; invia sottili fibre trattrici che si inseriscono posteriormente nella sottomucosa e nel tessuto connettivo perighiandolare.

Movimenti delle labbra

I vari gruppi di muscoli trattori diretti delle labbra possono agire in sinergia o singolarmente, e i loro effetti possono coinvolgere un intero quadrante del labbro o essere circoscritti a un breve segmento. Ad esempio, la contrazione parziale dei muscoli trattori del labbro superiore può determinare un'elevazione localizzata di un segmento del labbro superiore, dando luogo a un'espressione posturale che ricorda il

“cane che ringhia”. Tuttavia, di solito l'attività dei muscoli trattori viene modificata dall'attività sovrapposta del muscolo orbicolare della bocca e dei muscoli modiolari. Le azioni che ne risultano variano dalle fini regolazioni della tensione e del profilo dei margini labiali ad ampi aumenti della rima orale con eversione delle labbra.

La protrusione delle labbra è un movimento passivo nelle fasi iniziali. Può essere soppressa dall'energica contrazione dell'intero muscolo orbicolare della bocca oppure accentuata dall'attivazione selettiva di parti dei muscoli trattori diretti delle labbra. Tuttavia, i movimenti delle labbra devono adattarsi alla separazione delle arcate dentarie causata dall'abbassamento della mandibola a livello delle articolazioni temporo-mandibolari. Oltre un certo grado di apertura della bocca, i movimenti labiali sono quasi completamente dominati dai movimenti della mandibola. Pertanto, nelle ampie aperture della bocca, oltre i 2,5-3 cm di distanza interincisale, l'energica contrazione del muscolo orbicolare della bocca non può portare le labbra a contatto, ma causa invece l'introflessione a tutto spessore delle labbra superiori e inferiori, compreso il vermiglio, verso la cavità orale, avvolgendole intorno alle superfici incisive, alle cuspidi dei canini e alle superfici occlusali dei premolari. Anche se il coinvolgimento delle labbra nella fonasi è descritto nel Capitolo 27, alcuni aspetti rilevanti riguardo alle azioni della parte marginale del muscolo orbicolare della bocca saranno descritti in questa sede.

Si ritiene che la contrazione della parte marginale modifichi il profilo, in sezione trasversale, del margine libero del vermiglio, cosicché entrambi i profili bulbosi del labbro superiore e della regolare convessità posterosuperiore del labbro inferiore si trasformano in uno stretto profilo triangolare simmetrico. I margini così trasformati, le cui lunghezza e tensione possono essere finemente controllate, prendono il nome di corde labiali. Come è noto, sono coinvolti nella produzione di alcuni suoni di consonanti (labiali).

La corda labiale può anche funzionare da “canna vibrante” quando si fischia o si suona uno strumento a fiato come una tromba.

Modiolo e suo ruolo nei movimenti faciali

Su ciascun lato della faccia, una serie di muscoli converge verso un punto focale, localizzato lateralmente all'angolo della bocca, dove si intreccia per formare una massa fibromuscolare densa, compatta e mobile denominata modiolo. Il modiolo può essere palpato nel modo più efficace impiegando il pollice contrapposto al dito indice per comprimere contemporaneamente la mucosa e la cute. Almeno nove muscoli, a seconda della classificazione impiegata, si inseriscono su ciascun modiolo. Inoltre, i muscoli si trovano su piani differenti, i loro peduncoli modiolari sono spesso disposti a spirale e la maggior parte di essi si suddivide in due fascicoli, alcuni in tre o quattro, ciascuno dei quali si interconnette in maniera peculiare. Non sorprende quindi che l'organizzazione tridimensionale del modiolo abbia creato difficoltà di analisi.

La forma e le dimensioni del modiolo sono fornite in maniera approssimativa, in quanto sono soggette a variazioni individuali, sessuali, razziali e legate all'età. Inoltre, il modiolo non presenta precisi limiti istologici ed è una zona irregolare dove un tessuto connettivo denso organizzato a maglie compatte evolve gradualmente nei peduncoli di muscoli individualmente riconoscibili. Il modiolo ha approssimativamente la forma di un tronco di cono. La base del cono (*basis moduli*) è adiacente e aderente alla mucosa. È di forma approssimativamente ellittica e si estende verticalmente 20 mm al di sopra e 20 mm al di sotto di una linea orizzontale che attraversa l'angolo della bocca. Si estende anche lateralmente all'angolo della bocca per una distanza simile. L'apice smusso del tronco di cono (*apex moduli*) è di 4 mm e ha il proprio centro circa 12 mm lateralmente all'angolo buccale. Lo spessore della massa misurato dalla mucosa al derma è in genere di 10 mm, suddiviso in modo approssimativamente uguale nelle porzioni basale, centrale e apicale. Il corpo centrale presenta una doccia o un canale fibroso con decorso obliquo, che dà passaggio all'arteria faciale, disposizione che può limitare la compressione dovuta alla contrazione della muscolatura buccolabiale. La forma conica è modificata da due bordi smussi, con le estremità arrotondate, detti corni, che si estendono nei tessuti laterali del labbro libero sopra e sotto l'angolo della bocca. L'apice del corno superiore si estende per 5,5 mm medialmente all'angolo della bocca, mentre l'apice del corno inferiore si estende solo per 3,5 mm. Con queste ulteriori strutture, la base modiolare assume la forma di un rene, con l'angolo della bocca che si proietta verso l'ilo.

L'apice del modiolo è profondo e aderente al pannicolo carnoso, che si estende in direzione posteromediale come una sottile lamina in-

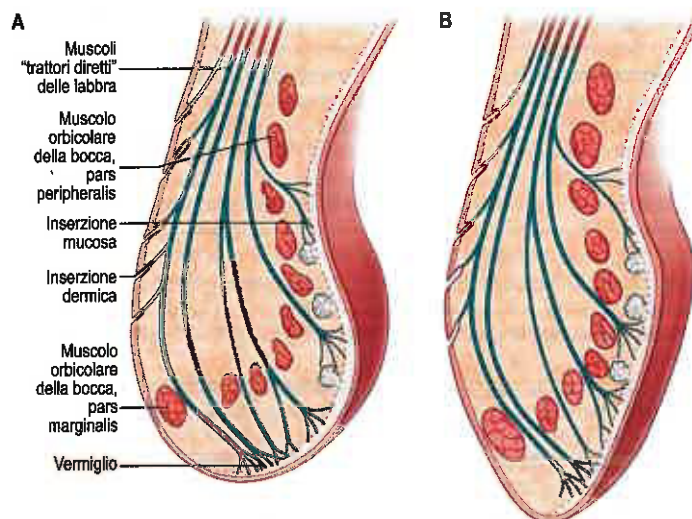


Fig. 22.12 A. Sezione sagittale del labbro superiore a riposo. A sinistra, cute sottile con follicoli piliferi obliqui; a destra, tonaca mucosa spessa con ghiandole mucose; tra loro la zona del vermiglio. B. Come (A), ma leggermente contratta, a formare un profilo ristretto (cordone labiale).

clinata in basso verso l'angolo della bocca. A quel livello, il suo margine libero forma una corda fibroelastica, semilunare, ristretta, flessibile, sottocutanea, che si adegua alle diverse posizioni del modiolio, delle labbra, della bocca e delle fauci.

La mobilità tridimensionale controllata dei modioli fa sì che la loro attività si integri con quella delle guance, delle labbra e della rima orale, del vestibolo della bocca e delle fauci. Tali attività comprendono il mordere, il masticare, il bere, il succhiare, il deglutire, le variazioni in termine di contenuto e pressione vestibolari, le innumerevoli fini variazioni coinvolte nella fonazione, la generazione occasionale e la modulazione delle note musicali, l'emissione dei suoni più striduli quando si urla o si grida, si piange e tutte le variazioni dell'espressione facciale, che spaziano dai semplici cenni alle notevoli deformazioni, simmetriche o asimmetriche. I movimenti principali del modiolio sembrano coinvolgere molti dei muscoli a esso associati, se non tutti, ed è pertanto di scarsa importanza considerare le azioni dei singoli muscoli isolatamente. Mentre il fattore più ovvio che determina la posizione e la mobilità del modiolio è l'equilibrio tra le forze esercitate dai muscoli che si inseriscono direttamente su di esso, un altro fattore influente è rappresentato dal grado di separazione o "apertura" esistente tra i denti superiori e quelli inferiori. Partendo dalla posizione oclusale e con le labbra mantenute a contatto, i denti possono essere separati vicino alla linea mediana per circa 1,25 cm; il solco mentolabiale scende per una distanza simile. Nel caso di una separazione ulteriore tra le arcate, le labbra si schiudono e, a mano a mano che l'apertura aumenta sino al grado massimo, le distanze interlabiale e interdentalia raggiungono i 4 cm; a questo punto il solco mentolabiale discende per altri 2 cm. In questa posizione il modiolio è disceso di circa 1 cm, per porsi al di sopra dello spazio interdentario, nel quale si estende per qualche millimetro la mucosa buccale che circonda la sua base, mentre i suoi corni divergono nelle rispettive labbra formando tra loro un angolo ottuso e la disposizione dei muscoli modiolari si modifica in maniera corrispondente. La forma generale esagonale dell'area labiale varia con l'apertura progressiva della bocca e delle fauci. Nella posizione di massima apertura, la distanza tra i limiti superiore e inferiore aumenta di 3-3,5 cm al centro; la distanza trasversale tra gli angoli laterali diminuisce di 1 cm e gli angoli sono ottusi; i solchi nasolabiali sono più lunghi, più rettilinei e più verticali; i solchi buccolabiali inferiori, invece, sono meno profondi e curvi. Queste variazioni dei tessuti molli si irradiano bilateralmente dai modioli. Con le labbra a contatto e i denti in occlusione stretta, il modiolio può muoversi per pochi millimetri in tutte le direzioni. Tuttavia, la massima mobilità si raggiunge quando è presente uno spazio di 2-3 mm tra i denti; l'apice del modiolio può così muoversi verso l'alto di 2 mm, verso il basso di 3 mm, posterolateralmente di 10 mm e anteromedialmente di 10 mm, movimenti questi che avvengono nei piani curvi della guancia e delle labbra.

Movimenti specifici del modiolio possono verificarsi in ogni direzione e lungo qualsiasi percorso entro i limiti dello schema di movimento così definito. A bocca completamente aperta il modiolio diviene immobile. Dalla posizione neutra il modiolio può essere dislocato superficialmente lungo il suo asse apicobasale per più di 5-10 mm dai liquidi o dai solidi presenti nel vestibolo o dall'aumento della pressione dell'aria che "gonfia" le guance e le labbra.

Molte attività muscolari si sviluppano in tre fasi. Inizialmente, un particolare gruppo muscolare del modiolio diviene dominante rispetto ai suoi antagonisti e il modiolio è rapidamente riposizionato. Successivamente, il modiolio è fissato in maniera transitoria in questa nuova sede per effetto della contrazione simultanea dei muscoli modiolari, principalmente dei muscoli grande zigomatico, elevatore dell'angolo della bocca, depressore dell'angolo della bocca e della parte modiolare del muscolo platysma: ciò fornisce una base fissa attraverso cui i principali effettori fisiologici, i muscoli buccinatore e orbicolare della bocca, svolgono le loro specifiche azioni. Queste azioni sono generalmente integrate dalla parziale apertura o chiusura delle fauci e da vari gradi di attività nei muscoli trattori diretti delle labbra. Tutti questi fattori concorrono a determinare, di volta in volta, le posizioni delle labbra e della rima orale. I movimenti del modiolio possono essere bilateralmente simmetrici, unilaterali o asimmetrici.

MUSCOLI MASTICATORI

Due dei muscoli associati alla masticazione, il massetere e il temporale, sono visibili sulla faccia. Il muscolo massetere ricopre il ramo della

mandibola, mentre il muscolo temporale si trova al di sopra della fossa temporale. Questi muscoli sono descritti in dettaglio, insieme agli altri principali muscoli masticatori, nel Capitolo 24.

VASCOLARIZZAZIONE E DRENAGGIO LINFATICO DELLA FACCIA E DEL CUIO CAPELLUTO

VASCOLARIZZAZIONE ARTERIOSA

Il principale apporto arterioso della faccia deriva dalle arterie faciale e temporale superficiale, con un contributo aggiuntivo proveniente dai rami delle arterie mascellare e oftalmica. La parte posteriore del cuoio capelluto è vascolarizzata dalle arterie auricolare posteriore e occipitale. Esistono numerose anastomosi tra i vari rami.

Arteria faciale

L'arteria faciale origina nel collo dall'arteria carotide esterna (si vedano Figg. 18.1 e 21.8). Decorre inizialmente sotto il muscolo platysma, entrando nel volto lungo il margine anteroinferiore del muscolo massetere, dove è possibile apprezzarne il polso nel tratto in cui incrocia la mandibola. L'arteria è ricoperta da cute, tessuto adiposo della guancia e, in prossimità dell'angolo della bocca, dai muscoli grande zigomatico e risorio, e decorre superficialmente ai muscoli buccinatore ed elevatore dell'angolo della bocca. Può decorrere sopra o attraverso il muscolo elevatore del labbro superiore e segue un decorso tortuoso a lato del naso verso l'angolo mediale dell'occhio. Essa termina nel contesto del muscolo elevatore del labbro superiore e dell'ala del naso.

Talvolta, l'arteria faciale si estende a malapena oltre l'angolo della bocca; in questo caso, il suo territorio di distribuzione viene vascolarizzato sia dall'arteria trasversa della faccia proveniente dall'arteria temporale superficiale sia da rami provenienti dall'arteria faciale contro laterale. La vena faciale si trova posteriormente all'arteria e ha un decorso più diretto lungo il volto. A livello del margine anteriore del muscolo massetere, i due vasi vengono a contatto, mentre nel collo la vena si trova superficiale rispetto all'arteria.

L'arteria faciale fornisce rami per i muscoli e la cute della faccia (Fig. 22.13). Precisamente, sulla faccia i suoi rami sono l'arteria premasseterina, le arterie labiali superiore e inferiore e l'arteria laterale del naso. L'arteria distalmente al suo ramo terminale prende il nome di arteria angolare.

Arteria premasseterina L'arteria premasseterina è piccola e inco-stante. Quando è presente, decorre verso l'alto lungo il margine anteriore del muscolo massetere e vascolarizza i tessuti circostanti.

Arteria labiale inferiore L'arteria labiale inferiore origina in prossimità dell'angolo della bocca, decorre verso l'alto e in avanti sotto il muscolo depressore dell'angolo della bocca, e penetra poi nel muscolo orbicolare della bocca per decorrere con tragitto sinuoso vicino al margine del labbro inferiore, tra i muscoli e la mucosa. Essa vascolarizza le glandole labiali inferiori, la mucosa e i muscoli, e si anastomizza con l'omologa controlaterale e con il ramo mentale dell'arteria alveolare inferiore.

Arteria labiale superiore L'arteria labiale superiore è un vaso più ampio e tortuoso rispetto all'arteria labiale inferiore. Segue un decorso simile lungo il margine labiale superiore, tra la mucosa e il muscolo orbicolare della bocca, si anastomizza con la sua omologa controlaterale e vascolarizza il labbro superiore. Fornisce un ramo alare e un ramo settale, che si distribuisce alla parte anteroinferiore del setto nasale.

Arteria nasale laterale L'arteria nasale laterale si stacca dall'arteria faciale a lato del naso, vascolarizza il dorso e l'ala del naso, e si anastomizza con la sua omologa controlaterale. L'arteria nasale laterale può essere sostituita da un ramo proveniente dall'arteria labiale superiore.

Arteria temporale superficiale

L'arteria temporale superficiale è il ramo terminale più piccolo dell'arteria carotide esterna (si vedano Figg. 18.1 e 22.13). Origina nel contesto della parotide dietro al collo della mandibola, dove è incrociata dai rami temporale e zigomatico del nervo faciale. Inizialmente profonda,

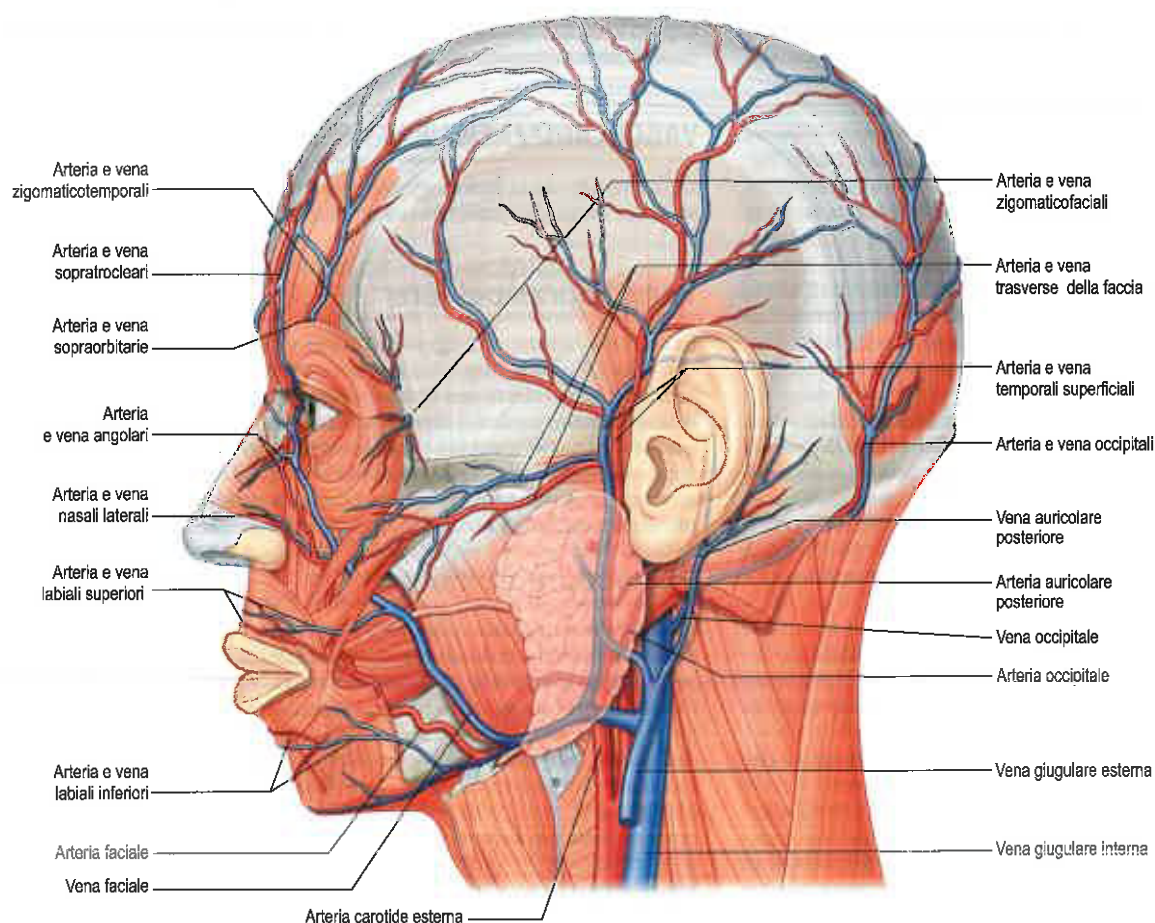


Fig. 22.13 Arterie e vene del lato sinistro di faccia, testa e collo e loro rami principali. L'arteria infraorbitaria è mostrata nella Figura 18.1.

diviene superficiale nel tratto in cui decorre sopra la radice posteriore del processo zigomatico dell'osso temporale, dove è possibile apprezzarne il polso. Successivamente si dirige in alto sul cuoio capelluto per circa 4 cm e si divide nei rami terminali anteriore, o frontale, e posteriore, o parietale. L'arteria è accompagnata dalle vene corrispondenti e dal nervo auricolotemporale che decorre esattamente dietro a essa.

L'arteria temporale superficiale vascolarizza la cute e i muscoli del lato della faccia e del cuoio capelluto, la parotide e l'articolazione temporomandibolare. Sporadicamente viene sottoposta a biopsia quando è richiesta una conferma istologica di arterite a cellule giganti. I rami propri dell'arteria temporale superficiale sono le arterie trasversa della faccia, auricolare, zigomatico-orbitaria, temporale media, frontale e parietale. Le dimensioni relative dei rami frontale, parietale e trasversa della faccia variano; i rami frontale e parietale possono mancare, mentre l'arteria trasversa della faccia può essere sostituita da un'arteria faciale più corta.

Arteria trasversa della faccia L'arteria trasversa della faccia origina prima che l'arteria temporale superficiale emerga dalla parotide. Attraversa la ghiandola, incrocia il muscolo massetere tra il dotto parotideo e l'arcata zigomatica, accompagnata da uno o due rami per il nervo faciale e si divide in numerosi rami che irrorano la parotide e il dotto parotideo, il muscolo massetere e la cute adiacente. I rami si anastomizzano con le arterie faciale, masseterina, buccale, lacrimale e infraorbitaria, e talvolta possono originare direttamente dall'arteria carotide esterna.

Arteria auricolare I rami dell'arteria auricolare si distribuiscono al lobulo e alla superficie laterale dell'orecchio e al meato acustico esterno.

Arteria zigomatico-orbitaria L'arteria zigomatico-orbitaria può originare indipendentemente dall'arteria temporale superficiale o dai suoi rami temporale medio o parietale. Decorre in prossimità del margine superiore dell'arcata zigomatica, tra i due foglietti della fascia temporale, verso l'angolo laterale dell'orbita. Vascolarizza il muscolo orbicolare dell'occhio e si anastomizza con i rami lacrimale e palpebrale dell'arteria oftalmica. Un'arteria zigomatico-orbitaria bene sviluppata è associata a una ritardata suddivisione nei rami frontale e parietale.

Arteria temporale media L'arteria temporale media origina proprio sopra l'arcata zigomatica e perfora la fascia temporale per vascolarizzare il muscolo temporale. Si anastomizza con i rami temporali profondi dell'arteria massellare.

Ramo frontale (anteriore) Il ramo frontale decorre verso l'alto in direzione della tuberosità frontale e vascolarizza i muscoli, la cute e il pericranio presenti in questa regione. Si anastomizza con il suo omologo controlaterale e con i rami sopraorbitario e sopratrocleari dell'arteria oftalmica.

Ramo parietale (posteriore) Il ramo parietale è più grande del ramo frontale dell'arteria temporale superficiale. Curva verso l'alto e all'indietro, rimane superficiale rispetto alla fascia temporale e si anastomizza con la sua omonima controlaterale e con le arterie posteriore auricolare e occipitale.

Rami facciali dell'arteria massellare

L'arteria massellare è il più grosso dei due rami terminali dell'arteria carotide esterna e possiede tre rami che irrorano la faccia: le arterie mentale, buccale e infraorbitaria (si vedano Figg. 18.1 e 18.2).

Arteria mentale L'arteria mentale origina dalla prima parte dell'arteria massellare come ramo terminale dell'arteria alveolare inferiore. Emerge sulla faccia dal canale mandibolare a livello del foro mentale, vascolarizza i muscoli e la cute della regione del mento e si anastomizza con le arterie labiale inferiore e sottomentale.

Arteria buccale L'arteria buccale è un ramo della seconda parte dell'arteria massellare. Giunge alla faccia dalla fossa infratemporale, incrocia il muscolo buccinatore per vascolarizzare la guancia e si anastomizza con l'arteria infraorbitaria e con i rami dell'arteria faciale.

Arteria infraorbitaria L'arteria infraorbitaria origina dalla terza parte dell'arteria massellare. Emerge dal foro infraorbitario e vascolarizza la

palpebra inferiore, il versante laterale del naso e il labbro superiore. L'arteria infraorbitaria ha estese anastomosi con le arterie trasversa della faccia, buccale e con i rami delle arterie oftalmica e faciale.

Rami facciali dell'arteria oftalmica

L'arteria oftalmica è un ramo dell'arteria carotide interna (si veda Fig. 33.3). I suoi rami sopratrocleare, sopraorbitario, lacrimale, palpebrale mediale e nasale esterno (dorsale) vascolarizzano la faccia (si veda Fig. 22.13).

Arteria sopratrocleare L'arteria sopratrocleare emerge dall'orbita sul volto a livello dell'incisura frontale. Vascolarizza le porzioni mediali della palpebra superiore, la fronte e il cuoio capelluto e si anastomizza con l'arteria sopraorbitaria e con la sua omologa controlaterale.

Arteria sopraorbitaria L'arteria sopraorbitaria fuoriesce dall'orbita attraverso l'incisura sopraorbitaria, o foro sopraorbitario. Essa si suddivide in due rami, superficiale e profondo, che vascolarizzano la cute e il muscolo della palpebra superiore, la fronte e il cuoio capelluto. Si anastomizza con l'arteria sopratrocleare, con il ramo frontale dell'arteria temporale superficiale e con la sua omologa controlaterale. Sul margine sopraorbitario fornisce spesso un ramo per la diploe dell'osso frontale e può anche vascolarizzare il mucoperiostio nel seno frontale.

Arteria lacrimale L'arteria lacrimale emerge a livello dell'angolo laterale dell'orbita e vascolarizza la porzione laterale delle palpebre. All'interno dell'orbita, dà origine all'arteria zigomatica, che si suddivide poi nelle arterie zigomaticofaciale e zigomaticotemporale. L'arteria zigomaticofaciale decorre attraverso la parete laterale dell'orbita per emergere sul volto a livello del foro zigomaticofaciale e vascolarizza la regione soprastante la prominente della guancia. Anche l'arteria zigomaticotemporale decorre attraverso la parete laterale dell'orbita, attraverso il foro zigomaticotemporale, e vascolarizza la cute che ricopre la porzione non ricoperta da peli della tempia. L'arteria lacrimale si anastomizza con il ramo temporale profondo dell'arteria mascellare e con il ramo faciale trasverso dell'arteria temporale superficiale.

Arterie palpebrali mediali Le arterie palpebrali mediali superiori e inferiori originano dall'arteria oftalmica sotto la troclea. Discendono dietro il sacco nasolacrimale per entrare nelle palpebre, dove si suddividono in due rami che decorrono lateralmente lungo i margini delle lamine tarsali, formando le arcate superiori e inferiori che irrorano le palpebre. Si anastomizzano con i rami delle arterie sopraorbitaria, zigomatico-orbitaria e lacrimale. L'arco inferiore si anastomizza anche con l'arteria faciale.

Arteria nasale esterna (dorsale) L'arteria nasale esterna è il ramo terminale dell'arteria etmoidale anteriore che origina dall'arteria oftalmica. Emerge alla giunzione dell'osso nasale con la cartilagine laterale del naso e vascolarizza la cute che ricopre il naso esterno.

Arteria occipitale

L'arteria occipitale origina nel collo dall'arteria carotide esterna (si veda Fig. 21.8). Decorre in un solco nell'osso temporale, medialmente al processo mastoideo. Accompagnata dal nervo grande occipitale, l'arteria occipitale entra nella parte posteriore del cuoio capelluto attraversando lo strato di rivestimento della fascia cervicale profonda che connette le inserzioni craniche dei muscoli trapezio e sternocleidomastoideo. Alcuni suoi rami tortuosi decorrono tra la cute e il ventre occipitale del muscolo occipitofrontale anastomizzandosi con le arterie occipitale, auricolare posteriore e temporale superficiale, nonché con il ramo cervicale trasverso dell'arteria succlavia. Questi rami vascolarizzano il ventre occipitale del muscolo occipitofrontale e la cute e il pericranio associati al cuoio capelluto fino al vertex. L'arteria può dare origine a un ramo meningeo che attraversa il foro parietale.

Arteria auricolare posteriore

L'arteria auricolare posteriore origina nel collo dall'arteria carotide esterna e risale tra l'orecchio e il processo mastoideo. Vascolarizza la superficie cranica dell'orecchio attraverso il suo ramo auricolare, il ven-

tre occipitale del muscolo occipitofrontale e il cuoio capelluto dietro e sopra l'orecchio attraverso il suo ramo occipitale. L'arteria auricolare posteriore si anastomizza con l'arteria occipitale.

VASCOLARIZZAZIONE VENOSA

Le vene della faccia sono soggette a notevoli variazioni; la seguente descrizione riguarda quelle che sono relativamente costanti (si veda Fig. 22.13).

Vena sopratrocleare

La vena sopratrocleare origina sulla fronte da una rete venosa connessa alle vene tributarie frontali della vena temporale superficiale. Le vene provenienti da questa rete formano un singolo tronco che scende verso il basso in direzione del dorso del naso, accanto alla linea mediana e parallelamente alla sua omologa controlaterale. Le due vene sono connesse trasversalmente da un arco che incrocia il naso. Successivamente divergono, unendosi ognuna a una vena sopraorbitaria per formare, in prossimità del canto mediale dell'occhio, la vena faciale.

Vena sopraorbitaria

La vena sopraorbitaria origina in prossimità del processo zigomatico dell'osso frontale, connettendosi con i rami delle vene temporale superficiale e temporale media. Decorre in direzione mediale sopra l'apertura dell'orbita, penetra nel muscolo orbicolare dell'occhio e si unisce alla vena sopratrocleare in prossimità del canto mediale dell'occhio per formare la vena faciale. Un ramo decorre attraverso l'incisura sopraorbitaria, dove riceve vene dal seno frontale e dalla diploe della fronte e, successivamente, si mette in comunicazione con la vena oftalmica superiore.

Vena faciale

La vena faciale è la principale vena della faccia. Dopo aver ricevuto le vene sopratrocleare e sopraorbitaria, si dirige con un decorso obliquo in basso in prossimità del naso, decorre sotto ai muscoli grande zigomatico, risorio e platysma, scende verso il margine anteriore e decorre sopra la superficie del muscolo massetere. Incrocia il corpo della mandibola e decorre in basso verso il collo per drenare nella vena giugulare interna. La vena faciale si trova inizialmente dietro la più tortuosa arteria faciale, ma incrocia l'arteria a livello del margine inferiore della mandibola. Il segmento superiore della vena faciale, sopra la sua confluenza con la vena labiale superiore, è anche chiamato vena angolare; qualsiasi infezione della bocca o del volto può diffondersi attraverso le vene angolari ai seni cavernosi causando trombosi.

Vene tributarie della vena faciale In prossimità della sua origine, la vena faciale si connette con la vena oftalmica superiore, sia direttamente sia attraverso la vena sopraorbitaria, e in questo modo si collega con il seno cavernoso. La vena faciale riceve tributarie dal lato del naso e, inferiormente a esso, riceve un importante ramo faciale profondo dal plesso venoso pterigoideo. Riceve inoltre le vene palpebrale inferiore, labiale superiore e inferiore, buccinatoria, parotidee e masseterina e altre tributarie che si uniscono a essa sotto la mandibola.

Vena temporale superficiale

Una rete venosa assai estesa nel cuoio capelluto riceve rami dalle vene sopratrocleare, sopraorbitaria, auricolare posteriore e occipitale. Le tributarie anteriori e posteriori provenienti da questa rete si uniscono sopra l'arcata zigomatica per formare la vena temporale superficiale su ciascun lato. La vena accompagna l'arteria omonima, in genere decorrendo posteriormente a essa; incrocia la radice posteriore dello zigomo e penetra nella parotide nel punto in cui si unisce alla vena mascellare per formare la vena retromandibolare.

Vene tributarie della vena temporale superficiale I suoi rami tributari sono le vene parotidee, i rami che drenano l'articolazione temporo-mandibolare, le vene auricolare anteriore, trasversa della faccia e temporale media. La vena temporale media riceve la vena orbita-

ria formata dalla confluenza delle vene palpebrali laterali, perfora la fascia temporale e poi decorre indietro tra gli strati della fascia per unirsi alla vena temporale superficiale appena sopra il livello dell'arcata zigomatica.

Vene buccale, mentale e infraorbitaria

Le vene buccale, mentale e infraorbitaria drenano la regione della guancia e del mento e si portano al plesso venoso pterigoideo.

Vene auricolare posteriore e occipitale

La vena auricolare posteriore origina da una rete parieto-occipitale che drena anche nelle tributarie delle vene occipitale e temporale superficiale. Discende dietro l'orecchio per unirsi al ramo posteriore della vena retromandibolare all'interno o proprio sotto la parotide, per formare la vena giugulare esterna. Riceve la vena stilomastoidea e vene tributarie dalla superficie cranica dell'orecchio, drena la regione del cuoio capelluto dietro l'orecchio e drena nella vena giugulare esterna. La vena occipitale inizia da una rete posteriore all'interno del cuoio capelluto, attraversa l'inserzione cranica del muscolo trapezio, curva all'interno del triangolo sotto-occipitale e si unisce alle vene cervicale profonda e vertebrale. A essa si può unire una vena che drena la diploe dell'osso occipitale per poi decorrenza verso le vene giugulare interna, auricolare posteriore, cervicale profonda o vertebrale. Le vene emissarie connettono la vena occipitale con i seni venosi intracranici attraverso i fori mastoideo, parietale e attraverso il canale condilare posteriore e le protuberanze occipitali.

DRENAGGIO LINFATICO DELLA FACCIA E DEL CUOIO CAPELLUTO

I vasi linfatici provenienti dalla regione frontale sopra la radice del naso drenano nei linfonodi sottomandibolari (Fig. 22.14). I vasi provenienti dal resto della fronte, dalla regione temporale, dalla metà superiore del versante laterale dell'orecchio e dalla parete anteriore del meato acustico

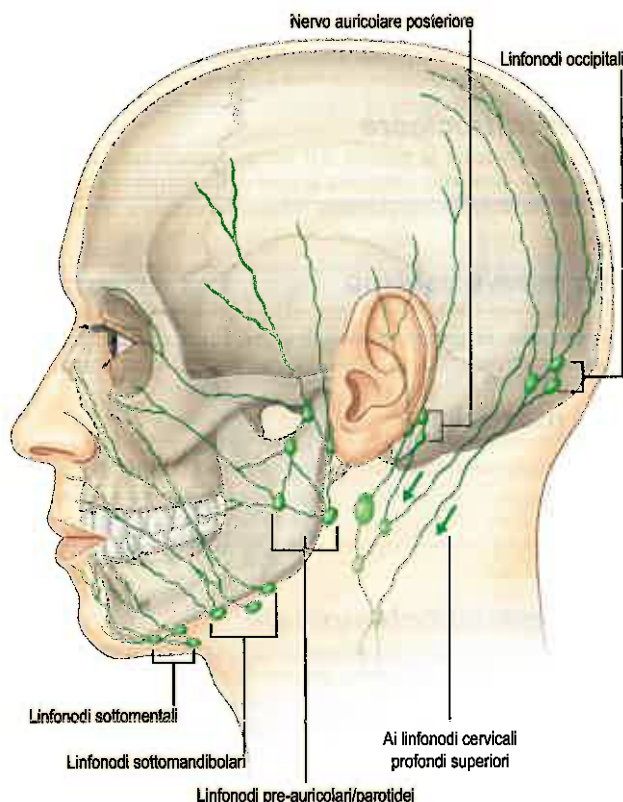


Fig. 22.14 Drenaggio linfatico della faccia e del cuoio capelluto. Le frecce indicano la direzione del flusso. (Da Drake RL, Vogl AW, Mitchell A [eds], Gray's Anatomy for Students, 2nd ed, Elsevier, Churchill Livingstone. Copyright 2010.)

esterno drenano nei linfonodi parotidei superficiali che decorrono proprio anteriormente al trago, sia sopra sia in profondità rispetto alla fascia parotidea. Questi linfonodi drenano anche i vasi linfatici laterali provenienti dalle palpebre e dalla cute della regione zigomatica e i loro vasi efferenti si portano ai linfonodi cervicali profondi superiori. La porzione di cuoio capelluto sopra l'orecchio, la metà superiore del margine dell'orecchio e il suo versante cranico, insieme alla parete posteriore del meato acustico esterno, inviano la loro linfa ai linfonodi cervicali profondi superiori e ai linfonodi auricolari posteriori. I linfonodi auricolari posteriori, o retroauricolari, sono superficiali rispetto all'inserzione mastoidea del muscolo sternocleidomastoideo e rispetto al muscolo auricolare posteriore; essi drenano nei linfonodi cervicali profondi superiori. Il lobulo dell'orecchio, il pavimento del meato acustico esterno e la cute che ricopre l'angolo della mandibola e la parte inferiore della regione parotidea drenano tutti verso i linfonodi cervicali superficiali o verso i linfonodi cervicali profondi superiori. I linfonodi cervicali superficiali si trovano lungo il decorso della vena giugulare esterna, superficialmente al muscolo sternocleidomastoideo. Alcuni vasi efferenti da questo gruppo decorrono intorno al margine anteriore del muscolo sternocleidomastoideo in direzione dei linfonodi cervicali profondi superiori, mentre altri seguono la vena giugulare esterna in direzione dei linfonodi cervicali profondi inferiori, localizzati nel triangolo succlavio.

La regione occipitale del cuoio capelluto drena in parte nei linfonodi occipitali e in parte in un vaso linfatico che decorre lungo il margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo diretto verso i linfonodi cervicali profondi inferiori. I linfonodi occipitali sono in genere superficiali rispetto all'inserzione superiore del muscolo trapezio, ma talvolta si trovano nell'angolo superiore del triangolo posteriore.

Vi sono in genere tre linfonodi sottomandibolari principali, localizzati nel triangolo sottomandibolare, sotto la fascia cervicale profonda. Uno si trova a livello della superficie anteriore della ghiandola sottomandibolare e due in prossimità dell'arteria faciale nel punto in cui essa raggiunge la mandibola. Altri linfonodi sono spesso localizzati in seno alla ghiandola o si trovano profondamente a essa. I linfonodi sottomandibolari drenano un'ampia area, compresi i vasi provenienti dai gruppi linfonodali sottomentali, buccinatori e linguiali, e le loro efferenze decorrono in direzione dei linfonodi cervicali profondi superiori e inferiori. L'esterno del naso, la guancia, il labbro superiore e le porzioni laterali del labbro inferiore drenano direttamente nei linfonodi sottomandibolari; tuttavia, i vasi afferenti possono presentare alcuni linfonodi buccinatori (linfonodi faciali) lungo il loro decorso lungo la vena faciale. La mucosa delle labbra e della guancia drena nei linfonodi sottomandibolari, mentre la parte laterale della guancia nei linfonodi parotidei. La parte centrale del labbro inferiore, il pavimento della bocca e l'apice della lingua drenano tutti nei linfonodi sottomentali che si trovano sotto il muscolo miloioideo tra i ventri anteriori dei muscoli digastrici. Questi linfonodi ricevono i vasi afferenti da entrambi i lati e alcuni vasi che decussano a livello del mento; i loro vasi efferenti decorrono in direzione dei linfonodi sottomandibolari e giugulo-omoioidei.

INNERVAZIONE

I numerosi muscoli della mimica facciale sono innervati dal nervo facciale, mentre i due muscoli masticatori attinenti del volto sono innervati dal ramo mandibolare del nervo trigemino. L'innervazione sensitiva è fornita principalmente dai tre rami del nervo trigemino, con alcuni contributi minori dai nervi spinali cervicali. L'innervazione dettagliata dell'orecchio è trattata a pagina 631.

NERVO TRIGEMINO

Si possono individuare tre ampie aree del volto che corrispondono ai territori di innervazione dei nervi periferici associati alle tre branche del nervo trigemino. Questi campi non sono orizzontali, ma ricurvi verso l'alto (Fig. 22.15), apparentemente perché, durante l'organogenesi, la cute del volto si sposta verso l'alto a mano a mano che l'encefalo e il cranio crescono. Dal punto di vista dello sviluppo embriologico, ciascun ramo del nervo trigemino è associato a un processo facciale in sviluppo che dà origine a un'area specifica del volto adulto: il nervo oftalmico è associato al processo frontonassale, il nervo mascellare al processo mascellare e il nervo mandibolare al processo mandibolare.

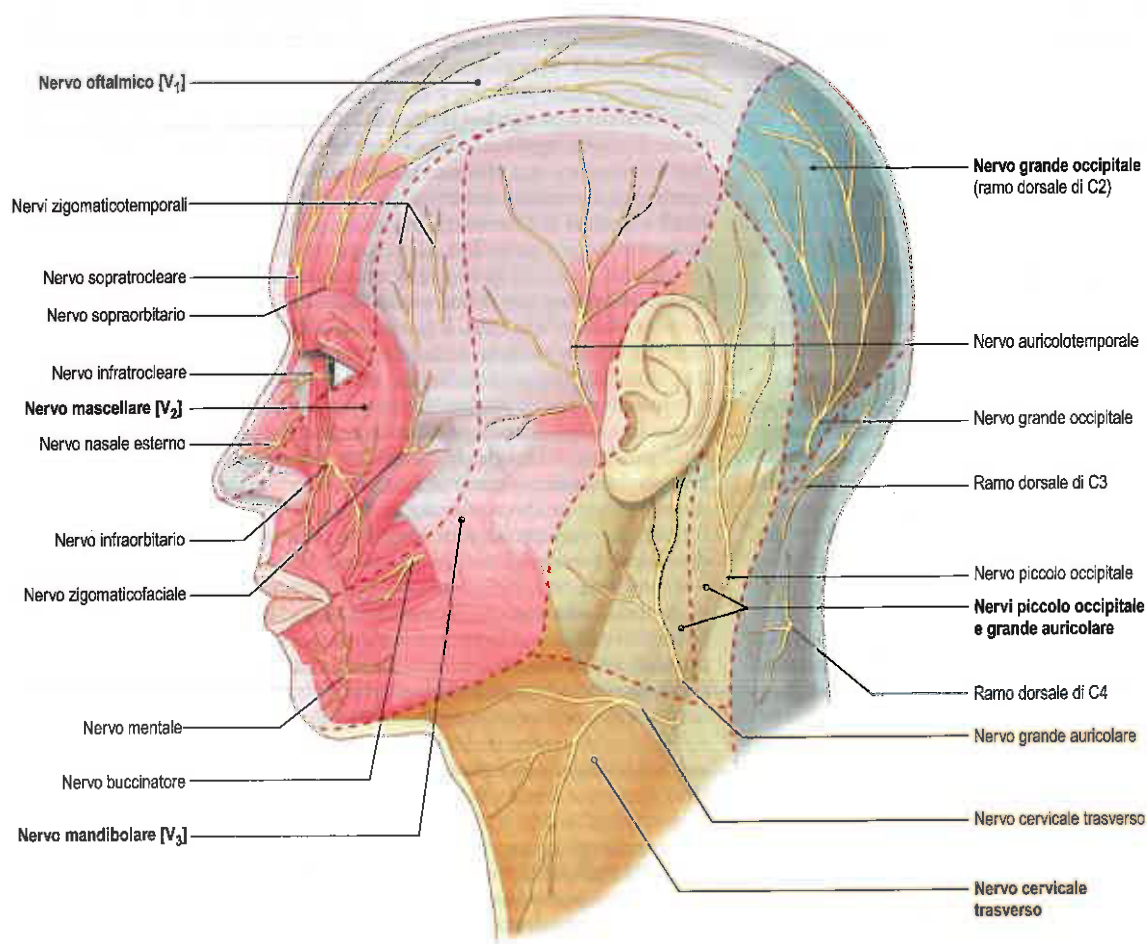


Fig. 22.15 Innervazione cutanea di viso e collo, con evidenziati i dermatomeri (in grassetto). (Da Drake RL, Vogl AW, Mitchell A [eds], Gray's Anatomy for Students, 2nd ed, Elsevier, Churchill Livingstone. Copyright 2010.)

Nervo oftalmico

I rami cutanei del nervo oftalmico innervano la congiuntiva, la cute che riveste la fronte, la palpebra superiore e gran parte della superficie esterna del naso.

Nervo sopratrocleare

Il nervo sopratrocleare è il più piccolo ramo terminale del nervo frontale. Decorre in direzione anteromediale nel tetto dell'orbita, passa sopra alla troclea dove genera un ramuscolo discendente che si anastomizza con il ramo infratrocleare del nervo nasociliare. Il nervo emerge a livello dell'incisura frontale, passando fra la troclea e il foro sopraorbitario, poi curva verso l'alto sulla fronte in prossimità dell'osso frontale insieme all'arteria sopratrocleare e innerva la congiuntiva e la cute della palpebra superiore. Esso continua risalendo sotto il muscolo corrugatore e il ventre frontale del muscolo occipitofrontale, per poi dividersi in rami che perforano questi muscoli per innervare la cute della porzione inferiore della fronte in prossimità della linea mediana.

Nervo sopraorbitario

Il nervo sopraorbitario costituisce il ramo terminale più grosso del nervo frontale. Origina dall'incisura o dal foro sopraorbitario e fornisce ramuscoli diretti alla palpebra superiore e alla congiuntiva. Risale sulla fronte insieme all'arteria sopraorbitaria e si divide in un ramo mediale e uno laterale, che innervano la cute del cuoio capelluto fino quasi alla sutura lambdoidea. Questi rami decorrono dapprima profondamente rispetto al ventre frontale del muscolo occipitofrontale. Il ramo mediale perfora questo muscolo per raggiungere la cute, mentre il ramo laterale attraversa l'aponeurosi epicranica.

Nervo lacrimale

Il nervo lacrimale è il più piccolo dei rami oftalmici terminali; esso attraversa il setto orbitario per terminare nella regione laterale della palpebra superiore, che innerva. Si anastomizza con ramuscoli del nervo faciale. Talvolta il nervo lacrimale manca, nel qual caso è sostituito dal

nervo zigomaticotemporale; al contrario, quando è il nervo zigomaticotemporale a mancare, questo viene sostituito da un ramo del nervo lacrimale.

Nervo infratrocleare

Il nervo infratrocleare si origina dal nervo nasociliare. Lascia l'orbita passando sotto la troclea e innerva la cute delle palpebre e del naso sopra il canto mediale, la congiuntiva, il sacco lacrimale e la caruncoia lacrimale.

Nervo nasale esterno

Il nervo nasale esterno è il ramo terminale del nervo etmoidale anteriore. Scende attraverso la parete laterale del naso e innerva la cute del naso sotto le ossa nasali, tranne la porzione alare intorno alle narici esterne.

Nervo mascellare

Il nervo mascellare decorre passando attraverso l'orbita per poi distribuirsi alla cute della palpebra inferiore, alla prominenza della guancia, alla porzione alare del naso, a parte della tempia e al labbro superiore. Presenta tre rami cutanei, i nervi zigomaticotemporale, zigomaticofaciale e infraorbitario.

Nervo zigomaticotemporale

Il nervo zigomaticotemporale attraversa un canale all'interno dell'osso zigomatico ed emerge nella parte anteriore della fossa temporale, dove risale tra l'osso e il muscolo temporale; quindi perfora la fascia temporale circa 2 cm sopra all'arcata zigomatica per innervare la cute della tempia. Si anastomizza con i nervi faciale e auricolotemporale. Mentre passa attraverso lo strato profondo della fascia temporale invia, tra i due strati della fascia, un esile ramo diretto verso l'angolo laterale dell'occhio. Si è sempre ritenuto che il ramo trasportasse fibre parasimpatiche postgangliari provenienti dal ganglio pterigopalatino dirette alla ghiandola lacrimale; oggi invece si ritiene che tali fibre innervino direttamente la ghiandola lacrimale.

Nervo zigomaticofaciale

Il nervo zigomaticofaciale attraversa l'angolo inferolaterale dell'orbita ed emerge nella faccia passando attraverso un foro all'interno dell'osso zigomatico. Perfora il muscolo orbicolare dell'occhio per innervare la cute sulla prominenza della guancia e forma un plesso con i rami zigomatici del nervo faciale e con i rami palpebrali del nervo mascellare. Talvolta questo nervo manca.

Nervo infraorbitario

Il nervo infraorbitario origina a livello del foro infraorbitario, tra il muscolo elevatore del labbro superiore e il muscolo elevatore dell'angolo della bocca. Esso fornisce rami palpebrali, nasali e labiali superiori. I rami palpebrali risalgono profondamente rispetto al muscolo orbicolare dell'occhio, perforano il muscolo per innervare la cute nella palpebra inferiore, poi si anastomizzano vicino al canto laterale, con i nervi faciale e zigomaticofaciale. I rami nasali innervano la cute della parte laterale del naso e della parte mobile del setto, e si uniscono al ramo nasale esterno del nervo etmoidale anteriore. I rami labiali superiori sono di grosso calibro e numerosi, discendono dietro il muscolo elevatore del labbro superiore per innervare la cute della porzione anteriore della guancia e del labbro superiore. Con essi si anastomizzano rami che provengono dal nervo faciale per formare il plesso infraorbitario. Il nervo infraorbitario è solitamente coinvolto nella nevralgia trigeminale ed è sensibile alla criochirurgia.

Nervo mandibolare

Il nervo mandibolare innerva la cute sopra la mandibola, il labbro inferiore e la porzione carnosa della guancia; esso innerva anche parte del padiglione auricolare e della cute della tempia attraverso i nervi buccale, mentale e auricolotemporale.

Nervo buccale

Il nervo buccale origina posteriormente al ramo della mandibola e decorre lateralmente di fronte al muscolo massetere per anastomizzarsi con i rami buccali del nervo faciale. Innerva la cute che riveste la parte anteriore del muscolo buccinatore.

Nervo mentale

Il nervo mentale è il ramo terminale del nervo alveolare inferiore. Emerge nella faccia attraverso il foro mentale; da qui si dirige indietro e innerva la cute del labbro inferiore e la gengiva labiale. Talvolta il

nervo mentale è importante nell'eziologia del dolore nella nevralgia trigeminale ed è sensibile alla criochirurgia.

Nervo auricolotemporale

Il nervo auricolotemporale emerge nella faccia dietro all'articolazione temporomandibolare all'interno della parte superiore della parotide. Risale posteriormente ai vasi temporali superficiali, decorre adeso alla radice posteriore dello zigomo e si divide nei rami temporali superficiali (si veda Fig. 24.15). I rami cutanei del nervo auricolotemporale innervano il trago, una parte dell'orecchio contiguo e la parte posteriore della tempia. Il nervo può essere lesionato nella chirurgia della parotide con parestesia a livello del trago e della tempia. Si anastomizza con il ramo temporofaciale del nervo faciale, in genere tramite due rami che decorrono in direzione anterolaterale dietro il collo della mandibola. Queste anastomosi ancorano il nervo faciale alla superficie laterale dei processi condilari della mandibola e ne limitano la mobilità durante gli interventi chirurgici. Le anastomosi con i rami temporale e zigomatico del nervo faciale creano un'ansa intorno alle arterie trasversa della faccia e temporale superficiale.

NERVO FACIALE

Il nervo faciale origina dalla base del cranio a livello del foro stilomastoideo e quasi immediatamente emette i rami per il ventre posteriore del muscolo digastrico e per il muscolo stilojoideo, e il nervo auricolare posteriore che innerva il ventre occipitale del muscolo occipitofrontale e alcuni dei muscoli dell'orecchio (Fig. 22.16).

Il nervo entra poi nella parotide sopra la sua superficie posteromediale; decorre poi in avanti e in basso dietro il ramo della mandibola. All'interno della ghiandola si ramifica nei tronchi superiore, o temporofaciale, e inferiore, o cervicofaciale, in genere esattamente dietro e in superficie rispetto alla vena retromandibolare. I tronchi si ramificano a formare un plesso parotideo (zampa d'oca). I cinque rami terminali principali che originano dal plesso divergono all'interno della ghiandola e abbandonano la sua superficie anteromediale, medialmente al suo margine anteriore, per innervare i muscoli mimici (si veda Fig. 22.16). Nella Figura 22.17 sono illustrati sei distinti schemi anastomotici che sono stati originariamente classificati da Davis et al. Numerosi studi di microdissezione hanno dimostrato che i tipi di ramificazione e le anastomosi tra i rami, sia all'interno della parotide sia sul volto, mostrano una notevole variabilità individuale (ad es. Lineaweaver et al.

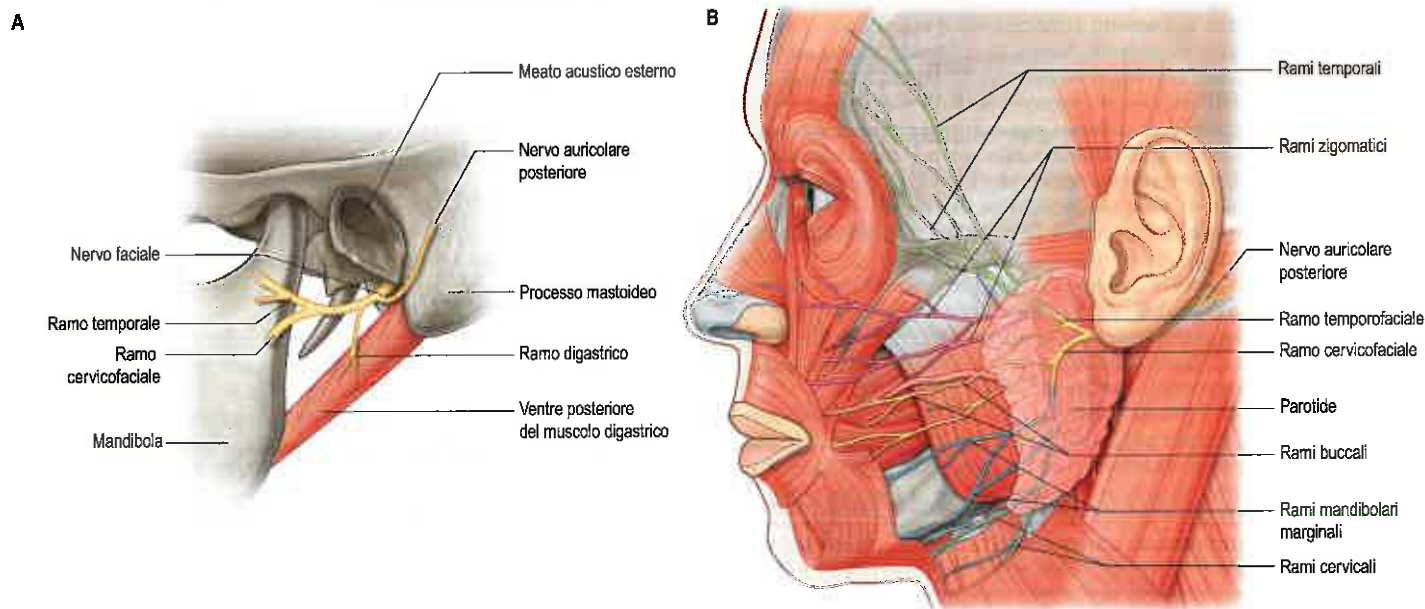


Fig. 22.16 Distribuzione del nervo faciale. **A.** I rami originano immediatamente dopo che il nervo fuoriesce dal foro stilomastoideo. **B.** Rami del nervo a livello della faccia. (Da Drake RL, Vogl AW, Mitchell A [eds], Gray's Anatomy for Students, 2nd ed, Elsevier, Churchill Livingstone. Copyright 2010.)

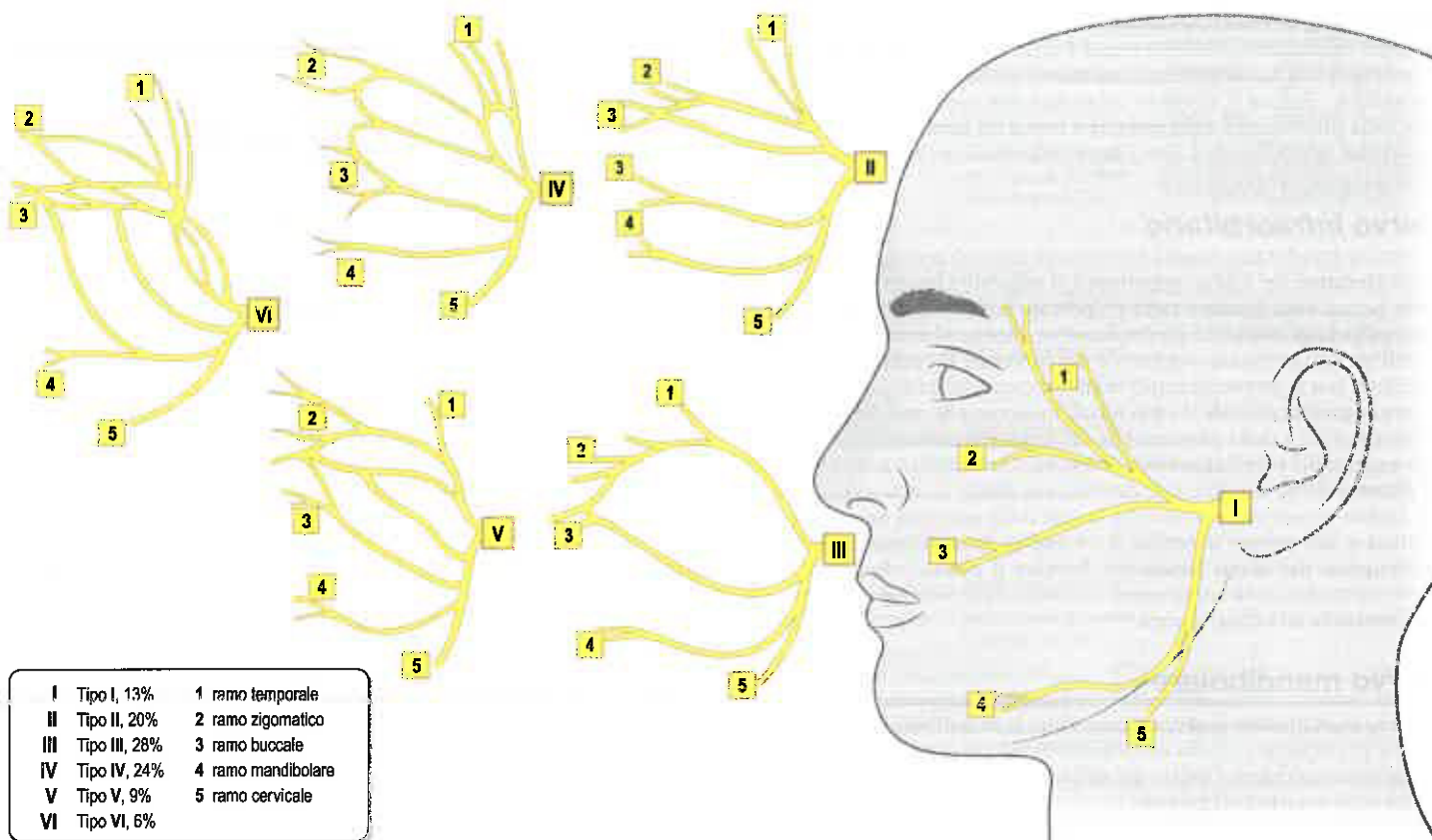


Fig. 22.17 Ramificazione del nervo facciale. (Modificata da Berkovitz BKB, Moxham BJ 2002 Head and Neck Anatomy. London: Martin Dunitz, and from Davis RA, Anson BJ, Budinger JM, Kurth IE 1956 Surgical anatomy of the facial nerve and parotid gland based upon a study of 350 cervicofacial halves. Surg Gynecol Obstet 102:385-412, con l'autorizzazione del American College of Surgeons.)

1997, Kwak et al. 2004); la descrizione che segue è perciò una visione d'insieme. In termini chirurgici queste anastomosi sono importanti e presumibilmente spiegano il motivo per cui la lesione accidentale o volontaria di un piccolo ramo spesso non porti alla comparsa di debolezza del nervo facciale. L'anatomia di superficie del nervo facciale è descritta a pagina 388.

Il ramo temporale si divide in genere nei rami anteriore e posteriore appena dopo avere attraversato la fascia parotideomasseterina sotto l'arcata zigomatica. Spesso è presente un ramo frontale medio. Questi rami incrociano l'arco nel tessuto sottocutaneo e sopra l'arco passano all'interno dello spazio subgaleale, dove il loro decorso risulta estremamente variabile. Alcuni ramuscoli innervano i muscoli intrinseci sulla superficie laterale dell'orecchio e i muscoli auricolari anteriore e superiore; si anastomizzano con il ramo zigomaticotemporale del nervo mascellare e con il ramo auricolotemporale del nervo mandibolare. I rami localizzati più anteriormente innervano il ventre frontale del muscolo occipitofrontale, il muscolo orbicolare dell'occhio e il muscolo corrugatore e si anastomizzano con i rami lacrimale e sopraorbitario del nervo oftalmico.

I rami zigomatici sono in genere multipli. Incrociano l'osso zigomatico verso il canto laterale dell'occhio e innervano il muscolo orbicolare dell'occhio; possono anche innervare i muscoli innervati dal ramo buccale. Alcuni ramuscoli si anastomizzano con ramuscoli del nervo lacrimale e con il ramo zigomaticofaciale del nervo mascellare.

Il ramo buccale è in genere singolo. Dopo essere emerso dalla parotide, è in stretto rapporto con il dotto parotideo per circa 2,5 cm, dove decorre in genere inferiormente al dotto. I rami superficiali decorrono profondamente al tessuto adiposo sottocutaneo e al sistema muscolo-aponeurotico superficiale (SMAS). Alcuni rami decorrono in profondità rispetto al muscolo procerico e si anastomizzano con i nervi infratrocleari e nasale esterno. I rami profondi superiori innervano i muscoli grande zigomatico ed elevatore del labbro superiore e formano un plesso infraorbitario con i rami labiali superiori del nervo infraorbitario. Questi rami innervano anche i muscoli elevatore dell'angolo della bocca, piccolo zigomatico, elevatore del labbro superiore e dell'ala del naso e i piccoli muscoli del naso; questi rami vengono spesso descritti

come rami zigomatici inferiori. I rami profondi inferiori innervano i muscoli buccinatore e orbicolare della bocca e si anastomizzano con ramuscoli del ramo buccale del nervo mandibolare.

Di solito sono presenti due rami mandibolari marginali. Decorrono in avanti verso l'angolo della mandibola, coperti dal muscolo platysma, poi curvano verso l'alto lungo il corpo della mandibola per passare sotto il muscolo depressore dell'angolo della bocca. Questi rami innervano il muscolo risorio e i muscoli del labbro inferiore e del mento; alcuni ramuscoli si anastomizzano con il nervo mentale. L'anatomia topografica del ramo mandibolare marginale è importante nell'approccio chirurgico al margine inferiore della mandibola.

Il ramo cervicale origina dalla parte inferiore della parotide e decorre in direzione anteroinferiore sotto il muscolo platysma verso la regione anteriore del collo. Il ramo cervicale è solitamente singolo, innerva il muscolo platysma e si anastomizza con il nervo cutaneo trasverso del collo.

I rami cutanei del nervo facciale accompagnano il ramo auricolare del nervo vago e si ritiene innervino la cute da entrambi le superfici dell'orecchio, a livello della conca e dell'eminanza della conca.

Lesioni del nervo facciale

La paralisi del nervo facciale può essere attribuita a una lesione del primo motoneurone, quando il muscolo frontale è parzialmente risparmiato per l'innervazione bilaterale del muscolo della parte superiore della faccia, o del secondo motoneurone, quando possono essere coinvolti tutti i rami. La paralisi facciale a carico del motoneurone inferiore ipsilaterale più comunemente è idiopatica (paralisi di Bell). Vi è un numero cospicuo di altre cause riconosciute, tra cui l'herpes zoster genicolato (sindrome di Ramsay-Hunt) e i tumori della parotide e dell'osso temporale; purtroppo, alcune di esse hanno derivazione iatrogena da chirurgia dello schwannoma vestibolare e parotideo. Solo i muscoli innervati dalle fibre in degenerazione o demielinizzate del nervo facciale divengono deboli.

Il nervo facciale viene solitamente isolato durante l'operazione di parotidectomia superficiale, che si pratica nel trattamento dei tumori parotidici, quando la parte di ghiandola localizzata in superficie rispetto

al piano del nervo faciale viene asportata insieme al tumore. Sebbene questo evento possa interessare tutti i rami del nervo, la debolezza rimane spesso confinata al territorio innervato dal ramo marginale della mandibola, il quale è molto probabile venga stirato durante un intervento chirurgico, il che si manifesta con debolezza del labbro inferiore sul lato affetto.

NERVI CERVICALI

I nervi cervicali presentano rami cutanei che innervano aree della cute nella faccia e nel cuoio capelluto (si veda Fig. 22.15). I rami specifici sono i nervi grande auricolare e piccolo occipitale, che fanno parte del plesso cervicale e sono descritti a pagina 371 (si veda Fig. 21.1), e il nervo grande occipitale descritto a pagina 787 (si veda Fig. 37.4).

GHIANDOLA PAROTIDE

Le due parotidi sono le più grandi ghiandole salivari. Ciascuna di esse pesa in media 25 g ed è una massa irregolare, lobulata e giallognola, localizzata sotto il meato acustico esterno tra la mandibola e il muscolo sternocleidomastoideo. La ghiandola si estende inoltre in avanti sulla superficie del muscolo massetere (si veda Fig. 22.16B). A volte, tra l'arcata zigomatica superiormente e il dotto parotideo inferiormente, si trova una piccola ghiandola, in genere distinta, indicata con il nome di ghiandola parotide accessoria (*pars accessoria* o *socia parotidis*) (Fromer 1977). La forma complessiva della parotide è variabile. Vista di lato, in metà dei soggetti presenta un profilo pressoché triangolare. A volte, tuttavia, la ghiandola è più o meno di pari ampiezza superiormente e inferiormente, e i suoi poli si presentano arrotondati.

La sua forma più comune è a piramide capovolta, con una piccola superficie superiore e le superfici laterale (esterna o superficiale), anteromediale e posteromediale. Si assottiglia inferiormente verso un apice smusso. La superficie superiore concava è in rapporto con la porzione

cartilaginea del meato acustico esterno e con il versante posteriore dell'articolazione temporomandibolare. A questo livello il nervo auricolotemporale gira intorno al collo della mandibola, avvolto nella capsula della ghiandola. L'apice si sovrappone, in misura variabile, al ventre posteriore del muscolo digastrico e al triangolo carotideo.

La faccia laterale è ricoperta da cute e dalla fascia cervicale superficiale, che contiene i rami facciali del nervo grande auricolare, i linfonodi parotidei superficiali e il margine posteriore del muscolo platysma. Si estende in alto sino all'arcata zigomatica, indietro per sovrapporsi al muscolo sternocleidomastoideo, in basso in direzione dell'apice posteroinferiore sino all'angolo della mandibola e in avanti per trovarsi sul muscolo massetere sotto il dotto parotideo.

La superficie (faccia) anteromediale è solcata dal margine posteriore del ramo della mandibola. Ricopre la parte posteroinferiore del muscolo massetere, il versante laterale dell'articolazione temporomandibolare e la porzione contigua del ramo della mandibola. Decorre in avanti, medialmente al ramo della mandibola, per raggiungere il muscolo pterigoideo mediale. La ghiandola può pertanto essere suddivisa in una porzione superficiale più ampia e in una porzione più piccola, il "lobo" profondo, posta in profondità rispetto al ramo; tali due porzioni sono unite da un istmo. I rami del nervo faciale emergono sul volto dal margine anteriore di questa superficie.

La superficie (faccia) posteromediale è sagomata dai rapporti con il processo mastoideo, con il muscolo sternocleidomastoideo, con il ventre posteriore del muscolo digastrico, con il processo stiloideo e con i muscoli stiliani. L'arteria carotide esterna solca questa superficie prima di entrare nella ghiandola, mentre l'arteria carotide interna e la vena giugulare interna sono separate dalla ghiandola dal processo stiloideo e dei muscoli stiliani (Fig. 22.18). Le superfici anteromediale e posteromediale si incontrano a livello del margine mediale, che può proiettarsi così in profondità da entrare in rapporto con la parete laterale della faringe.

Tumori del lobo profondo Il lobo profondo della ghiandola si estende posteriormente al ramo della mandibola, nel punto in cui la sua superficie profonda viene a trovarsi immediatamente di lato al mu-

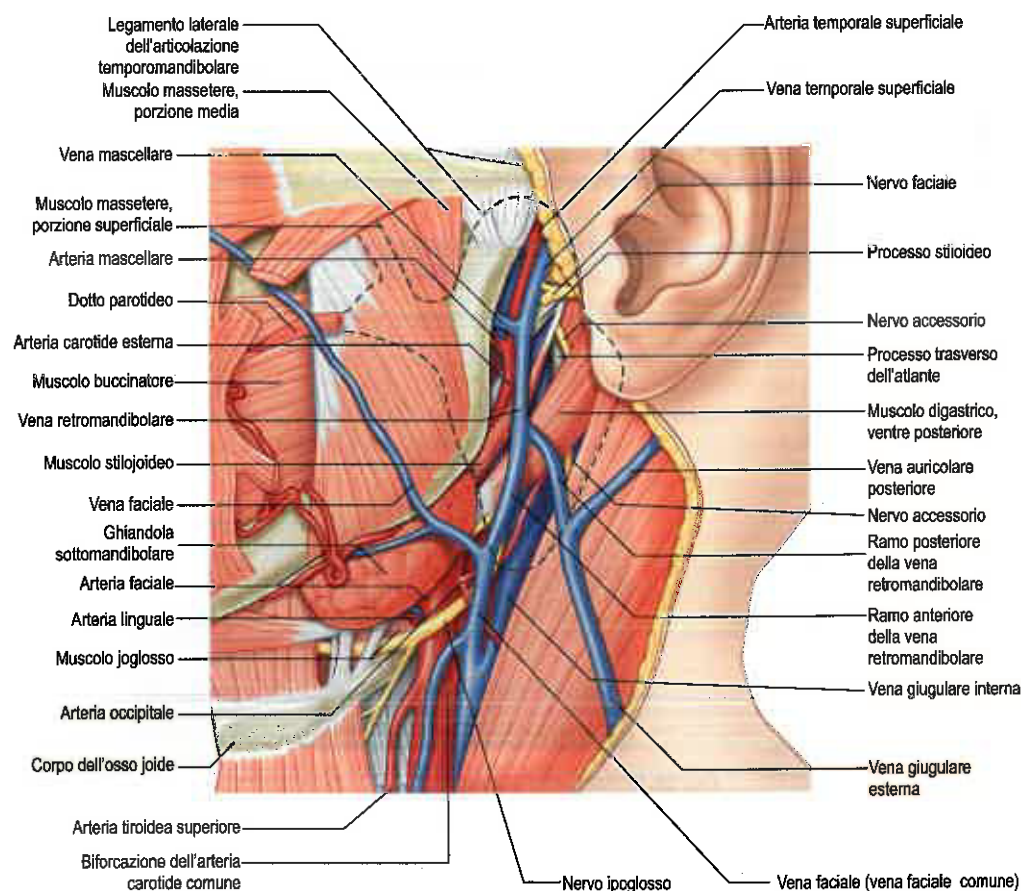


Fig. 22.18 Rapporti principali della parotide. Il contorno della ghiandola parotide è indicato da una linea nera discontinua.

scolo costringitore superiore della faringe. Quando un tumore della parotide, sia esso benigno o maligno, si sviluppa nel "lobo" profondo, la massa si presenta come un gonfiore nella parete laterale dell'orofaringe e non come un gonfiore della faccia.

STRUTTURE ALL'INTERNO DELLA PAROTIDE

L'arteria carotide esterna, la vena retromandibolare e il nervo faciale (Langdon 1998) attraversano, in parte o completamente, la ghiandola parotide ramificandosi al suo interno. L'arteria carotide esterna entra dalla faccia posteromediale e si divide nell'arteria mascellare, che emerge dalla faccia anteromediale, e nell'arteria temporale superficiale, che fornisce l'arteria trasversa della faccia all'interno della ghiandola e si dirige verso l'alto per fuoriuscire da essa a livello del suo margine superiore (si veda Fig. 22.16). Anche l'arteria auricolare posteriore può originare dall'arteria carotide esterna all'interno della ghiandola, emergendo dalla sua superficie posteromediale.

La vena retromandibolare, formata dalla convergenza delle vene mascellare e temporale superficiale, che penetrano in prossimità del punto di emergenza delle arterie corrispondenti, è posta in superficie all'arteria carotide esterna. Scende all'interno della parotide ed emerge dietro l'apice della ghiandola, dove in genere si suddivide in un ramo anteriore, che decorre in avanti per unirsi alla vena faciale, e in un ramo posteriore, che si unisce alla vena auricolare posteriore per formare la vena giugulare esterna. Talvolta la vena retromandibolare non è in connessione con la vena giugulare esterna, che è quindi di piccolo calibro, mentre la vena giugulare anteriore è, di conseguenza, più ampia.

CAPSULA PAROTIDEA

La parotide è avvolta dalla capsula parotidea, che deriva dai foglietti di rivestimento della fascia cervicale profonda. L'infiammazione acuta della parotide, o scialoadenite acuta, può causare un intenso dolore nella regione preauricolare dovuto alla distensione della capsula e alla stimolazione del nervo grande auricolare. Il dolore viene in genere esacerbato durante i pasti, quando il riflesso gustativo diretto alla ghiandola aumenta il suo turgore all'interno della capsula. Tra le cause di scialoadenite acuta rientrano: l'ostruzione del dotto parotideo per calcoli, aggregati di muco e stenosi del dotto e la parotide epidemica.

DOTTO PAROTIDEO

Il dotto parotideo è lungo in media 5 cm e ampio in media 3 mm, sebbene presenti un calibro minore a livello dell'orifizio orale. Origina dalla confluenza di due dotti tributari principali a livello della porzione anteriore della parotide; il dotto origina a livello del margine anteriore della porzione superiore della ghiandola e ha un decorso orizzontale incrociando il muscolo massetere, a metà strada circa tra l'angolo della bocca e l'arcata zigomatica (si vedano Figg. 22.11C, 22.18 e 23.32). Se il dotto origina più in basso, può decorrere obliquamente verso l'alto. Incrociando il muscolo massetere, piega in direzione mediale a livello del suo margine anteriore con un angolo quasi retto e attraversa il cuscinetto adiposo buccale e il muscolo buccinatore a livello della corona del terzo dente molare superiore. Il dotto decorre poi obliquamente in avanti tra il muscolo buccinatore e la mucosa orale prima di aprirsi in una piccola papilla localizzata sulla guancia a livello del secondo dente molare superiore. Il passaggio sottomucoso del dotto costituisce un meccanismo a valvola utile nel prevenire il rigonfiamento della ghiandola nel caso di aumento della pressione all'interno della bocca. Attraversando il muscolo massetere, il dotto decorre tra i rami buccali superiore e inferiore del nervo faciale e può ricevere il dotto parotideo accessorio.

La parte accessoria della ghiandola (Fromer 1977) e l'arteria faciale trasversa si trovano sopra il dotto parotideo; il ramo buccale del nervo mandibolare, emergendo sotto i muscoli temporale e massetere, viene a trovarsi giusto sotto il margine anteriore del massetere. Il dotto parotideo può essere incrociato dai rami anastomotici tra i rami zigomatici e buccali del nervo faciale.

I rami dei sistemi duttali, il loro schema e il loro calibro possono essere studiati radiograficamente iniettando un mezzo di contrasto radiopaco nel dotto parotideo attraverso una cannula. Nella sialografia laterale della parotide è possibile apprezzare il dotto principale che si forma in prossimità della porzione centrale del margine posteriore del ramo della mandibola dalla fusione di due o tre dotti che, rispettivamente, salgono o scendono perpendicolarmente al dotto principale. Nell'attraversare la faccia, il dotto principale riceve anche cinque o sei piccoli dotti dalla ghiandola parotide accessoria (Fig. 22.19). Nel piegare intorno al margine anteriore del muscolo massetere, il dotto è spesso compresso e la sua ombra si attenua. Le lacerazioni profonde della guancia in cui è a rischio l'integrità del dotto parotideo dovrebbero essere valutate con attenzione e riparate con l'impiego di tecniche di microchirurgia, per prevenire lo spandimento di saliva nei tessuti molli della guancia e la successiva formazione di uno sialocele.

VASCOLARIZZAZIONE E DRENAGGIO LINFATICO

La parotide riceve il suo apporto ematico dall'arteria carotide esterna e dai suoi rami che decorrono dentro e in prossimità della ghiandola. Le vene drenano nella vena giugulare esterna attraverso vasi tributari locali.

I linfonodi preauricolari si trovano sia nel sottocute che ricopre la parotide sia nel contesto della ghiandola. Nella ghiandola sono in genere presenti dieci linfonodi, la maggioranza dei quali si trova nella sua porzione superficiale sopra il piano di ramificazione del nervo faciale. La linfa proveniente dalla parotide drena nei linfonodi cervicali profondi.

INNERVAZIONE

Le fibre pregangliari decorrono nel ramo petroso inferiore del nervo glossofaringeo e contraggono sinapsi nel ganglio otico (Cap. 24; si veda Fig. 18.7). Le fibre secretomotorie postgangliari raggiungono la ghiandola attraverso il nervo auricolotemporale.

Sudorazione gustativa (sindrome di Frey o sindrome auricolotemporale) La sudorazione gustativa (sindrome di Frey o auricolotemporale) si verifica in genere dopo la chirurgia sulla parotide, dopo altri interventi chirurgici o dopo un trauma che esita nell'apertura della capsula parotidea. Tale sindrome sembra essere correlata a un'innervazione aberrante delle ghiandole sudoripare causata dalla

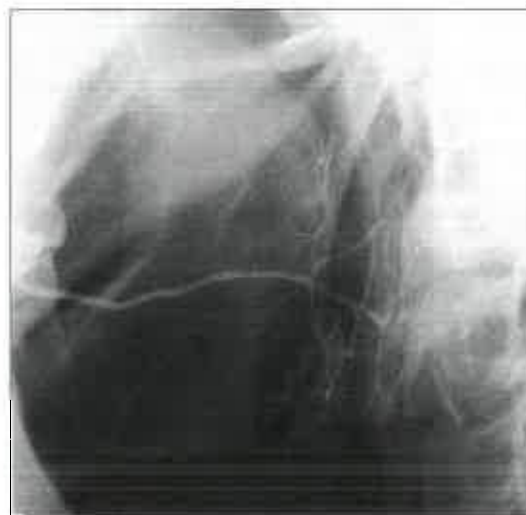


Fig. 22.19 Radiografia laterale obliqua, che mette in evidenza un dotto parotideo normale delineato dopo l'iniezione di un mezzo di contrasto radiopaco (sialografia). Si noti che il dotto principale è formato dall'unione dei tre dotti più piccoli in corrispondenza del margine posteriore del ramo della mandibola. (Per gentile concessione del Dr. N. Drage.)

ricrescita di assoni secretomotori parasimpatici che avrebbero in precedenza fornito l'innervazione alla parotide. La sindrome di Frey è caratterizzata da sudorazione, calore e rossore del volto conseguenti a uno stimolo salivatorio determinato dal profumo o dal gusto del cibo. Il trattamento della sindrome di Frey è complesso. Sono state proposte tecniche come la denervazione per neuronectomia timpanica o l'avulsione del nervo auricolotemporale, ma non sempre sono curative. I sintomi possono essere gestiti attraverso l'infiltrazione sottocutanea di tossina botulinica purificata nell'area interessata e l'impiego di antitraspiranti.

La struttura microscopica delle ghiandole salivari è descritta nel Capitolo 23.

Bibliografia

Ahmas F, Kirkpatrick NA, Lyne J et al 2006 Buckling and hydraulic mechanisms in orbital blowout fractures: fact or fiction. *J Craniofac Surg* 17:438–41.

A paper that does for orbital injuries what Le Fort did for maxillary injuries. The contribution of anatomy to the pathogenesis of floor and medial orbital fractures is elegantly shown.

Borges AF, Alexander JE 1962 Relaxed skin tension lines, Z-plasties on scars, and fusiform excision of lesions. *Br J Plast Surg* 15:242–54.

A paper that provides the anatomical basis for every incision made on the face.

Eljamel M, Foy P 1990 Post-traumatic CSF fistulae: the case for surgical repair. *Br J Neurosurg* 4:479–83.

A paper that provides the clinical evidence for management of fractures of the anterior skull base.

Gillies HD, Kilner TP, Stone D 1927 Fractures of the malar–zygomatic compound: with a description of a new X-ray position. *Br J Surg* 14:651–6. *An old paper but the technique described is a very practical application of exploiting the anatomy of the temporal fossa. The use of temporalis to glide the elevator down to below the arch is insightful.*

Langdon JD 1998 Parotid surgery. In: Langdon JD, Patel MF (eds) *Operative Maxillofacial Surgery*. London: Chapman & Hall; pp. 381–90.

A detailed account of the procedures for the safe dissection of the intraparotid part of the facial nerve.

Le Fort R 1901 Etude expérimentale sur les fractures de la mâchoire supérieure. *Rec Chir Paris* 23:208–27.

A paper that represents the standard way of describing maxillary fractures. Le Fort's classification has endured and still resonates in clinical practice.

Loukota RA, Eckelt U, De Bont L et al 2005 Subclassification of fractures of the condylar process of the mandible. *Br J Oral Maxillofac Surg* 43:72–3.

A very brief paper that is superb in its simplicity, presenting a logical and pragmatic approach to classifying these injuries, and signposting both surgical difficulty and approach.

Mitz V, Peyronie M 1976 The superficial musculo-aponeurotic system (SMAS) in the parotid and cheek area. *Plast Reconstruct Surg* 58:80–8.

A paper that provides the anatomical basis for all invasive aesthetic and reconstructive facelift surgery.

Ziarah HA, Atkinson ME 1981 The surgical anatomy of the mandibular distribution of the facial nerve. *Br J Oral Surg* 19:159–70.

An outline of how the mandibular branch of the facial nerve is at risk in all incisions at the lower border of the mandible, in submandibular gland excision, incision of space-occupying dental infections, and neck dissection. A detailed knowledge of this structure is essential.

494

LABBRA

L'aspetto esterno delle labbra è descritto a pagina 458. La parte centrale contiene il muscolo orbicolare della bocca. Internamente la mucosa labiale è liscia e lucida, e appare sollevata in piccoli rilievi formati dalle ghiandole mucose sottostanti.

La posizione e il grado di contrazione delle labbra sono importanti nel controllo della protrusione dei denti incisivi. A labbra chiuse la punta degli incisivi superiori si trova inferiormente al margine superiore del labbro inferiore e questa disposizione aiuta a mantenere la "normale" inclinazione degli incisivi. Quando le labbra sono aperte, gli incisivi superiori non sono controllati adeguatamente e il labbro inferiore può addirittura trovarsi dietro a essi, determinando così una protrusione anomala di questi denti. Al contrario, le labbra serrate possono provocare un'inclinazione posteriore degli incisivi superiori. Le labbra sono umettate dalla secrezione di saliva sia dalle ghiandole salivari maggiori sia dalle numerose ghiandole salivari minori intramurali (ghiandole labiali). Queste ultime sono soggette a traumi legati all'azione dei denti, soprattutto a carico di quelle del labbro inferiore; ciò può provocare la comparsa di mucocele, come risultato dello stravasamento di saliva nella sottomucosa o della ritenzione di saliva nella ghiandola o nel suo dotto.

Vascolarizzazione e innervazione

Le labbra sono irrorate principalmente dai rami labiali superiore e inferiore dell'arteria facciale. Il labbro superiore è innervato dal ramo labiale superiore del nervo infraorbitario (ramo della branca mascellare del nervo trigemino) e il labbro inferiore dal nervo mentale della branca mandibolare del nervo trigemino.

VESTIBOLO DELLA BOCCA

Il vestibolo della bocca è uno spazio a forma di fessura posto tra le labbra e le guance anterolateralmente, e le arcate gengivodentali posteromedialmente. A bocca chiusa, il vestibolo è uno spazio chiuso che comunica con la cavità orale solo a livello delle regioni retromolari, dietro gli ultimi molari su ciascun lato, e degli spazi interdentali. Nel punto in cui la mucosa, che ricopre le gengive, si riflette su labbra e guance, viene a formarsi una depressione, o solco, che prende il nome di fornice del vestibolo. Lungo tale fornice si possono formare delle pieghe mucose contenenti scarso tessuto connettivo. Sulla linea mediana prendono il nome di frenuli labiali superiore e inferiore. Altre pieghe possono stabilirsi ai lati dei denti canini e premolari. In ogni caso, le pieghe inferiori sono più pronunciate rispetto a quelle superiori (Fig. 23.2).



Fig. 23.2 Veduta anteriore delle arcate gengivodentali nell'occlusione centrica a labbra sollevate. Si notino la gengiva pallida e punteggiata e la mucosa alveolare liscia, rossa e lucente. Il grado di overbite del canino superiore di sinistra è piuttosto pronunciato; la gengiva e la sua inserzione epiteliale sono arretrate sino alla radice del dente. Si notino i frenuli (freccie).

Il frenulo labiale superiore aderisce normalmente sotto la cresta alveolare. Un frenulo ampio con un attacco vicino o sulla cresta a volte è associato a diastema tra i primi incisivi superiori. Tale difetto può essere corretto con la semplice asportazione chirurgica del frenulo (frenulectomia), perché non contiene elementi di rilevanza clinica. Frenuli prominenti possono compromettere la stabilità della dentatura.

MUCOSA ORALE

La mucosa orale è in continuità con la cute a livello dei margini labiali (margine vermiglio) e con la mucosa faringea all'istmo delle fauci. Varia per struttura, funzione e aspetto nelle diverse regioni della cavità orale ed è normalmente suddivisa in mucosa di rivestimento, masticatoria e specializzata (Presland e Dale 2000).

MUCOSA DI RIVESTIMENTO

La mucosa di rivestimento è di colore rosso e ricopre il palato molle, la superficie ventrale della lingua, il pavimento della bocca, i processi alveolari a esclusione della gengiva, e le superfici interne di labbra e guance. Presenta un epitelio pavimentoso stratificato non cheratinizzato che ricopre una sottile lamina propria di tessuto connettivo fibroso, mentre la sottomucosa contiene alcuni adipociti e le ghiandole salivari minori a secrezione mucosa. La mucosa orale che riveste l'osso alveolare – che internamente accoglie la radice dei denti – e il colletto dei denti è divisa in due porzioni principali. La porzione che riveste la parte inferiore dell'alveolo è scarsamente adesa al periostio per la presenza di un consistente strato sottomucoso ed è indicata con il termine di mucosa alveolare. È distinta dalla mucosa gengivale masticatoria, che ricopre la porzione superiore dell'osso alveolare e il colletto dei denti, da una giunzione ben definita, chiamata linea mucogengivale. La mucosa alveolare presenta un colorito rosso scuro, mentre la gengiva appare rosa pallido (si veda Fig. 23.2). Queste variazioni di colorito dipendono dal grado di cheratinizzazione e dalla presenza di piccoli vasi sanguigni che decorrono nello spessore della mucosa alveolare.

MUCOSA MASTICATORIA E GENGIVE

La mucosa masticatoria, cioè quella soggetta allo stress della masticazione, è strettamente aderente all'osso sottostante o al colletto del dente e forma il mucoperiostio della gengiva e del rafe palatino. La mucosa che riveste gengiva, palato duro e dorso della lingua è cheratinizzata o paracheratinizzata (Schroeder e Listgarten 1997).

La gengiva è distinta in gengiva aderente e libera. La gengiva aderente è intimamente adesa al periostio dell'alveolo e ai denti, mentre la gengiva libera non è attaccata al colletto del dente e si estende per 1 mm circa dalla gengiva aderente. Il solco gengivale libero delimitato dalla gengiva libera e da quella aderente corrisponde approssimativamente al pavimento del solco gengivale che separa la superficie interna della gengiva aderente dallo smalto. La papilla interdentale è quella parte di gengiva che colma lo spazio tra due denti adiacenti. La superficie della gengiva aderente presenta un caratteristico aspetto punteggiato, con un notevole grado di variabilità tra individui, legato anche al sesso e alla condizione delle gengive. La gengiva libera non è punteggiata. Una linea mucogengivale distingue la gengiva aderente sulla superficie buccale delle ossa mascellari superiore e inferiore (si veda Fig. 23.2) e la superficie linguale dell'osso mascellare inferiore dalla mucosa alveolare. Non esiste una simile suddivisione tra gengiva aderente e il resto della mucosa di rivestimento del palato duro, poiché l'intera superficie di quest'ultimo è ricoperta da mucosa masticatoria ortocheratinizzata, di colore rosa.

La sottomucosa è assente a livello delle gengive e del rafe palatino mediano, ma è presente nel resto del palato duro. È più spessa posterolateralmente, punto in cui contiene le ghiandole mucose, i vasi e i nervi palatini maggiori, ed è ancorata al periostio delle ossa mascellari e delle ossa palatine da tralci di collagene.

Vascolarizzazione e drenaggio linfatico

La gengiva riceve l'apporto ematico dalle arterie mascellare interna e linguale. Le gengive buccali dell'arcata alveolare superiore a contatto

con le guance sono irrorate dai rami gengivali e perforanti dell'arteria alveolare posteriore superiore e dal ramo buccale dell'arteria mascellare interna. Le gengive labiali dei denti anteriori sono vascolarizzate dai rami labiali dell'arteria infraorbitaria e dai rami perforanti dell'arteria alveolare superiore anteriore. La gengiva palatale è vascolarizzata principalmente dai rami dell'arteria palatina maggiore.

La gengiva buccale dell'arcata alveolare inferiore, a contatto con la mucosa della guancia, è vascolarizzata dall'arteria buccale dell'arteria mascellare interna e dai rami perforanti dell'arteria alveolare inferiore. La gengiva labiale dei denti anteriori è irrorata dall'arteria mentale e dai rami perforanti dell'arteria incisiva. La gengiva linguale è vascolarizzata dai rami perforanti provenienti dall'arteria alveolare inferiore e dal suo ramo linguale, nonché dall'arteria linguale, ramo dell'arteria carotide esterna.

Il ritorno venoso della gengiva non è stato ancora descritto con precisione; si ritiene comunque che siano coinvolte le vene buccale, linguale, palatina maggiore e nasopalatina. Questi vasi venosi sono tributari dei plessi pterigoidei (a eccezione delle vene linguali, che drenano direttamente nelle vene giugulari interne).

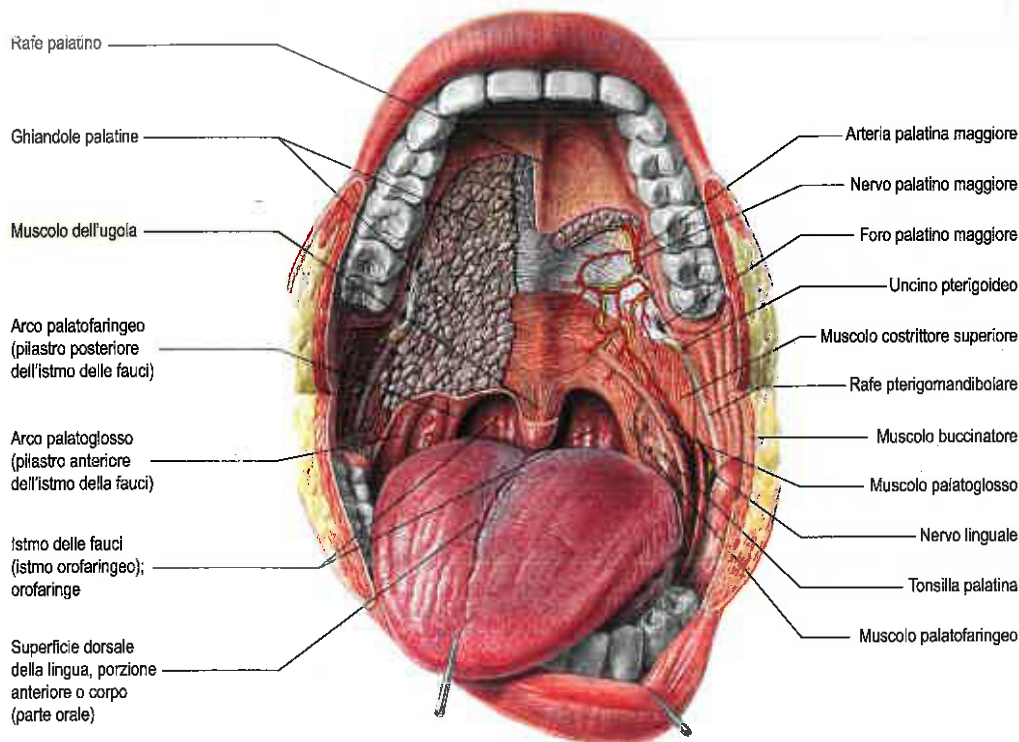
I vasi linfatici delle gengive labiale e buccale di entrambe le arcate alveolari si uniscono per portarsi ai linfonodi sottomandibolari, eccetto quelli della regione labiale occupata dagli incisivi inferiori, che drenano nei linfonodi sottomentali. I linfatici della gengiva linguale e palatina si dirigono al gruppo linfonodale giugolodigastrico sia direttamente sia indirettamente, attraverso i linfonodi sottomandibolari.

Innervazione

I nervi, che si distribuiscono sulla gengiva dell'arcata superiore, provengono dal nervo mascellare attraverso i nervi palatino maggiore, nasopalatino (sfenopalatino) e i rami anteriore, medio e posteriore del nervo alveolare superiore (si veda Tabella 23.2). L'escissione chirurgica del nervo nasopalatino, ad esempio in seguito all'estrazione di un dente canino ectopico, provoca deficit sensitivi non prevedibili nella porzione anteriore del palato; ciò suggerisce che il territorio del nervo palatino maggiore si estende in avanti sino ai denti incisivi. Il nervo mandibolare innerva la gengiva dell'arcata alveolare inferiore attraverso i rami alveolare inferiore, linguale e buccale.

MUCOSA ORALE SPECIALIZZATA

La mucosa specializzata che riveste i due terzi anteriori della superficie dorsale della lingua è descritta oltre.



ISTMO DELLE FAUCI

L'istmo delle fauci, o orofaringeo, si trova tra il palato molle e la radice della lingua, ed è delimitato da entrambi i lati dagli archi palatoglossi. Ogni arco palatoglossso si estende verso il basso, lateralmente e in avanti, dal palato molle alla superficie laterale della lingua ed è costituito dal muscolo palatoglossso e dalla mucosa di rivestimento (Fig. 23.3). L'avvicinamento degli archi alla lingua separa la bocca dall'orofaringe e ha un ruolo determinante nella deglutizione.

PAVIMENTO DELLA BOCCA

Il pavimento della bocca è una regione di piccole dimensioni a forma di ferro di cavallo, situata inferiormente al corpo della lingua e superiormente ad una lamina muscolare formata dai muscoli milojoidei. Il frenulo linguale è una piega mucosa, che si estende quasi dalla base della lingua alla superficie inferiore della lingua stessa. Talvolta può estendersi lungo tutto il pavimento della bocca e attaccarsi all'alveolo della mandibola, una condizione nota come anchiloglossia (o nel linguaggio comune "laccio linguale"); storicamente il frenulo corto viene separato per favorire il linguaggio, ma le evidenze riguardo a questo intervento sono insufficienti. Tuttavia, vi sono alcune evidenze secondo cui la frenulotomia può aiutare l'allattamento al seno (National Institute for Health and Clinical Excellence 2005, Webb et al. 2013). I dotti salivari delle ghiandole sottomandibolari si aprono nella bocca a livello delle caruncole o papille sottolinguali, protuberanze situate ai lati del frenulo linguale alla base della lingua.

Le pieghe sottolinguali si trovano ai lati delle papille sottolinguali e ricoprono i dotti sottomandibolari e le ghiandole salivari sottolinguali sottostanti. La vascolarizzazione del pavimento della bocca è descritta insieme a quella della lingua. Il muscolo principale del pavimento della bocca è il muscolo milojoideo, mentre il muscolo geniojoideo vi si adagia sopra.

Muscolo milojoideo

Il muscolo milojoideo si trova superiormente al ventre anteriore del muscolo digastrico e forma, insieme con il controlaterale, il pavimento muscolare della cavità orale. È un muscolo sottile, di forma triangolare che si inserisce per la sua intera lunghezza sulla linea milojoidea della mandibola (Fig. 23.4A; si vedano Figg. 23.1, 23.7 e 23.10). La linea milojoidea ha un'estensione variabile e a volte termina davanti al terzo

Fig. 23.3 Cavità orale, istmo delle fauci e muscoli del palato. (Per gentile concessione di Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013.)

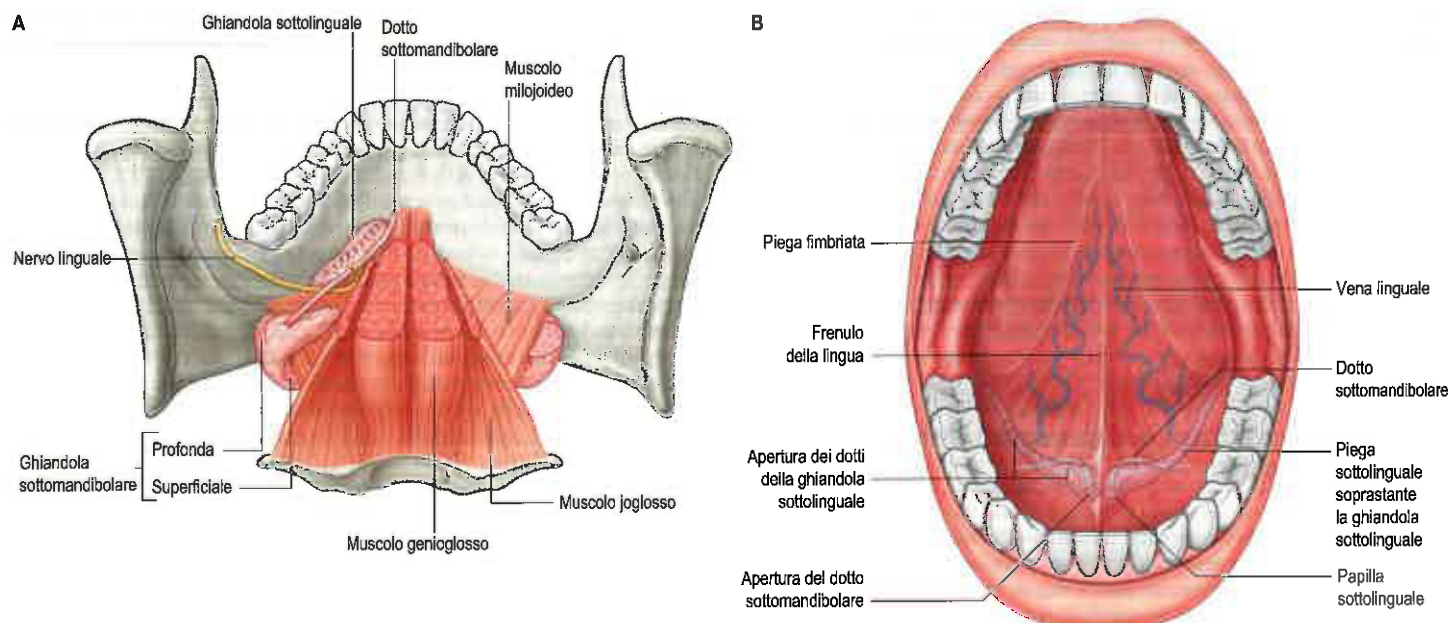


Fig. 23.4 Pavimento della bocca. **A.** Veduta dall'alto rimuovendo la maggior parte della muscolatura della lingua. Si notino le relazioni tra il nervo linguale e il dotto sottomandibolare e tra le ghiandole salivari sottomandibolare e sottolinguale. **B.** Superficie ventrale della lingua, visibile quando l'apice della lingua è rivolto verso l'alto. (Per gentile concessione di Drake RL, Vogl AW, Mitchell A [eds], Gray's Anatomy for Students, 2nd ed, Elsevier, Churchill Livingstone. Copyright 2010.)

molare inferiore. Le fibre posteriori del muscolo milojoideo si portano medialmente e leggermente in basso per fissarsi alla faccia anteriore del corpo dell'osso joide in prossimità del suo margine inferiore. Le fibre intermedie e anteriori di ogni lato si incrociano in un rafe fibroso mediano che si estende tra la sinfisi mentale e l'osso joide. Il rafe mediano a volte è assente; in questo caso i due muscoli formano una lamina continua. Talvolta il muscolo milojoideo è fuso con il ventre anteriore del muscolo digastrico. In circa un terzo dei casi, il muscolo presenta uno iato attraverso il quale sporge un prolungamento della ghiandola sottolinguale.

Rapporti La superficie inferiore o esterna è in rapporto con il muscolo platysma, con il ventre anteriore del muscolo digastrico, con la porzione superficiale della ghiandola sottomandibolare, con i vasi faciali e sottomentali, con i vasi e i nervi milojoidei. La superficie superiore o interna è in rapporto con il muscolo geniojoideo, in parte con una porzione del muscolo joglossso e del muscolo stiloglossso, con i nervi ipoglossso e linguale, con il ganglio sottomandibolare, con la ghiandola sottolinguale, con la porzione profonda della ghiandola sottomandibolare e del suo dotto, con i vasi linguali e sottolinguali e, posteriormente, con la mucosa della bocca.

Vascolarizzazione Il muscolo milojoideo è vascolarizzato dal ramo sottolinguale dell'arteria linguale, dal ramo milojoideo dell'arteria alveolare inferiore, ramo a sua volta dell'arteria mascellare interna, e dal ramo sottomentale dell'arteria faciale.

Innervazione Il muscolo milojoideo è innervato dal ramo milojoideo, del nervo alveolare inferiore, che può talvolta anche fornire innervazione accessoria ai denti posteriori.

Azioni Il muscolo milojoideo innalza il pavimento della bocca nella prima fase della deglutizione. Può anche elevare l'osso joide o abbassare la mandibola.

Muscolo geniojoideo

Il muscolo geniojoideo è un muscolo sottile, situato sopra la porzione mediale del muscolo milojoideo (si vedano Figg. 23.6 e 23.10). Origina dall'apofisi geni inferiore, o spina mentale inferiore, posta sulla superficie posteriore del corpo della mandibola e si dirige indietro e leggermente verso il basso per fissarsi alla superficie anteriore del corpo dell'osso joide. I muscoli dei due lati sono contigui e talvolta possono fondersi tra loro o con il muscolo genioglossso.

Vascolarizzazione Il muscolo geniojoideo è irrorato dal ramo sottolinguale dell'arteria linguale.

Innervazione Il muscolo geniojoideo è innervato, tramite il nervo ipoglossso, dal I nervo cervicale.

Azioni Il muscolo geniojoideo eleva e sposta in avanti l'osso joide, comportandosi così da antagonista del muscolo stilojoideo. Quando il punto fisso è sull'osso joide, il muscolo geniojoideo abbassa la mandibola.

PALATO

Il palato costituisce la volta o il tetto della cavità orale e può essere suddiviso in due regioni: il palato duro anteriormente e il palato molle posteriormente.

PALATO MOLLE

Il palato molle è descritto insieme alla faringe a pagina 570.

PALATO DURO

Il palato duro è formato dai processi palatini delle ossa mascellari e dai processi orizzontali della ossa palatine (si vedano Figg. 22.8B, 22.9 e 23.14A). Il palato duro è delimitato anteriormente e lateralmente dalle arcate gengivodentali delle ossa mascellari e si prolunga posteriormente nel palato molle. È rivestito da una spessa mucosa strettamente adesa al sottostante periostio. Nella porzione laterale presenta anche una sottomucosa che accoglie i principali rami vascolonervosi. La mucosa presenta un epitelio pavimentoso stratificato che può essere orto- o paracheratinizzato a seconda della regione considerata.

La porzione laterale del palato duro è rivestita da gengiva. Il rafe palatino, visibile come sottile cresta, decorre sulla linea mediana in senso anteroposteriore e risulta privo di tonaca sottomucosa. La papilla incisiva è una prominenzia ovale, situata all'estremità anteriore del rafe, che ricopre la fossa incisiva, orifizio del canale incisivo nella bocca, e demarca anche la posizione del canale nasopalatino nel feto. La presenza di creste irregolari o rughe disposte trasversalmente è una caratteristica peculiare del palato duro. Tali creste, presenti nella metà antero-

re del palato duro, si irradiano dal rafe palatino verso i lati con uno schema esclusivo per ogni individuo, e ciascuna è formata internamente da tessuto connettivo denso.

La sottomucosa nella metà posteriore del palato duro contiene ghiandole salivari minori a secrezione mucosa. Queste ghiandole secernono attraverso numerosi piccoli dotti, che spesso confluiscono in un dotto più grande che si apre ai lati delle fosse palatine. Queste depressioni, spesso profonde pochi millimetri, sono situate ai lati della linea mediana a livello del margine posteriore del palato duro. Esse costituiscono un utile punto di repere per determinare l'estensione di una protesi dentale superiore e ne determinano l'instabilità, qualora sia sovraestesa, a causa dei movimenti che il palato molle compie durante la deglutizione e la masticazione. La faccia superiore del palato duro costituisce il pavimento delle cavità nasali ed è rivestita da epitelio pseudostratificato ciliato o epitelio respiratorio.

Vascolarizzazione e drenaggio linfatico del palato duro

Il palato duro è vascolarizzato principalmente dal ramo palatino maggiore, un ramo della terza porzione dell'arteria mascellare interna. L'arteria palatina maggiore discende, insieme all'omonimo nervo, nel canale palatino maggiore, dove stacca due o tre arterie palatine minori che, dopo aver attraversato i canali palatini minori e i relativi fori, si distribuiscono al palato molle e alla tonsilla palatina e si anastomizzano con il ramo palatino ascendente dell'arteria facciale. L'arteria palatina maggiore emerge sulla superficie orale del palato duro a livello del foro palatino maggiore, localizzato in prossimità del secondo molare dell'arcata alveolare superiore, e decorre in un solco posto accanto al margine alveolare per giungere al canale incisivo. Risale in questo canale, si anastomizza con rami settali dell'arteria nasopalatina e si distribuisce a gengiva, ghiandole palatine e mucosa.

Le vene del palato duro accompagnano le arterie e drenano principalmente nel plesso pterigoideo.

Innervazione del palato duro

L'innervazione sensitiva del palato duro è fornita dai rami palatino maggiore e nasopalatino del nervo mascellare, dopo il loro passaggio nel ganglio pterigopalatino. Il nervo palatino maggiore discende attraverso il canale palatino maggiore, emerge sul palato duro dal foro palatino maggiore, decorre in avanti accolto in un solco della superficie inferiore del palato osseo fino agli incisivi e innerva la mucosa e le ghiandole salivari minori del palato duro (si veda Fig. 23.3). Si anastomizza con i rami terminali del nervo nasopalatino. Quando fuoriesce dal canale palatino maggiore, emette rami per entrambe le superfici del palato molle. I nervi palatini minori (intermedio e posteriore) discendono attraverso il canale palatino maggiore ed emergono attraverso i fori palatini minori a livello del tubercolo dell'osso palatino per distribuirsi all'ugola, alla tonsilla e al palato molle. I rami nasopalatini, anch'essi del nervo mascellare, attraversano il ganglio pterigopalatino, emergono dal foro incisivo e innervano la porzione anteriore del palato duro posteriormente agli incisivi.

Le fibre che trasmettono gli impulsi gustativi dal palato decorrono probabilmente nei nervi palatini sino al ganglio pterigopalatino, dove non contraggono sinapsi ma si uniscono al nervo del canale pterigoideo, passano quindi nel nervo grande petroso per raggiungere il ganglio facciale, dove sono situati i loro pirenofori. Le terminazioni centrali di questi neuroni decorrono nella radice sensitiva del nervo facciale (nervo intermedio) per raggiungere il nucleo gustativo del nucleo del tratto solitario. Le fibre eccitosecretorie parasimpatiche postgangliari del ganglio pterigopalatino decorrono insieme ai nervi per distribuirsi alle ghiandole palatine mucose.

LINGUA

La lingua è un organo muscolare coinvolto nella deglutizione, nella percezione gustativa e nel linguaggio. Occupa la cavità orale e, in parte, la faringe. I muscoli si inseriscono sull'osso ioide, sulla mandibola, sul processo stiloideo, sul palato molle e sulla parete faringea. Presenta una radice, un apice, una superficie dorsale convessa e una superficie inferiore. La sua mucosa è normalmente rosa e umida ed è in-

timamente aderente ai muscoli sottostanti. La mucosa della superficie dorsale è sollevata in numerose papille, alcune delle quali presentano i calici gustativi. Le fibre dei muscoli intrinseci sono organizzate in fasci longitudinali, trasversali, verticali e orizzontali, e ciò conferisce un'elevata mobilità. I fasci sono separati da una quantità variabile di tessuto adiposo che aumenta posteriormente. La radice della lingua è fissata all'osso ioide e alla mandibola, e inferiormente è in rapporto con i muscoli genioioideo e miloioideo. La superficie dorsale, o dorso, nella posizione a riposo è convessa in tutte le direzioni. È divisa dal solco terminale, a forma di V, in una porzione anteriore, orale o corpo, rivolta in alto, e in una posteriore, faringea o radice, rivolta posteriormente. Il corpo forma i due terzi anteriori della lingua. I due margini del solco terminale decorrono, con direzione anterolaterale, verso gli archi palatoglossi a partire da una depressione mediana, il foro cieco, corrispondente all'estremità superiore del diverticolo tiroideo (dotto tireoglossa). Le porzioni orale e faringea della lingua differiscono per le caratteristiche della mucosa, per l'innervazione e per l'origine embriologica.

PORZIONE ORALE

La porzione orale, o corpo della lingua, è adagiata sul pavimento della cavità orale. A bocca chiusa, l'apice è a contatto con i denti incisivi, il margine con le arcate gengivodentali e la superficie dorsale con il palato duro e molle. Sul margine laterale di fronte all'arco palatoglossa vi sono quattro o cinque pieghe che rappresentano i residui della papille foliate, descritte in altri mammiferi. La mucosa, che riveste la superficie dorsale, presenta un solco longitudinale mediano ed è sollevata nelle papille filiformi, fungiformi e circumvallate (Fig. 23.5). La mucosa della superficie inferiore è liscia, rossa e si riflette sul pavimento orale e sulle gengive, formando anteriormente il frenulo linguale. La vena linguale profonda, ben visibile in trasparenza, si trova, su ogni lato, lateralmente al frenulo. La piega fimbriata è una cresta mucosa sfrangiata diretta anteromedialmente verso l'apice della lingua, situata lateralmente rispetto alla vena. Questa porzione di lingua si sviluppa dai rigonfiamenti linguali dell'arco mandibolare e dal tubercolo mediano; la sua derivazione embriologica ne spiega l'innervazione sensitiva.

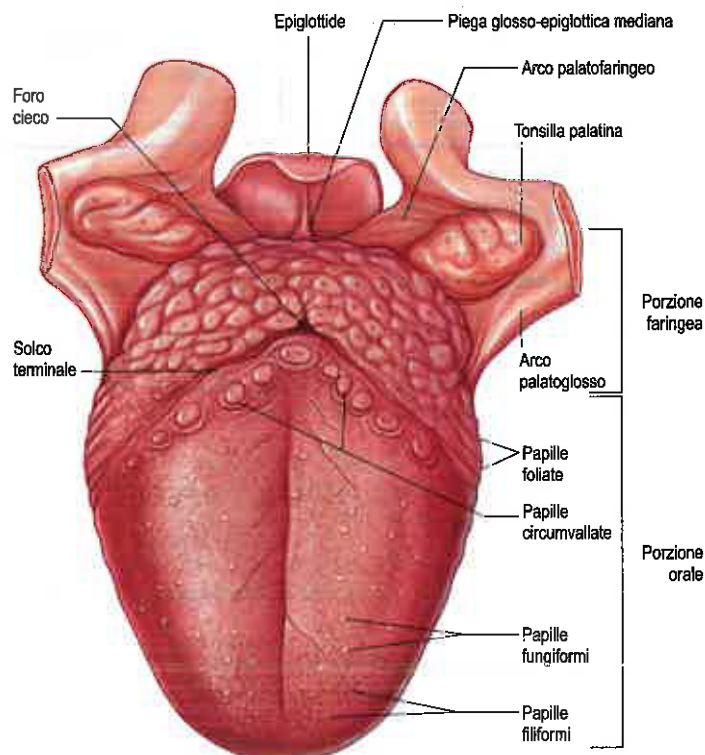


Fig. 23.5 Dorso della lingua, archi palatoglossi e palatofaringei adiacenti, ed epiglottide. Le tonsille palatine si trovano nelle fosse tonsillari tra gli archi palatoglossi e palatofaringei.

PORZIONE FARINGEA

La porzione faringea della lingua costituisce la sua base e si trova posteriormente agli archi palatoglossi. Sebbene formi la parete anteriore dell'orofaringe, è descritta qui per comodità. La mucosa si continua lateralmente sulle tonsille palatine e sulla parete della faringe, e posteriormente sull'epiglottide formando tre pieghe, una mediana e due laterali, pieghe glossoepiglottiche, che delimitano due depressioni: le vallecole. La porzione faringea della lingua è priva di papille e presenta rilievi poco evidenti. Sono presenti noduli linfoidi sottostanti, sparsi nella lamina propria della mucosa e indicati nell'insieme con il termine di tonsilla linguale. Sull'apice di questi rilievi si aprono i dotti di piccole ghiandole a secrezione mista, sierosa e mucosa. La porzione faringea della lingua si sviluppa dall'eminanza ipobranchiale. Qualora, nel corso dello sviluppo, la ghiandola tiroide non compisse la sua migrazione dalla lingua, rimarrebbe situata nella radice come ghiandola tiroide linguale funzionante.

MUSCOLI DELLA LINGUA

La lingua è divisa da un setto fibroso mediano, che si inserisce sul corpo dell'osso ioide. Si distinguono muscoli estrinseci e intrinseci: i primi originano da strutture esterne alla lingua e ne provocano i movimenti, i secondi originano e terminano nel suo spessore e ne determinano la forma. La muscolatura estrinseca è costituita da quattro paia di muscoli: muscoli genioglosso, joglosso, stiloglosso (e condroglosso) e palatoglosso.

Muscolo genioglosso

Il muscolo genioglosso, triangolare in sezione sagittale, decorre parallelo alla linea mediana. Origina con un piccolo tendine a livello dell'apofisi geni superiore, situata sulla faccia posteriore del corpo della mandibola, poco al di sopra dell'origine del muscolo genioioideo. Da questo punto si apre a ventaglio verso dietro e verso l'alto (Fig. 23.6). Le fibre inferiori del muscolo genioglosso si inseriscono con una sottile aponeurosi alla superficie anterosuperiore dell'osso ioide lungo la linea mediana (alcuni fascetti passano tra i muscoli joglosso e condroglosso per unirsi al muscolo costrittore medio della faringe). Le fibre intermedie si dirigono alla porzione posteriore della lingua, mentre le fibre superiori si portano in

avanti e verso l'alto e si estendono per tutta la lunghezza della faccia inferiore della lingua, dalla radice all'apice, intrecciandosi ai muscoli intrinseci. I muscoli dei lati opposti sono separati posteriormente dal setto linguale. Anteriormente, si fondono in vario grado fra loro in seguito alla decussazione di alcuni fascetti sulla linea mediana. L'inserzione del muscolo genioglosso all'apofisi geni impedisce il ribaltamento indietro della lingua, con conseguente ostruzione delle vie aeree; per questo motivo gli anestesisti, spingendo la mandibola in avanti, sfruttano al massimo questa relazione anatomica. Nei neonati e nei bambini, la tecnica di retroflessione della testa e sublussazione della mandibola, rispettivamente "chin lift" e "jaw thrust" sono manovre rianimatorie standard che sfruttano questa disposizione anatomica per attenuare l'ostruzione causata dalla lingua che si ribalta all'indietro e ostruisce la faringe.

Vascolarizzazione Il muscolo genioglosso è vascolarizzato dal ramo sottolinguale dell'arteria linguale e dal ramo sottomentale dell'arteria faciale.

Innervazione Il muscolo genioglosso è innervato dal nervo ipoglosso.

Azioni Il muscolo genioglosso proietta la lingua in avanti con protrusione dell'apice fuori dalla bocca. Contraendosi contemporaneamente, i due muscoli deprimono la parte centrale della lingua, rendendola concava. Agendo singolarmente, la lingua si sposta sul lato opposto.

Muscolo joglosso

Il muscolo joglosso, sottile e di forma quadrangolare, origina dal grande corno e dalla superficie anteriore del corpo dell'osso ioide (si veda Fig. 23.6). Decorre verticalmente verso l'alto penetrando nel margine laterale della lingua, tra il muscolo stiloglosso lateralmente e il muscolo longitudinale inferiore medialmente. Le fibre che originano dal corpo dell'osso ioide ricoprono quelle provenienti dal grande corno.

Rapporti La superficie laterale del muscolo joglosso è in rapporto con: tendine intermedio del muscolo digastrico, muscoli stiloioideo, stiloglosso e miloioideo, nervo linguale e ganglio sottomandibolare, ghiandola sottolinguale, porzione profonda della ghiandola sottomandibolare e suo dotto, nervo ipoglosso e vena linguale profonda. La superficie mediale è in rapporto con: legamento stiloioideo, muscoli genioglosso, costrittore medio e longitudinale inferiore della lingua, e

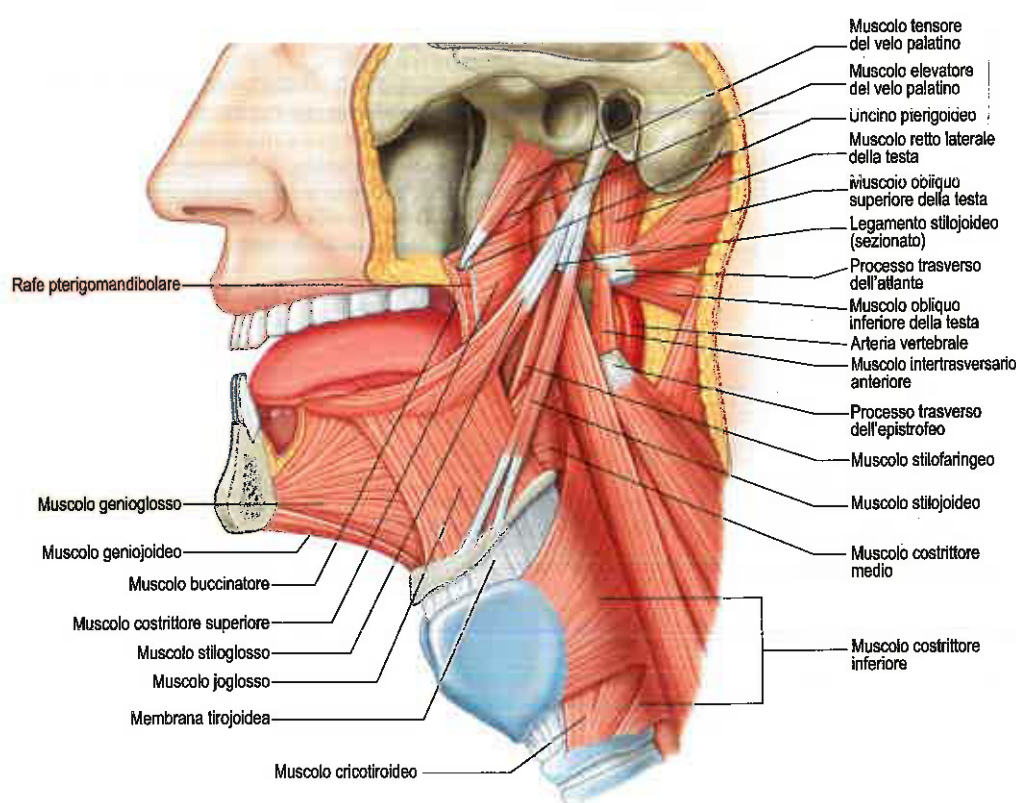


Fig. 23.6 Muscoli della lingua e della faringe. Qui non viene mostrato il muscolo palatoglosso, che è illustrato nella Figura 26.3A; si veda anche Fig. 26.6.

nervo glossofaringeo. L'arteria linguale si insinua tra la porzione posteroinferiore della superficie interna e il muscolo costrittore medio. Questa porzione di muscolo joglosso è situata nella parete laterale della faringe, inferiormente alla tonsilla palatina. A livello del margine posteriore del muscolo joglosso si descrivono, dall'alto verso il basso, il nervo glossofaringeo, il legamento stilojoideo e l'arteria linguale.

Vascolarizzazione Il muscolo joglosso è vascolarizzato dal ramo sottolinguale dell'arteria linguale e dal ramo sottomentale dell'arteria faciale.

Innervazione Il muscolo joglosso è innervato dal nervo ipoglosso.

Azioni Il muscolo joglosso abbassa la lingua.

Muscolo condroglosso

Il muscolo condroglosso è talora descritto come parte del muscolo joglosso, dal quale però è separato da alcuni fascetti del muscolo genioglosso, che si dirigono alla parete laterale della faringe. È lungo circa 2 cm e origina dal lato mediale e dalla base del piccolo corno e dalla porzione adiacente del corpo dell'osso joide. Risale per confondersi tra i muscoli intrinseci e tra i muscoli joglosso e il genioglosso. A volte un piccolo fascetto origina dalla cartilagine triticea e penetra nella lingua con le fibre posteriori del muscolo joglosso.

Vascolarizzazione, innervazione e azioni Sono simili a quelle descritte per il muscolo joglosso.

Muscolo stiloglosso

Il muscolo stiloglosso è il più corto e il più piccolo dei tre muscoli che si attaccano al processo stiloideo (si veda Fig. 23.6). Origina dalla superficie anterolaterale del processo stiloideo, vicino all'apice, e dall'estremità superiore del legamento stilomandibolare (Méndez-Velasco et al. 2006). Decorre verso il basso e in avanti, e si divide, in prossimità del margine laterale della lingua, in una porzione longitudinale che penetra nella lingua dorsolateralmente per poi unirsi, davanti al muscolo joglosso, al muscolo longitudinale inferiore, e in una parte obliqua, che ricopre il muscolo joglosso, decussandosi con esso.

Vascolarizzazione Il muscolo stiloglosso è vascolarizzato dal ramo sottolinguale dell'arteria linguale.

Innervazione Il muscolo stiloglosso è innervato dal nervo ipoglosso.

Azioni Il muscolo stiloglosso tira la lingua in alto e indietro.

Legamento stilojoideo

Il legamento stilojoideo è un cordoncino fibroso che si estende dalla punta del processo stiloideo al piccolo corno dell'osso joide (si veda Fig. 23.6). Dà attacco ad alcune fibre dei muscoli stiloglosso e costrittore medio della faringe, ed è in stretto rapporto con la parete laterale

dell'orofaringe. Inferiormente, è coperto dal muscolo joglosso. Il legamento deriva embriologicamente dal secondo arco branchiale. Può essere parzialmente calcificato.

Muscolo palatoglosso

Il muscolo palatoglosso è strettamente associato al palato molle per funzione e innervazione ed è descritto insieme agli altri muscoli del velo palatino.

Muscoli intrinseci

I muscoli intrinseci della lingua sono pari e comprendono i muscoli longitudinali superiore e inferiore, il trasverso e il verticale (Fig. 23.7).

Muscolo longitudinale superiore

Il muscolo longitudinale superiore costituisce un sottile strato di fibre oblique e longitudinali situate immediatamente sotto la mucosa della superficie dorsale della lingua. Si estende dal tessuto fibroso sottomucoso adiacente all'epiglottide e dal setto linguale mediano in avanti fino ai margini della lingua. Alcune fibre si inseriscono nella mucosa.

Muscolo longitudinale inferiore

Il muscolo longitudinale inferiore è uno stretto fascio muscolare contiguo alla superficie inferiore della lingua tra i muscoli genioglosso e joglosso. Si estende dalla radice della lingua all'apice. Alcune fibre posteriori si inseriscono sul corpo dell'osso joide. Anteriormente, si unisce al muscolo stiloglosso.

Muscolo trasverso

Il muscolo trasverso origina dal setto fibroso mediano e si porta al tessuto fibroso sottomucoso del margine linguale, unendosi con il muscolo palatofaringeo.

Muscolo verticale

Il muscolo verticale si estende dalla superficie dorsale della lingua a quella inferiore a livello della porzione anteriore.

Vascolarizzazione I muscoli intrinseci sono vascolarizzati dall'arteria linguale.

Innervazione Tutti i muscoli intrinseci sono innervati dal nervo ipoglosso.

Azioni I muscoli intrinseci modificano la forma della lingua. La contrazione dei muscoli longitudinali superiore e inferiore tende ad accorciarla ma, mentre il primo curva anche l'apice e i due margini laterali verso l'alto, rendendo concava verso l'alto la superficie dorsale, il secondo piega l'apice in basso, rendendo il dorso convesso superiormente. Il muscolo trasverso restringe e allunga la lingua, mentre il muscolo verticale la appiattisce e la allarga. Agendo da soli o in coppia, e in infinite combinazioni, i muscoli intrinseci conferiscono alla

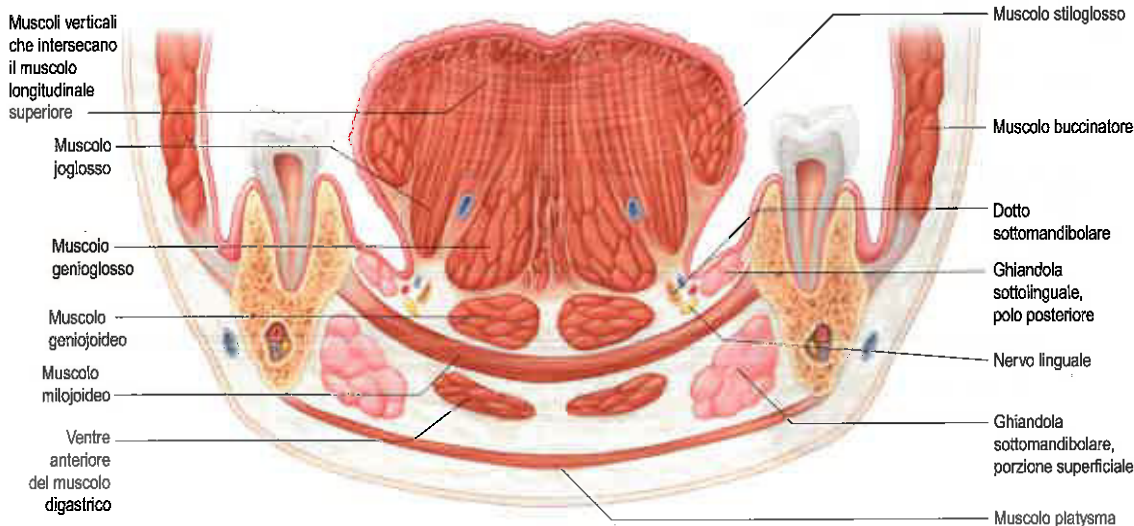


Fig. 23.7 Sezione coronale della lingua, della bocca e del corpo della mandibola a livello del primo dente molare inferiore.

lingua una mobilità precisa e molto varia, che risulta importante non solo ai fini dell'alimentazione, ma anche ai fini dell'articolazione delle parole.

VASCULARIZZAZIONE E DRENAGGIO LINFATICO DELLA LINGUA

Arteria linguale

La lingua e il pavimento della bocca sono vascolarizzati principalmente dall'arteria linguale, che origina dalla superficie anteriore dell'arteria carotide esterna. Decorre insieme alle vene linguali e al nervo glossofaringeo, si impegna tra i muscoli joggloso e costringitore medio, per raggiungere il pavimento della bocca. A livello del margine anteriore del muscolo joggloso, piega bruscamente verso l'alto (arteria linguale profonda) (Fig. 23.8). A questo livello è ricoperta dalla mucosa e si trova tra i muscoli genioggloso medialmente, e il muscolo longitudinale inferiore lateralmente. Vicino alla punta della lingua si anastomizza con l'arteria controlaterale; tale anastomosi è da tenere presente in qualsiasi tipo di resezione chirurgica della lingua. I rami dell'arteria linguale formano non solo una ricca rete anastomotica, che rifornisce la muscolatura della lingua, ma anche un consistente plesso sottomucoso. I rami che l'arteria linguale emette per il pavimento della bocca sono le arterie linguali dorsali, sottolinguale e linguale profonda.

Arterie linguali dorsali

Le arterie linguali dorsali sono in genere due o tre piccoli vasi. Originano medialmente al muscolo joggloso e risalgono lungo la parete posteriore della radice della lingua. Questi vasi vascolarizzano la mucosa della radice della lingua, l'arco palatoglossoloso, la tonsilla linguale, il palato molle e l'epiglottide. Si anastomizzano con quelle del lato opposto.

Arteria sottolinguale

L'arteria sottolinguale origina a livello del margine anteriore del muscolo joggloso. Si dirige in avanti, decorrendo tra i muscoli genioggloso e milojodeo, fino a vascolarizzare la ghiandola sottolinguale. Si distribuisce anche al muscolo milojodeo e alle mucose buccale e gengivale. Un ramo attraversa il muscolo milojodeo per anastomizzarsi con i rami sottomentali dell'arteria faciale. Un altro ramo decorre nella gengiva mandibolare per anastomizzarsi con il controlaterale; da questa anastomosi origina un'arteria che penetra nel foro linguale della mandibola, situato sulla linea mediana della faccia posteriore della sinfisi subito sopra le apofisi geni.

Arteria linguale profonda

L'arteria linguale profonda è la parte terminale dell'arteria linguale e si trova sulla superficie inferiore della lingua in prossimità del frenulo linguale. Oltre all'arteria linguale, anche i rami tonsillare e palatino ascendente, dell'arteria faciale e l'arteria faringea ascendente vascolarizzano la radice della lingua. Nella regione delle vallecule, i rami epiglottici dell'arteria laringea superiore si anastomizzano con i rami dorsali inferiori dell'arteria linguale.

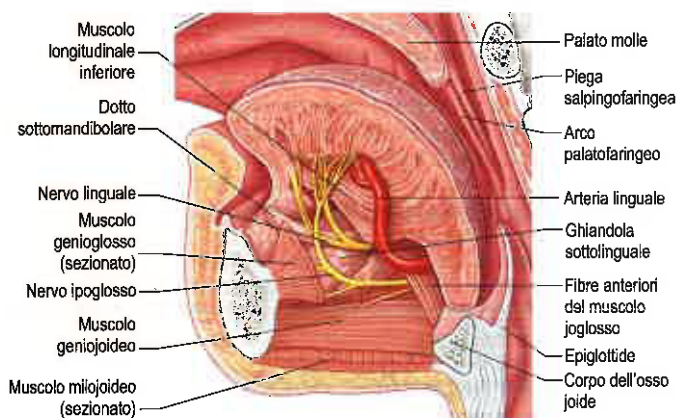


Fig. 23.8 Veduta mediale della metà sinistra della lingua, per evidenziare l'arteria linguale e le ramificazioni dei nervi ipoglosso e linguale.

Vene linguali

Le vene linguali si formano dalla confluenza di vene linguali dorsali, vena profonda e vena satellite al nervo ipoglosso. Le vene che raccolgono il sangue refluo dalla lingua seguono due vie. Le vene dorsali drenano le superfici dorsale e laterali della lingua, si uniscono alle vene linguali, che decorrono insieme all'arteria linguale, nello spazio tra i muscoli joggloso e genioggloso, e infine si aprono nella vena giugulare interna vicino al grande corno dell'osso joide.

La vena linguale profonda ha origine vicino alla punta della lingua e decorre verso dietro e al di sotto della mucosa della superficie inferiore della lingua. In prossimità del margine anteriore del muscolo joggloso, si unisce alla vena sottolinguale, proveniente dall'omonima ghiandola, e forma la vena satellite al nervo ipoglosso; insieme a esso si dirige posteriormente, decorrendo tra i muscoli milojodeo e joggloso, per aprirsi nella vena faciale o nella giugulare interna o nella linguale. Normalmente le vene linguali si uniscono alle vene faciale e retromandibolare (divisione anteriore) per costituire un tronco faciale comune, che drena nella vena giugulare interna.

Drenaggio linfatico

La mucosa della porzione faringea della superficie dorsale della lingua contiene molti follicoli linfatici organizzati in gruppi, che costituiscono nell'insieme la tonsilla linguale. Ogni gruppo presenta una cripta centrale profonda, o invaginazione, che si apre sulla superficie epiteliale. I dotti delle ghiandole mucose si aprono alla base delle cripte. È possibile trovare piccoli follicoli isolati sotto tutta la mucosa linguale. Il drenaggio linfatico della lingua può essere suddiviso in tre regioni principali: marginale, dorsale e centrale.

La regione anteriore della lingua drena nei vasi marginali e centrali, mentre la porzione posteriore della lingua, posta dietro le papille circumvallate, drena nei vasi linfatici dorsali. Le regioni più centrali possono essere drenate su entrambi i lati. Questa possibilità deve essere tenuta in considerazione in caso di interventi di exeresi di un tumore maligno della lingua localizzato sulla linea mediana. Se il tumore ha tendenza alla diffusione linfatica, possono essere coinvolte entrambe le catene cervicali.

Vasi marginali

I vasi marginali, provenienti dall'apice della lingua e dall'area del frenulo linguale, discendono profondamente alla mucosa verso i linfonodi distribuiti su una vasta area. Alcuni vasi attraversano il muscolo milojodeo nel punto in cui esso viene in contatto con il peristio mandibolare e si portano ai linfonodi sottomentali, sottomandibolari anteriori o medi, oppure decorrono anteriormente all'osso joide per raggiungere il linfonodo giugulo-omojoide. I vasi che originano dal plesso di un lato possono incrociarsi sotto il frenulo e portarsi ai linfonodi controlaterali. I vasi efferenti dei linfonodi sottomentali passano bilateralmente. Alcuni vasi passano profondamente alla ghiandola sottolinguale e accompagnano la vena satellite al nervo ipoglosso per portarsi ai linfonodi giugulodigastrici. Spesso un vaso discende superficialmente o profondamente al tendine intermedio del muscolo digastrico per terminare nel linfonodo giugulo-omojoide.

I vasi provenienti dal margine laterale della lingua incrociano la ghiandola sottolinguale, perforano il muscolo milojodeo e terminano nei linfonodi sottomandibolari. Altri vasi terminano nei linfonodi giugulodigastrici o giugulo-omojoidei. Vasi provenienti dalla parte posteriore del margine linguale attraversano la parete della faringe per raggiungere i linfonodi giugulodigastrici (Fig. 23.9).

Vasi centrali

Le regioni della superficie linguale che drenano nei vasi marginali e nei vasi centrali non sono ben distinte. I vasi linfatici centrali discendono tra le fibre dei due muscoli genioggloso: la maggior parte attraversa le fibre muscolari divergendo a destra e a sinistra, seguendo poi il decorso delle vene linguali sino ai linfonodi cervicali profondi, specialmente sino ai linfonodi giugulodigastrico e giugulo-omojoide. Alcuni attraversano il muscolo milojodeo per terminare nei linfonodi sottomandibolari.

Vasi dorsali

I vasi che drenano la regione faringea e le papille circumvallate decorrono posteroinferiormente. Quelli accanto al piano mediano possono passare bilateralmente. Pieghano lateralmente, si uniscono ai vasi mar-

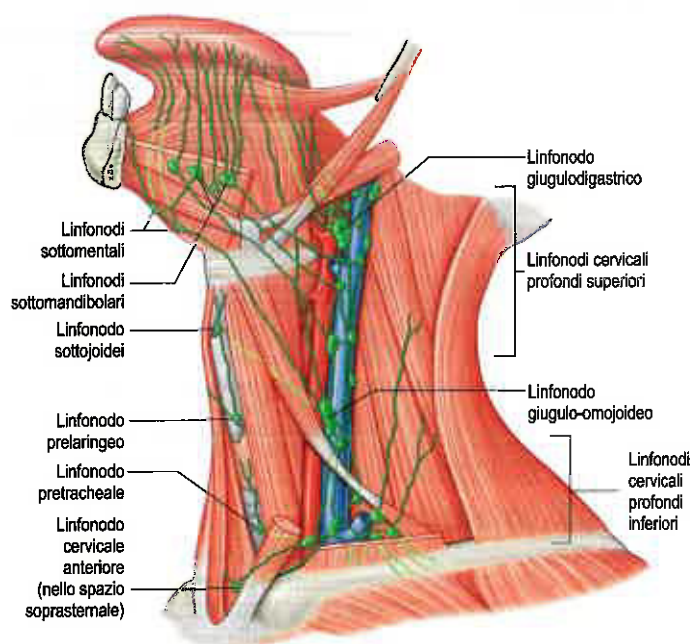


Fig. 23.9 Drenaggio linfatico della lingua. Dopo l'asportazione del muscolo sternocleidomastoideo, si evidenzia l'intera catena dei linfonodi cervicali profondi.

ginali e tutti attraversano la parete della faringe, passando accanto all'arteria carotide esterna per raggiungere i linfonodi giugulodigastrici e giugulo-omoioidei. Un vaso può discendere dietro l'osso ioide, perforare la membrana tiroioidea e terminare nei linfonodi giugulo-omoioidei.

INNERVAZIONE DELLA LINGUA

I muscoli della lingua, con l'eccezione del muscolo palatoglosso, sono innervati dal nervo ipoglosso. Il muscolo palatoglosso è innervato dal plesso faringeo. Le vie della proprioccezione associate alla muscolatura linguale sono tuttora sconosciute, ma probabilmente coinvolgono i nervi linguale, glossofaringeo o ipoglosso, e i nervi cervicali che si anastomizzano con il nervo ipoglosso.

L'innervazione sensitiva della lingua ne riflette lo sviluppo embriologico: due terzi anteriori (porzione orale) sono derivati dal mesenchima del primo arco branchiale e il terzo posteriore (porzione faringea) dal mesenchima del terzo arco. Il nervo di sensibilità generale per i due terzi anteriori è il nervo linguale. Le sensazioni gustative sono veicolate dalla corda del timpano del nervo faciale. Il nervo delle sensibilità generale e gustativa del terzo posteriore è il nervo glossofaringeo. La regione delle vallecole è innervata dal ramo laringeo interno del nervo vago.

Nervo linguale

Il nervo linguale è il nervo sensitivo della mucosa del pavimento buccale, della gengiva buccale della mandibola e della mucosa della porzione orale della lingua (escluse le papille circumvallate). Trasporta anche fibre postgangliari parasimpatiche provenienti dal ganglio sottomandibolare per le ghiandole sottomandibolare e linguali anteriori.

Il nervo linguale origina nella fossa infratemporale dal tronco posteriore del nervo mandibolare (si veda Fig. 24.15), dove si unisce alla corda del timpano del nervo faciale e, spesso, a un ramo del nervo alveolare inferiore. Decorre sotto l'inserzione del muscolo costrittore superiore sulla mandibola e il rafe pterigomandibolare, strettamente adeso al periostio della superficie mediale della mandibola. In questa sede si trova davanti alla radice distale del terzo dente molare, dove è ricoperto solo dal mucoperiostio gengivale. Circa in 1 caso su 7 il nervo linguale può adagiarsi sopra la lamina ossea linguale ed essere soggetto a lesione nel corso di interventi chirurgici in tutta questa regione. Decorre quindi medialmente all'inserzione mandibolare del muscolo miloioide-

deo; ciò lo porta ad allontanarsi progressivamente dalla mandibola e a essere separato dall'osso alveolare che riveste la radice mesiale del terzo dente molare. Il nervo linguale passa quindi verso il basso e in avanti adagiato sulla superficie del muscolo miloioideo (vale a dire la superficie alla rivolta verso la mucosa che copre il pavimento della bocca), attraversando il solco linguale sotto la mucosa. In questo punto è situato sopra la porzione profonda della ghiandola sottomandibolare che si prolunga al di sopra del margine posteriore del muscolo miloioideo. Passa quindi sotto il dotto sottomandibolare, incrociandolo in senso lateromediale, e piega in alto, in avanti e medialmente, per penetrare nella lingua dividendosi in rami laterali e mediali (si veda Fig. 23.8; Fig. 23.10). All'interno della lingua, il ramo mediale fornisce piccoli rami alla parte mediale della lingua ventrolaterale; il ramo laterale decorre lungo il margine laterale della lingua e cede rami più grandi alla mucosa fino all'apice anteriore della lingua. Il nervo linguale è connesso al ganglio sottomandibolare (si veda Fig. 24.23) attraverso due o tre rami. Forma una connessione ad ansa con i rami del nervo ipoglosso a livello del margine anteriore del muscolo joglosso (Fitzgerald e Law 1958) e all'interno della lingua (Zur et al. 2004).

In caso di estrazione chirurgica del terzo molare inferiore (incluso) è possibile danneggiare il nervo linguale: occasionalmente i pazienti lamentano un'alterazione della sensibilità della lingua, tuttavia questa persiste raramente (Renton 2011). Il nervo può essere anche leso nel corso di exeresi della ghiandola sottomandibolare durante l'intervento; infatti, è necessario disseccare il dotto sottomandibolare dal nervo linguale.

Nervo glossofaringeo

Il nervo glossofaringeo si distribuisce al terzo posteriore della lingua e alle papille circumvallate. Si anastomizza con il nervo linguale. Il decorso del nervo glossofaringeo nel collo è descritto a pagina 447.

Nervo ipoglosso

Il decorso del nervo ipoglosso nel collo è descritto a pagina 448. Dopo aver incrociato l'ansa dell'arteria linguale, poco sopra l'apice del grande corno dell'osso ioide, si inclina verso l'alto e in avanti adagiandosi sulla faccia laterale del muscolo joglosso, medialmente al muscolo stiloioideo, ai tendine intermedio del muscolo digastrico e al margine posteriore del muscolo miloioideo. Nello spazio compreso tra i muscoli miloioideo e joglosso, il nervo ipoglosso è situato sotto la porzione profonda della ghiandola sottomandibolare, il dotto sottomandibolare e il nervo linguale, con cui scambia alcune fibre. Passa poi sulla faccia laterale del muscolo genioglosso per addentrarsi in esso e giungere fino all'apice della lingua (si veda Fig. 23.8). Invia fibre ai muscoli stiloglosso, joglosso e genioglosso; nonché alla muscolatura intrinseca della lingua. Lingue da cadaveri trattate con la colorazione di Sihler (una tecnica di colorazione, che rende trasparente il campione, evidenziando tutti i nervi) o con acetilcolinesterasi o colorazione argentea, mostrano uno schermo di base di distribuzione del nervo ipoglosso all'interno della lingua, nonostante vi siano differenze notevoli, persino nei primati non umani. Di conseguenza, molte fibre muscolari, in particolare nel muscolo trasverso dei muscoli intrinseci, contengono molteplici placche terminali motorie con terminazioni a grappolo (suggerendo che queste siano un tipo di variante delle fibre muscolari lente, toniche). Presumibilmente, queste specializzazioni facilitano il controllo motorio fine della forma della lingua, richiesto per l'articolazione delle parole e la deglutizione (Mu e Sanders 2010). In caso di lesione iatrogena o patologica, la lingua, se protrusa, devia verso il lato affetto, evidenziando qui anche una perdita di muscolo.

Innervazione sensitiva speciale della lingua

La sensibilità gustativa dipende da piccoli corpiccioli sensitivi, i calici gustativi, situati nel cavo orale e nella faringe e particolarmente numerosi nelle papille linguali della mucosa che riveste la superficie dorsale della lingua.

Mucosa della superficie dorsale della lingua

La mucosa della superficie dorsale della lingua è più spessa di quella che riveste le superfici ventrale e laterale, è strettamente aderente al piano muscolare sottostante senza interposizione di sottomucosa ed è sollevata in numerose papille. L'epitelio di rivestimento è pavimen-

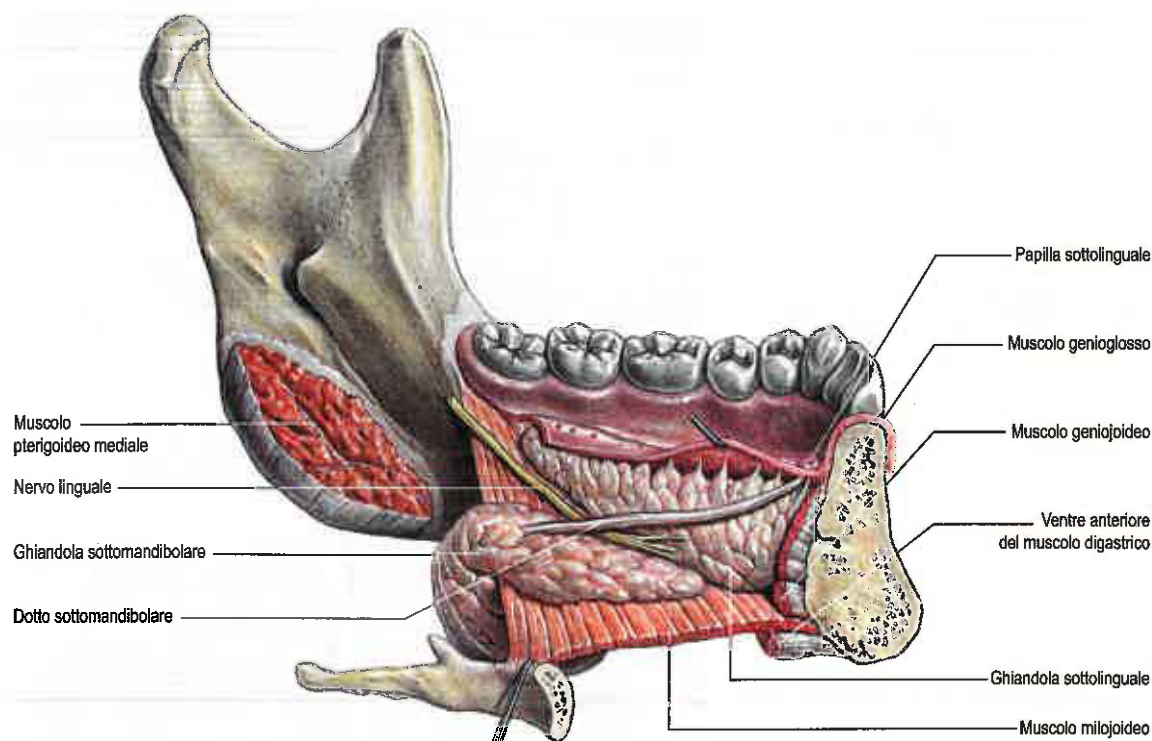


Fig. 23.10 Nervo linguale, dotto sottomandibolare e ghiandole salivari sottolinguale e sottomandibolare sul pavimento della bocca. Veduta linguale, lato sinistro. (Per gentile concessione di Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013.)

toso stratificato e varia da non cheratinizzato, posteriormente, a cheratinizzato, a livello dell'apice delle papille filiformi, anteriormente. Questa caratteristica dipende probabilmente dal fatto che l'apice della lingua è soggetto a una disidratazione maggiore rispetto alle porzioni posteriori e ventrali, ed è esposto a traumi continui durante la masticazione. La sottostante lamina propria è composta da tessuto connettivo fibroso denso, con numerose fibre elastiche, in continuità con il tessuto che si estende tra i fasci muscolari della lingua. Contiene numerosi vasi e nervi che raggiungono le papille, nonché ampi plessi linfatici e ghiandole salivari minori, le ghiandole linguali.

Papille linguali

Le papille linguali sono proiezioni della mucosa che ricoprono la superficie dorsale della lingua (si veda Fig. 23.5). Sono limitate alla parte orale della lingua, conferendone il caratteristico aspetto ruvido e aumentando l'area di contatto tra la lingua e il contenuto della bocca. Esistono quattro tipi principali di papille: filiformi, fungiformi, foliate e circumvallate. Tutte, tranne le papille filiformi, presentano calici gustativi. Nel vivente, le papille sono più evidenti quando la lingua è asciutta.

Papille filiformi

Le papille filiformi sono piccole proiezioni di forma conica o cilindrica che ricoprono la maggior parte della superficie dorsale della porzione orale; sono organizzate in file diagonali estese in direzione anterolaterale, parallele al solco terminale, eccetto che all'apice linguale, dove sono disposte trasversalmente. Presentano una porzione centrale connettivale e il loro epitelio è cheratinizzato e può sollevarsi in processi secondari di colorito biancastro (Fig. 23.11). Probabilmente la loro funzione è quella di aumentare l'attrito tra la lingua e il cibo, e facilitare il movimento del bolo alimentare dalla lingua alla cavità orale.

Papille fungiformi

Le papille fungiformi si trovano principalmente sul margine della lingua, ma sono sparse anche sulla superficie dorsale, dove a volte possono essere numerose (si veda Fig. 23.11). Differiscono dalle papille filiformi perché sono più grandi, cilindriche e di colore rosso scuro, caratteristica, questa, che dimostra un epitelio pavimentoso stratificato, sottile non cheratinizzato e il connettivo centrale fortemente vascolarizzato. Ciascuna presenta normalmente sulla superficie apicale uno o più calici gustativi.



Fig. 23.11 Faccia dorsale della lingua anteriore che mostra papille fungiformi non cheratinizzate (a sinistra) e due papille filiformi cheratinizzate (al centro e a destra) con regioni non cheratinizzate nel mezzo. (Per gentile concessione di Young B, Heath JW 2000 Wheater's Functional Histology. Edinburgh: Churchill Livingstone.)

Papille foliate

Le papille foliate si trovano ai lati della lingua vicino al solco terminale; ciascuna appare costituita da una serie di pieghe mucose ricoperte da epitelio non cheratinizzato. Contengono numerosi calici gustativi.

Papille circumvallate

Le papille circumvallate, o vallate, sono grosse strutture cilindriche che variano da otto a dodici, disposte a costituire una fila a forma di V subito davanti al solco terminale. Ogni papilla ha un diametro compreso tra 1 e 2 mm, è circondata da un piccolo rilievo circolare di mucosa (vallo) dal quale è separata da un solco circolare (Figg. 23.12 e 23.13). La papilla è più stretta alla base che all'apice e l'intera struttura è rivestita da epitelio pavimentoso stratificato non cheratinizzato. I numerosi calici gustativi sono sparsi su entrambe le pareti che delimitano il solco, e piccole ghiandole sierose (di von Ebner) si aprono alla base del solco.



Fig. 23.12 Sezione di una papilla circumvallata. Ghiandole sierose (di von Ebner) svuotate attraverso i dotti nella base del vallo. All'interno dell'epitelio stratificato della parete papillare sono contenuti numerosi calici gustativi (strutture pallide sulla parete interna della schisi, lato sinistro). (Per gentile concessione di Young B, Heath JW 2000 *Wheater's Functional Histology*. Edinburgh: Churchill Livingstone.)

Calici gustativi

I calici gustativi sono microscopiche strutture epiteliali a forma di bottone, contenenti cellule chemosensitive in contatto sinaptico con le terminazioni delle fibre gustative. Sono numerosi in tutti i tipi di papille linguali (tranne le papille filiformi), particolarmente addensati sui versanti laterali. I calici gustativi non si trovano solo sulle papille linguali, ma sono sparsi sulla maggior parte delle superfici dorsale e laterale della lingua e, a volte, sull'epiglottide e sulla faccia linguale (inferiore) del palato molle. Ogni calice gustativo contrae sinapsi alla propria base con uno dei tre nervi cranici che trasportano la sensibilità gustativa, ovvero con i nervi faciale, glossofaringeo o vago. Possiedono alcune caratteristiche comuni ai neuroni, come ad esempio la capacità di generare e trasmettere un potenziale di azione; per questo motivo sono considerate paraneuroni.

Si riscontra una notevole variabilità nella distribuzione dei calici gustativi nell'uomo. Sono infatti assai abbondanti nella parte posteriore della lingua, specialmente a livello delle pareti e dei solchi delle papille circumvallate, dove in media si trovano 250 calici gustativi per ognuna delle 8-12 papille linguali. Oltre 1.000 calici gustativi sono distribuiti su ogni lato della lingua, soprattutto a livello delle pieghe posteriori delle papille foliate (53 per papilla). I calici gustativi sono stati descritti nell'epiglottide fetale e nel palato molle, ma la maggior parte di essi scompare da queste sedi nel corso dello sviluppo postnatale.

Struttura microscopica dei calici gustativi

Ogni calice gustativo è composto da un gruppo cellulare a forma di bottone composto da 50-150 cellule fusiformi, accolto nello spessore dell'epitelio. L'apice presenta il poro gustativo, un orifizio di circa 2 μm che si apre sulla superficie mucosa. L'intera struttura è alta circa 70 μm e larga circa 40 μm ed è separata dalla sottostante lamina propria dalla lamina basale. Un piccolo fascio di fibre nervose afferenti penetra nella lamina basale e forma una spirale intorno alle cellule sensitive. Le sostanze chimiche disciolte nelle secrezioni salivari diffondono attraverso i pori gustativi dei calici gustativi e attivano il recettore gustativo di membrana, che ne determina la depolarizzazione.

Innervazione dei calici gustativi

Singole fibre nervose si suddividono per formare una complessa organizzazione dell'innervazione gustativa. Ogni fibra può suddividersi in molte terminazioni, che si distribuiscono a più calici gustativi, oppure innervare più di una cellula sensitiva per ogni calice. I singoli calici, per contro, possono ricevere le terminazioni di diverse fibre nervose. Questi pattern di innervazione convergenti e divergenti sono di considerevole importanza dal punto di vista funzionale.

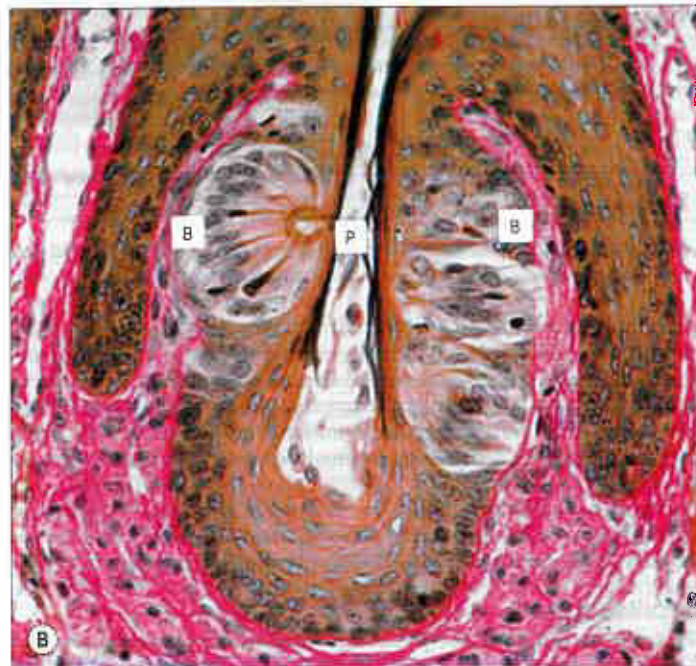
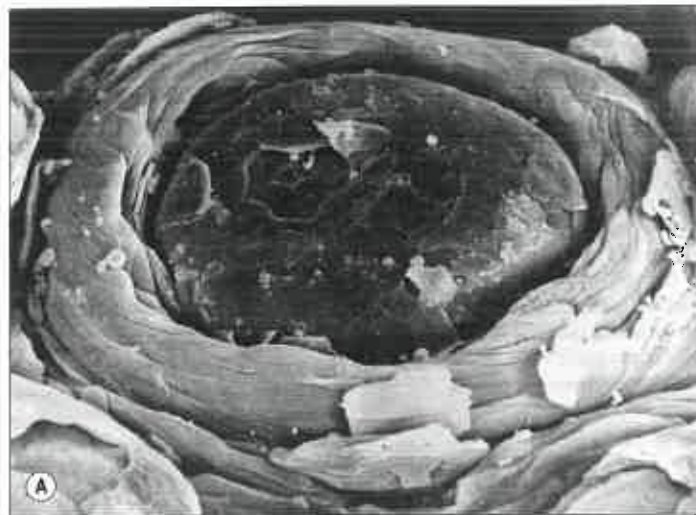


Fig. 23.13 Papilla circumvallata. **A.** Micrografia a scansione elettronica che mostra una papilla circumvallata circondata da un vallo. **B.** Sezione di una papilla circumvallata che mostra calici gustativi debolmente colorati a forma di bottone (B) nelle sue pareti. Altra abbreviazione: P, poro apicale. (A. Per gentile concessione di S Franey e con l'autorizzazione di Berkovitz BKB, Holland GR, Moxham BJ 2009 *Oral Anatomy, Embryology and Histology*, 4th ed. Edinburgh: Mosby; B. Per gentile concessione del dottor JB Kerr, Monash University, da Kerr JB 1999 *Atlas of Functional Histology*. London: Mosby.)

Il nervo che provvede a trasportare la sensibilità gustativa della parte anteriore della lingua, escluse le papille circumvallate, è la corda del timpano, che decorre nel nervo linguale. Nella maggior parte degli individui le fibre gustative, che decorrono nella corda del timpano, si portano ai corpi cellulari del ganglio faciale, ma a volte divergono e, transitando attraverso il nervo grande petroso, raggiungono il ganglio otico. I calici gustativi della superficie orale del palato molle sono innervati principalmente dal nervo faciale attraverso il nervo grande petroso, il ganglio pterigopalatino e il nervo piccolo palatino, ma possono anche essere innervate dal nervo glossofaringeo. I calici gustativi delle papille circumvallate, della porzione faringea della lingua, degli archi palatoglossi e dell'orofaringe sono innervati dal nervo glossofaringeo, mentre quelli della porzione faringea più estrema della lingua e dell'epiglottide ricevono fibre dal ramo laringeo interno del nervo vago.

Ogni calice gustativo riceve due tipi distinti di fibre: uno si ramifica alla periferia del calice per formare un plesso periferico, l'altro costituisce un plesso interno al calice stesso, che si distribuisce all'estremità basale

delle cellule recettoriali. Le fibre periferiche contengono vari neuropeptidi, tra cui il peptide calcitonina simile (CGRP) e la sostanza P, e appaiono come terminazioni sensitive libere. Le fibre interne si ramificano all'interno del calice gustativo formando ciascuna una serie di sinapsi.

Connessioni centrali

Entrando nel tronco encefalico, le afferenze gustative costituiscono il tratto solitario e terminano nel terzo rostrale del nucleo del tratto solitario del midollo allungato.

Discriminazione della sensibilità gustativa

Storicamente è noto che i recettori gustativi riconoscono quattro categorie principali di sensazioni gustative: il salato (tipicamente NaCl), l'aspro (tipicamente gli acidi), il dolce (tipicamente gli zuccheri) e l'amaro (tipicamente il chinino). Più recentemente è stata identificata una quinta sensazione gustativa: l'umami (termine giapponese che indica un sapore squisito), derivato da un recettore glutamminergico stimolato dal glutammato monosodico (Smith e Margolskee 2006).

Sebbene comunemente si affermi che aree particolari della lingua siano specializzate nel riconoscimento di diversi sapori, alcune evidenze indicano che tutte le aree della lingua sono in grado di rispondere a qualsiasi sensazione gustativa. Ogni fibra nervosa afferente si distribuisce a calici gustativi anche distanti tra loro e attivati da stimoli chimici diversi. Alcuni rilevano tutte e quattro le categorie classiche, altri solo alcune, o una sola. All'interno di una particolare classe di sapori, i recettori sono sensibili in modo diverso a un'ampia gamma di sostanze chimiche simili. D'altra parte, i calici gustativi da soli sono capaci di riconoscere solo un ristretto range di sostanze chimiche disciolte in soluzione acquosa. È difficile separare le percezioni gustative da quelle olfattive, poiché le cavità orale e nasale sono in comunicazione. Infatti, una gran parte di quello che viene percepito come sapore in realtà è il risultato della percezione delle sostanze odorose derivanti dalla cavità orale, che raggiungono l'area olfattiva attraverso la rinofaringe (Linden 1998).

Le sensazioni gustative percepite sono il risultato dell'elaborazione (presumibilmente centrale) di un complesso pattern di risposte da particolari aree della lingua.

Nei neonati è stato dimostrato che il saccarosio assunto per via orale è in grado di ridurre il dolore derivante da singoli eventi, tuttavia il meccanismo di questo effetto non è ancora del tutto chiaro (Stevens et al. 2013).

Innervazione autonoma della lingua

L'innervazione parasimpatica destinata alle ghiandole mucose della lingua proviene dalla corda del timpano, ramo del nervo faciale che contrae sinapsi nel ganglio sottomandibolare; da qui originano i rami postgangliari, che si distribuiscono alla mucosa linguale attraverso il nervo linguale o il plesso delle arterie linguali.

L'innervazione simpatica postgangliare delle ghiandole linguali e dei vasi origina dal plesso carotideo (fibre derivate dai neuroni nel ganglio cervicale superiore) e penetra nella lingua attraverso il plesso delle arterie linguali. Nella regione faringea sono state descritte cellule nervose isolate, forse neuroni postgangliari parasimpatici, i quali, probabilmente, innervano il tessuto ghiandolare e la muscolatura liscia dei vasi.

DENTI

INTRODUZIONE E TERMINOLOGIA

Gli uomini hanno due dentizioni: la dentizione decidua (primaria) e la dentizione permanente (secondaria). Il primo dente deciduo erompe nella cavità orale a circa 6 mesi di vita e tutti i denti decidui fanno la loro comparsa entro il 3° anno di età. Il primo molare permanente erompe a 6 anni circa e, da quel momento in poi, i denti decidui cadono, uno dopo l'altro, per essere poi sostituiti dai permanenti. Una dentizione permanente è completa quando erompe il terzo molare, in genere tra i 18 e i 21 anni di età. La dentizione decidua completa comprende venti denti, cinque in ogni quadrante. La dentizione permanente comprende trentadue denti, otto in ogni quadrante (Berkovitz et al. 2009).

Vi sono tre forme principali di denti in entrambe le dentizioni: incisivo, canino e molare. I denti incisivi sono taglienti e hanno corone sottili, a forma di lama. I denti canini sono denti che perforano o strap-

pano e presentano una corona singola, massiccia, appuntita e a forma di cono. I denti molari e premolari sono denti che trituran e presentano una serie di cuspidi su una superficie occlusale appiattita. I premolari sono denti bicuspidi, presenti solo nella dentizione permanente, a sostituzione dei molari decidui.

Ogni arcata dentaria delle ossa mascellari e della mandibola può essere suddivisa in quattro quadranti, i quadranti destro e sinistro, mascellare e mandibolare. Un dente può così essere identificato in base al quadrante che occupa (ad es. dente mascellare destro o mandibolare sinistro). Sia nella dentizione decidua sia in quella permanente, gli incisivi possono essere distinti in base al rapporto con la linea mediana. Pertanto, l'incisivo più vicino alla linea mediana è l'incisivo centrale (primo incisivo) e quello posto più lateralmente è chiamato laterale (o secondo incisivo). I premolari e i molari permanenti e decidui possono anche essere distinti secondo i loro rapporti mesiodistali. Il molare posto più mesialmente è indicato come primo molare, quello posteriore è il secondo molare. Nella dentizione permanente il dente posto più distalmente è il terzo molare. Il premolare mesiale è il primo premolare e quello posto indietro è il secondo premolare.

La terminologia impiegata per indicare le superfici dentarie è mostrata nella Figura 23.14B. La superficie dei denti adiacenti alle labbra o alle guance è chiamata labiale o buccale, quella adiacente alla lingua è chiamata linguale (o palatale nell'osso mascellare). Le superfici labiale e linguale degli incisivi si incontrano medialmente a livello di una superficie mesiale e distalmente a livello di una superficie distale, termini che sono anche utilizzati per descrivere le analoghe superfici dei denti premolari e molari. Sulla base della curva descritta dall'arcata dentaria, le superfici mesiali dei denti premolari e molari sono dirette anteriormente, mentre le superfici distali sono dirette posteriormente. Pertanto, il punto di contatto tra gli incisivi centrali è il punto di riferimento per definire il mesiale e il distale. Le superfici occlusali dei denti premolari e molari presentano le cuspidi, separate da solchi che nell'insieme formano una morfologia occlusale caratteristica per ciascun dente. La superficie occlusale degli incisivi corrisponde al margine incisivo.

MORFOLOGIA DEI DENTI

In ciascuna metà dell'osso mascellare o quadrante vi sono due incisivi: uno centrale, l'altro laterale (si veda Fig. 23.14; Fig. 23.15). In veduta labiale le corone hanno forma trapezoide e gli incisivi superiori (in particolare i centrali) sono più grandi di quelli inferiori. In concomitanza dell'eruzione, i margini incisivi, nel dente appena spuntato, presentano tre tubercoli, o mammelloni, che scompaiono rapidamente con l'usura. Nella veduta mesiale o distale, il profilo labiale è convesso mentre quello linguale è concavo-convesso (la convessità adiacente al colletto è provocata da una cresta poco rilevata o *cingulum*, accentuata solo negli incisivi superiori). Le radici degli incisivi sono singole, a sezione circolare, nei denti superiori, appiattite in senso mesiodistale in quelli inferiori. L'incisivo superiore laterale può essere congenitamente assente o avere dimensioni ridotte (incisivo laterale con forma conoide).

Dietro ciascun incisivo laterale si trova il dente canino, dotato di una sola cuspidi. Il canino superiore è più robusto e più appuntito di quello inferiore, che presenta una cuspidi inclinata in direzione linguale. La radice dei canini è più lunga di quella di qualsiasi altro dente e determina una sporgenza (bozza canina) sulla superficie esterna dell'osso, soprattutto nell'osso mascellare. Sebbene i canini abbiano in genere radici singole, quelle dei canini inferiori, alle volte, possono essere bifide.

Distalmente a ogni canino vi sono due premolari, ciascuno dotato di una cuspidi buccale e di una linguale (da qui il termine "denti bicuspidi"). Le superfici occlusali dei premolari superiori sono ovali (l'asse maggiore è buccopalatino) con un solco mesiodistale che separa le due cuspidi. In veduta buccale i premolari assomigliano ai canini, ma sono più piccoli. Il primo premolare superiore ha due radici (una buccale, una palatale) ma può anche averne una sola o, molto raramente, tre (due buccali e una palatale); ciò rende il dente più suscettibile alla frattura nel corso dell'estrazione. Normalmente il secondo premolare superiore presenta una sola radice. Le superfici occlusali dei premolari inferiori sono di forma più circolare o rettangolare rispetto a quella dei premolari superiori. La cuspidi buccale del primo premolare inferiore sporge al di sopra di quella linguale, alla quale è connessa da una cresta che separa le cavità occlusali mesiale e distale.

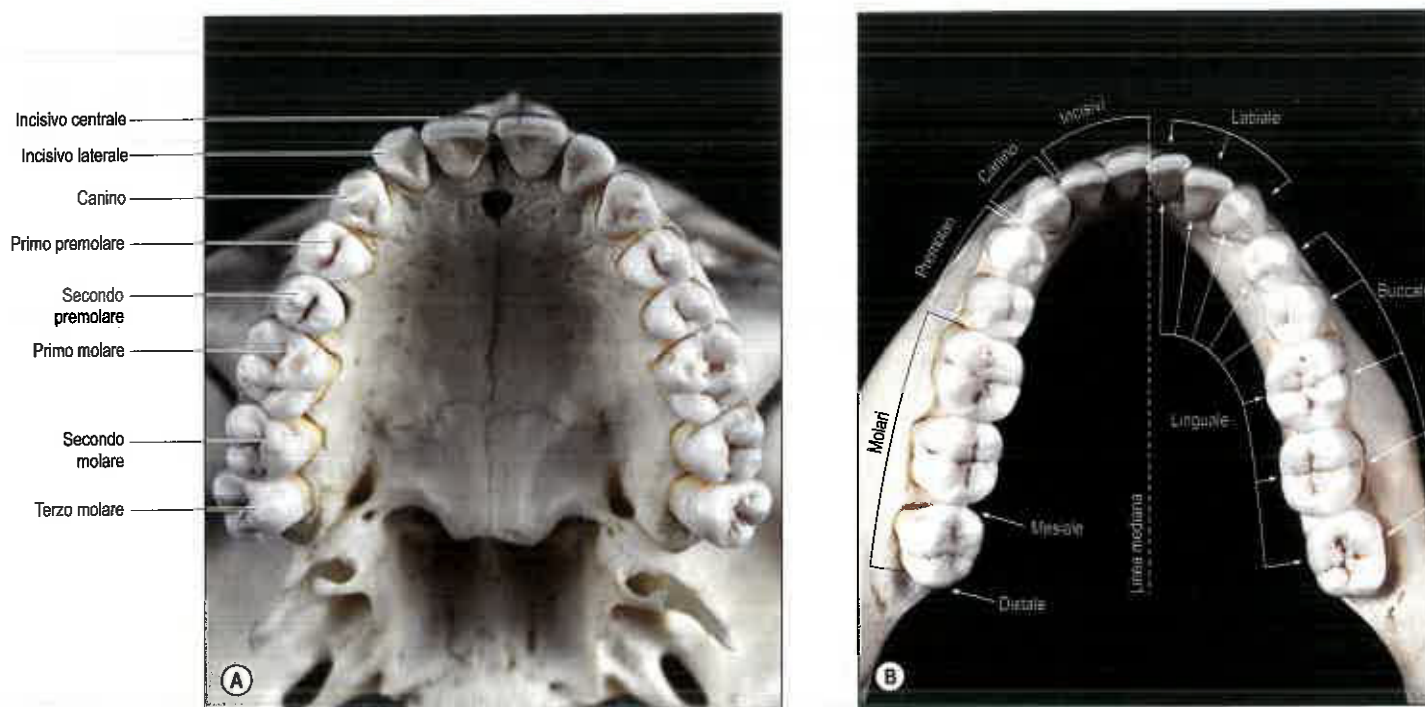


Fig. 23.14 Denti permanenti: veduta oclusale. **A.** Arcata dentaria superiore. **B.** Arcata dentaria inferiore. La terminologia utilizzata per l'identificazione dei denti in base alla loro posizione è indicata nella mandibola inferiore; per descrivere i denti nell'arcata superiore si utilizza la stessa terminologia.

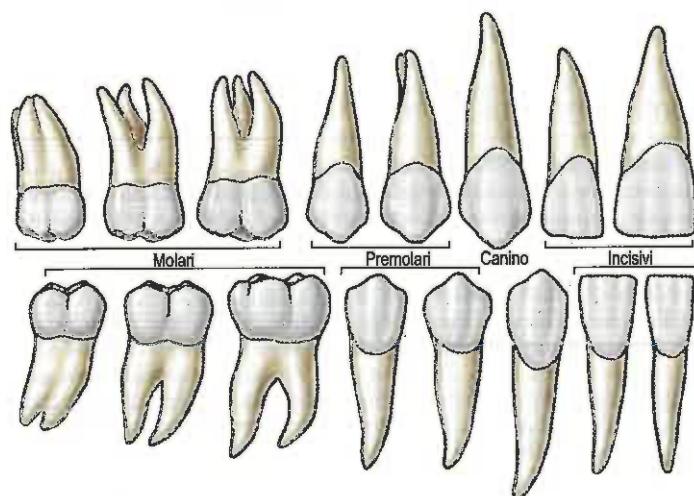


Fig. 23.15 Denti permanenti superiori e inferiori del lato destro: superfici labiali e buccali.

Nel secondo premolare inferiore, un solco mesiodistale separa la cuspid buccale da due cuspidi linguali più piccole. Ciascun premolare inferiore ha una sola radice, molto raramente la radice del primo è biradicolata. In casi rari i secondi premolari inferiori non completano il processo di sviluppo.

Posteriormente ai premolari vi sono tre molari le cui dimensioni diminuiscono in direzione distale. Ciascuno ha una superficie oclusale romboidale (arcata superiore) o rettangolare (arcata inferiore), con quattro o cinque cuspidi. Il primo molare superiore ha una cuspid a ogni angolo della sua superficie oclusale e la cuspid mesiopalatale è connessa alla distobuccale da una cresta obliqua. Un'ulteriore piccola cuspid (cuspid di Carabelli) può comparire sulla cuspid mesiopalatale (più frequente nei gruppi caucasici). Il dente presenta tre radici nettamente separate, due buccali, di cui la mesiobuccale grande e la distobuccale piccola e circolare, e una palatale grande. Si ritiene che la vicinanza al seno mascellare sia la ragione per cui le radici del primo molare sono divergenti, mentre quelle del secondo e terzo molare sono

vicine, frequentemente ravvicinate o fuse. Il secondo molare superiore, più piccolo del primo, presenta una cuspid distopalatale di dimensioni ridotte o talora assente. Le tre radici mostrano variabili gradi di fusione. Il terzo molare superiore è ancora più piccolo e di forma variabile. Normalmente ha tre cuspidi (manca la distopalatale) e le tre radici risultano fuse.

Il primo molare inferiore mostra, sulla superficie oclusale rettangolare, tre cuspid buccali e due linguali; la cuspid più piccola si trova distalmente. Tutte le cuspidi di questo dente sono separate da solchi. Presenta due radici ampiamente divergenti, una mesiale, l'altra distale. Il secondo molare inferiore, più piccolo del precedente, è simile al primo, ma possiede solo quattro cuspidi (manca la cuspid distale del primo molare) e le sue due radici sono ravvicinate. Il terzo molare inferiore è ancora più piccolo e, come il terzo molare superiore, ha forma variabile. La sua corona può ricordare quella del primo o del secondo molare inferiore e le sue radici sono spesso fuse. Spesso uno o più terzi molari (superiore o inferiore) non completano il processo di sviluppo.

Denti decidui

Gli incisivi, i canini e i premolari della dentizione permanente sostituiscono in ciascun quadrante due incisivi, un canino e due molari decidui (Figg. 23.16 e 23.17). Gli incisivi e i canini decidui hanno forma simile a quella dei denti che li rimpiazzano, ma sono più piccoli e di colore più bianco e divengono estremamente usurati nei bambini più grandi. I secondi molari decidui somigliano più ai primi molari permanenti piuttosto che ai premolari che li sostituiscono. Il primo molare deciduo superiore ha una superficie oclusale triangolare (l'apice arrotondato è palatale) e un solco centrale separa la cuspid buccale da quella palatale. Il primo molare inferiore deciduo è lungo e sottile; le sue due cuspidi buccali sono separate dalle sue due cuspidi linguali da un solco a zigzag in direzione mesiodistale. Entrambi i molari decidui presentano grandi protuberanze buccali sulla superficie mesiale. I molari superiori decidui hanno tre radici (normalmente si verifica la fusione della radice palatale con quella distobuccale), mentre i molari inferiori decidui hanno due radici. Le radici divergono in misura maggiore rispetto a quelle dei denti permanenti poiché la corona del premolare in sviluppo si trova sotto la corona del dente deciduo che lo precede. Prima di cadere, le radici dei denti decidui vengono progressivamente riassorbite da cellule simil-osteoclastiche (odontoclasti).

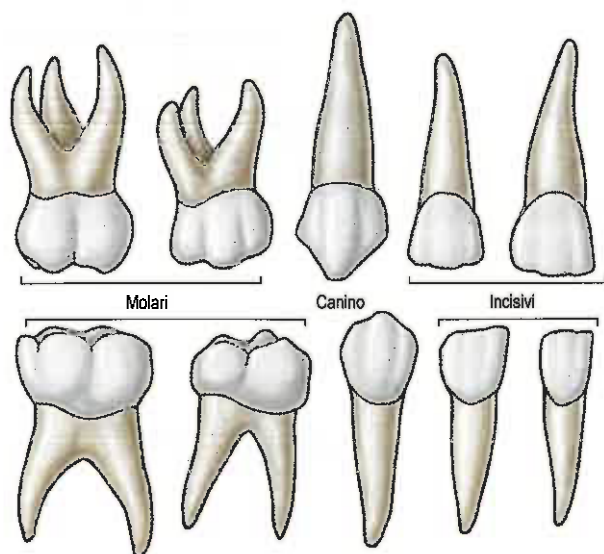


Fig. 23.16 Denti decidui superiore e inferiore del lato destro: superfici labiali e buccali.

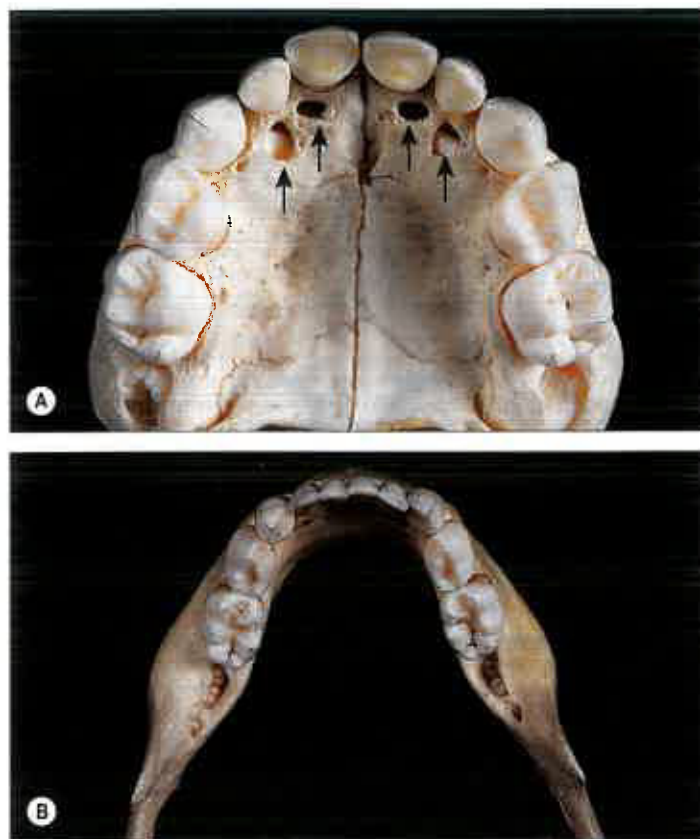


Fig. 23.17 A. Dentizione decidua superiore. Si notino i canali (frecce) che conducono allo sviluppo dei denti permanenti. B. Dentizione decidua inferiore. (Per gentile concessione di Berkovitz BKB, Berkovitz BKB, Moxham BJ 1994 Color Atlas of the Skull. London: Mosby.)

Eruzione del dente

Le conoscenze sulla sequenza di sviluppo ed eruzione dei denti nella cavità orale (Fig. 23.18) sono importanti sia nella pratica clinica sia in medicina forense sia in archeologia. Lo sviluppo dentale rappresenta uno dei migliori indicatori dell'età cronologica quando non esiste alcun documento che attesti la nascita (Carn et al. 1965). I dati schematizzati nella Tabella 23.1 si basano quasi esclusivamente su studi con-

dotti su popolazioni di origine europea che evidenziano variazioni legate all'etnia. Quando un dente permanente erompe, circa i due terzi della radice sono già formati, ma sono necessari altri 3 anni perché sia completato il suo sviluppo. Per i denti decidui il completamento della radice è un processo più rapido. Gli stadi di sviluppo della calcificazione della radice, da iniziale a completa, sono influenzati in misura minore dai fattori ambientali rispetto a quanto non avvenga per l'eruzione dei permanenti, il cui evento può essere alterato da alcuni fattori come la perdita precoce dei denti decidui e la malnutrizione grave. La Figura 23.19 mostra l'aspetto panoramico della dentatura, visibile con ortopantomografie alla nascita, a 2 anni e mezzo, a 6 anni e mezzo, a 10 anni e a 16 anni.

Allineamento dei denti e occlusione

È possibile avvicinare le arcate mandibolare e mascellare in modo tale che i denti vengano a contatto od occludano in diverse posizioni. Quando le opposte superfici occlusali si incontrano con il massimo grado di intercuspidação (cioè con il contatto massimo), si dice che i denti si trovano in occlusione centrica. In questa posizione i denti inferiori sono normalmente in opposizione simmetrica e linguale rispetto ai superiori. È necessario evidenziare alcune importanti caratteristiche dell'occlusione centrica in una dentatura normale. Ciascun dente in posizione distale rispetto al canino inferiore si trova un poco in avanti rispetto al suo equivalente superiore, e il canino inferiore si trova in avanti rispetto al canino superiore. Le cuspidi buccali dei denti premolari e molari si trovano tra la mucosa buccale e le cuspidi palatali dei denti superiori. Pertanto, i denti premolari e molari sono poco linguali e mesiali rispetto ai loro equivalenti superiori. Gli incisivi inferiori si appoggiano contro le superfici palatali degli incisivi superiori e circa un terzo delle corone dell'arcata inferiore rimane nascosto. La sovrapposizione verticale degli incisivi in occlusione centrica è detta overbite. Il grado in cui gli incisivi superiori sono posti anteriormente rispetto agli inferiori è detto overjet. Nella posizione in cui la mandibola è a riposo, tra i denti si stabilisce una distanza che viene indicata come spazio libero o distanza interocclusale. Durante la masticazione, specialmente con i movimenti di lateralità, il cibo viene triturato per facilitare le fasi iniziali della digestione.

L'occlusione ideale è un concetto del tutto soggettivo. Al momento, la presenza di un'occlusione ideale può essere definita solamente in termini funzionali generici. Pertanto, l'occlusione è considerata "ideale" quando i denti sono allineati, affinché i carichi masticatori si trovino entro il range fisiologico e agiscano attraverso gli assi longitudinali del maggior numero possibile di denti dell'arcata; quando la masticazione si basa su movimenti alternati su entrambi i lati (e non su una masticazione abituale e unilaterale come conseguenza dell'adattamento a un ostacolo occlusale); quando i movimenti di lateralità della mandibola si realizzano senza interferenze meccaniche; quando, a riposo, lo spazio tra i denti (spazio libero interocclusale) è adeguato e quando l'allineamento dei denti è esteticamente gradevole.

Le variazioni rispetto a questa occlusione ideale sono indicate con il termine di "malocclusione" (sebbene queste siano considerate normali, in quanto estremamente comuni nella popolazione: la maggior parte della popolazione degli Stati Uniti ha un certo grado di disarmonia occlusale). In conclusione, le malocclusioni dovrebbero essere considerate per la maggior parte come varianti anatomiche piuttosto che come anomalie, in quanto raramente sono rilevabili disfunzioni masticatorie o algie, ma solo alterazioni estetiche.

Variazioni nel numero, nella dimensione e nella forma dei denti

L'incidenza delle variazioni di numero e forma, spesso correlate alla razza, è bassa nei denti decidui, ma frequente nella dentizione permanente. È possibile che uno o più denti non completino il processo di sviluppo, condizione che si definisce come ipodonzia. Per contro è anche possibile che si formino denti addizionali o soprannumerari, nel qual caso si parla di iperodonzia (Fig. 23.20). Il terzo molare permanente è il dente che manca più spesso. Tra gli altri denti mancanti, in ordine decrescente di frequenza, vi sono: gli incisivi superiori laterali, i secondi premolari superiori o inferiori, gli incisivi inferiori centrali e i primi premolari superiori.

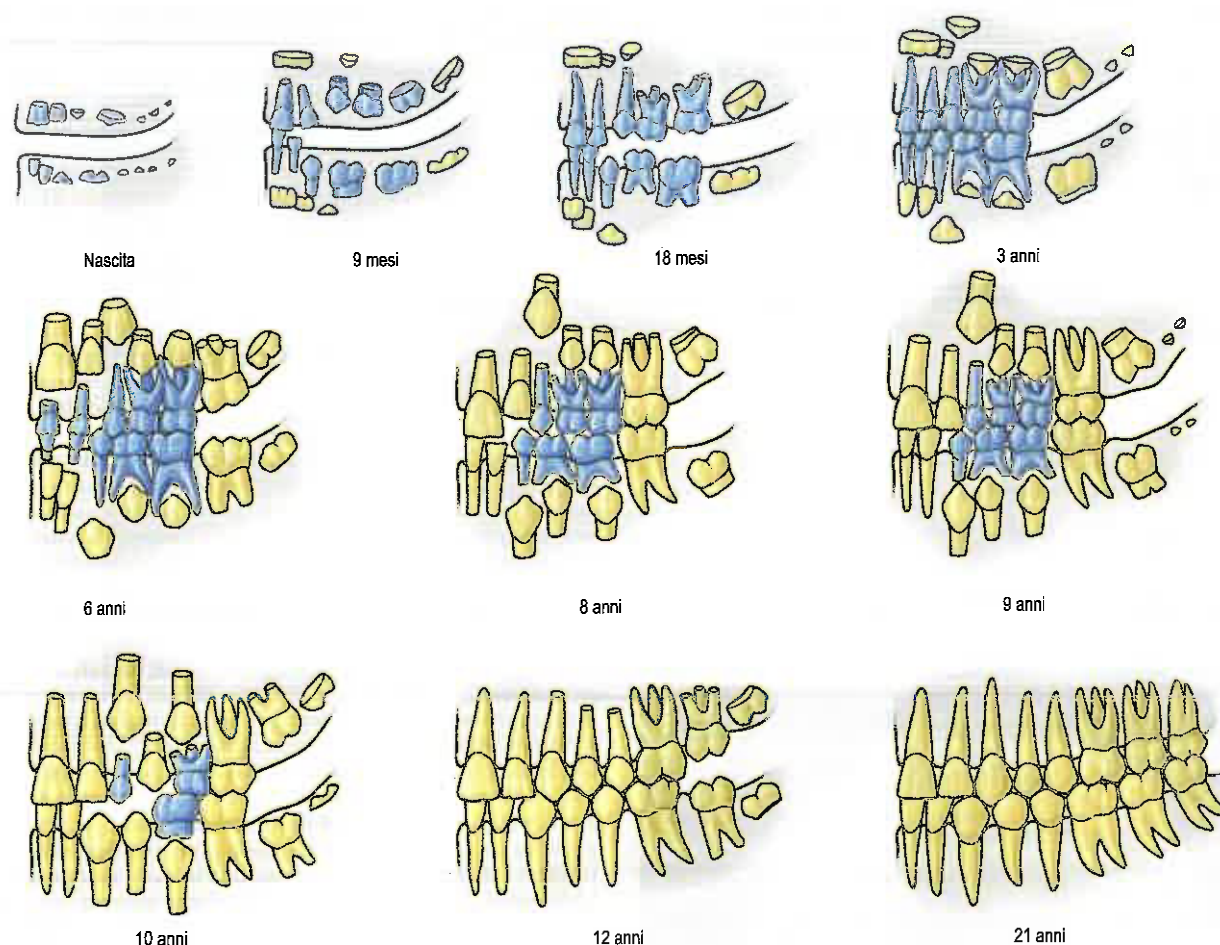


Fig. 23.18 Sviluppo dei denti decidui (blu) e permanenti (giallo). (Modificata da Schour I, Massler M 1941 I The development of the human dentition. J Am Dent Assoc 28:1153-1160, con autorizzazione.)

STRUTTURA GENERALE DEI TESSUTI DENTARI

Il dente è costituito da una corona ricoperta dallo smalto, un tessuto molto duro e traslucido, e da una radice ricoperta dal cemento, un tessuto giallognolo simile all'osso (Fig. 23.21A). Questi si uniscono a livello del colletto, o margine cervicale. Una sezione longitudinale (Fig. 23.21B) evidenzia che il corpo di un dente è composto principalmente da dentina rivestita da uno strato di smalto spesso oltre 2 mm, mentre il cemento è normalmente più sottile. La dentina delimita la cavità pulpare centrale, che si amplia nella corona, a formare la camera pulpare e che si restringe a formare il canale pulpare nella radice, alla cui estremità o accanto a essa si apre il foro apicale, talvolta multiplo. La polpa è costituita da tessuto connettivo che si continua con quello del legamento periodontale attraverso il foro apicale. Essa contiene vasi per il nutrimento della dentina e i nervi sensitivi.

La radice è circondata da osso alveolare e il cemento è separato dall'alveolo dal connettivo del legamento periodontale, spesso circa 0,2 mm (Fig. 23.22). Robusti fasci di fibre collagene, inclusi a un'estremità nel cemento, attraversano il legamento periodontale per penetrare nella parete ossea alveolare; tali fasci di collagene prendono il nome di fibre di Sharpey. Accanto al colletto del dente, il legamento periodontale e l'osso adiacente sono ricoperti da gengiva. Sulla sua superficie interna la gengiva è aderente al dente mediante l'epitelio giunzionale, zona di notevole importanza clinica poiché poco sopra si trova un sottile recesso, il solco gengivale. Poiché il solco non è in grado di mantenersi pulito, la placca dentaria può accumularsi al suo interno, predisponendo alla comparsa della malattia periodontale.

Smalto

Lo smalto è un materiale estremamente rigido e resistente che riveste le corone dei denti. È un secreto epiteliale fortemente mineralizzato, co-

stituito per il 95-96% del suo peso da apatite cristallina (88% del volume) e per meno dell'1% da matrice organica. La matrice organica comprende principalmente proteine specifiche dello smalto, amelogenine e non amelogenine, come le enameline e le tufteline. Nonostante la matrice organica sia una percentuale, in termini di peso e volume, molto ridotta, essa si estende a tutto lo smalto. Poiché le cellule che lo producono scompaiono dalla superficie durante l'eruzione dei denti, lo smalto non è più in grado di accrescersi ulteriormente. La capacità riparativa è limitata alla rimineralizzazione di minute carie.

Lo smalto raggiunge lo spessore massimo di 2,5 mm sulle cuspidi e si assottiglia progressivamente ai margini in direzione del colletto. È composto da prismi o tubuli di smalto strettamente adesi. In sezione longitudinale tali prismi si estendono dalla giunzione smalto-dentina fino a 20 μ m dalla superficie, dove vengono in genere sostituiti da smalto a struttura non prismatica (apristmatico) (Fig. 23.23A). Nelle sezioni trasversali i prismi sono soprattutto a forma di ferro di cavallo e sono organizzati in file sfalsate in modo che le code dei prismi lungo una fila si trovino tra le teste dei prismi della fila soprastante (pattern a prisma 3) (Fig. 23.23B) e le code siano orientate in direzione delle radici. Il contorno dei prismi è dovuto a improvvise alterazioni nell'orientamento dei cristalli. I prismi hanno un diametro di circa 5 μ m e sono stipati di cristalli esagonali e appiattiti di idrossiapatite, ben più grandi di quelli riscontrati nei tessuti mineralizzati composti prevalentemente da collagene.

Nello smalto sono apprezzabili due tipi di linee di accrescimento, a breve e a lungo termine. A intervalli in media di 4 μ m (con un range di 2-3 μ m alla giunzione smalto-dentina e 4-6 μ m nello smalto esterno) ogni prisma presenta per tutta la sua lunghezza una linea che probabilmente indica l'alternarsi di rigonfiamento e restringimento del diametro nel corso della crescita. Questa linea di crescita giornaliera a breve termine è conosciuta come striatura trasversale (Fig. 23.23C). Le linee di accrescimento a lungo termine decorrono in direzione obli-

Tabella 23.1 Cronologia della dentizione umana

Dentatura	Dente	Prima evidenza di calcificazioni (settimane nell'utero per i denti decidui)	Corona completa (mesi)	Eruzione (mesi)	Radice completa (anni)
Deciduo superiore	i1	14	1½	10 (8-12)	1½
	i2	16	2½	11 (9-13)	2
	C	17	9	19 (16-22)	3¼
	m1	15½	6	16 (13-19)	2½
	m2	19	11	29 (25-33)	3
	i1	14	2½	8 (6-10)	1½
Deciduo inferiore	i2	16	3	13 (10-16)	1½
	C	17	9	20 (17-23)	3¼
	m1	15½	5½	16 (14-18)	2¼
	m2	18	10	27 (23-31)	3
	I1	3-4 mesi	4-5 anni	7-8 anni	10
	I2	10-12 mesi	4-5 anni	8-9 anni	11
Permanente superiore	C	4-5 mesi	6-7 anni	11-12 anni	13-15
	P1	1½-1¾ anni	5-6 anni	10-11 anni	12-13
	P2	2-2½ anni	6-7 anni	10-12 anni	12-14
	M1	Alla nascita	2½-3 anni	6-7 anni	9-10
	M2	2½-3 anni	7-8 anni	12-13 anni	14-16
	M3	7-9 anni	12-16 anni	17-21 anni	18-25
Permanente inferiore	I1	3-4 mesi	4-5 anni	6-7 anni	9
	I2	3-4 mesi	4-5 anni	7-8 anni	10
	C	4-5 mesi	6-7 anni	9-10 anni	12-14
	P1	1¾-2 anni	5-6 anni	10-12 anni	12-13
	P2	2¼-2½ anni	6-7 anni	1-12 anni	13-14
	M1	Alla nascita	2½-3 anni	6-7 anni	9-10
	M2	2½-3 anni	7-8 anni	11-13 anni	14-15
	M3	8-10 anni	12-16 anni	17-21 anni	18-25

(Modificata da Ash MM 1993 *Dental Anatomy, Physiology and Occlusion*. Philadelphia: W.B. Saunders, con autorizzazione.)

qua dalla giunzione smalto-dentina alla superficie, dove terminano in lievi scanalature (perichimata), visibili sui denti appena erotti (Fig. 23.23D). Ciascuna linea, detta stria dello smalto (di Retzius) (Fig. 23.23E), rappresenta un periodo di crescita dello smalto che va dai 7 ai 9 giorni, con un valore medio di 9 giorni. Tale aspetto rappresenta la periodicità individuale ed è costante in tutti i denti dello stesso individuo. Sono state osservate periodicità di 6, 10, 11 e persino 12 giorni; tuttavia, rappresentano collettivamente meno del 10% delle periodicità osservate nei campioni dentali di grandi dimensioni (Reid e Dean 2006).

Nei denti in cui la mineralizzazione prosegue oltre la nascita (tutti i denti decidui e i primi molari permanenti), è visibile una striatura prominente, la linea neonatale (si veda Fig. 23.13). La presenza di linee neonatali nello smalto e nella dentina è di notevole importanza dal punto di vista forense, poiché esse indicano se un neonato ha vissuto per alcuni giorni dopo la nascita. Denotano anche un disturbo nella fase di mineralizzazione durante i primi giorni di vita. Durante l'accrescimento dello smalto si possono osservare altre linee marcate, che costituiscono in genere ripiegamenti formati nel corso di alterazioni nella secrezione ameloblastica, provocate da malattie o da deficit nutrizivi. In casi gravi questi disturbi si manifestano sotto forma di ipoplasia (assottigliamento dello smalto sulla superficie dentaria).

Dentina

La dentina è un tessuto avascolare giallognolo che costituisce la maggior parte di un dente. È un materiale composito, resistente e flessibile, con un contenuto minerale del 70% a peso secco (idrossiapatite a struttura prevalentemente cristallina con calcio carbonato) e di matrice or-

ganica (collagene di tipo I, glicosaminoglicani, fosfoproteine) al 20%. Il suo aspetto più caratteristico è la disposizione regolare di microscopici tubuli della dentina (canalicoli) del diametro di 3 µm, che si estendono dalla superficie pulpale alla giunzione smalto-dentina. Vicino alla giunzione smalto-dentina i tubuli presentano ramificazioni laterali e terminali (Fig. 23.24A) e possono estendersi per una certa distanza nello smalto (fusi dello smalto). Ogni tubulo contiene un singolo prolungamento citoplasmatico di un odontoblasto, il cui corpo cellulare forma uno strato pseudostratificato che si dispone sulla superficie pulpale. Si ritiene che nei denti appena erotti i processi si estendano per l'intero spessore della dentina, mentre nei denti più maturi essi possono essere in parte retratti e occupare solo il terzo pulpale, lasciando nelle regioni esterne solo liquido extracellulare. Il lume del tubulo dentinale viene ridotto dalla deposizione di dentina peritubulare. Questa è diversa dalla dentina normale (dentina intertubulare), poiché più mineralizzata e con minore matrice collagenica. La dentina peritubulare può essere identificata mediante microradiografie (Fig. 23.24B). Nel corso del tempo può obliterare completamente il tubulo; tale processo dà origine a una dentina lucida con inizio a livello della regione apicale del dente.

La zona di dentina più esterna (10-20 µm) appare diversa nella corona e nella radice. Nella corona è detta dentina mantellare e differisce per l'orientamento delle fibre collagene. Nella radice, la zona periferica presenta uno strato granulare interno, con minore contenuto minerale, e uno strato ialino esterno che non presenta l'organizzazione tubulare e che costituisce una buona connessione tra cemento e dentina.

La dentina si accresce lentamente nel corso della vita e ciò è reso possibile dalla presenza di una zona non mineralizzata di predentina disposta sulla superficie interna della dentina mineralizzata, adiacente allo strato odontoblastico, che contorna la polpa. Le trasformazioni biochimiche, che si realizzano nella matrice in mineralizzazione, conferiscono alla predentina caratteristiche tintoriali diverse rispetto alla matrice della dentina mineralizzata. Il margine dentina-predentina si presenta irregolarmente smeriato, poiché la dentina si mineralizza sia in forma lineare sia in forma di aggregati sferici di cristalli (calco sferule). La dentina, come lo smalto, si accresce per graduale apposizione e presenta quindi linee di accrescimento a breve e lungo termine (Dean 2000). Le linee a lungo termine, note come linee di Andresen, nella regione medioassiale sono distanziate di circa 20 µm e corrispondono a 6-12 giorni circa di apposizione (Fig. 23.24C). Le linee di accrescimento giornaliero (linee di von Ebner) nel piano medioassiale sono distanziate di 4 µm e considerevolmente più vicine l'una all'altra (a una distanza di 1-2 µm) a livello della giunzione smalto-dentina e della dentina radicolare. Nei casi in cui la mineralizzazione prosegue oltre la nascita (cioè in tutti i denti decidui e, normalmente, nei primi molari permanenti), nella dentina si evidenzia una linea simile a quella neonatale dello smalto, indice dell'improvviso cambiamento di condizioni ambientali e di nutrizione che si verifica alla nascita. Come accade per lo smalto, alterazioni dell'accrescimento della dentina si presentano in forma di linee accentuate, note con il nome di linee di Owen.

La formazione di dentina primaria prosegue con un ritmo continuo, ma progressivamente più lento, non appena siano state completate, per prima, la corona e, successivamente, la radice. Per tutto l'arco della vita continua una deposizione lenta e intermittente di dentina secondaria regolare, che riduce progressivamente le dimensioni della camera pulpale e che appare distinta dalla dentina primaria per la disposizione meno regolare e le dimensioni ridotte dei tubuli dentali. La presenza del prolungamento odontoblastico indica che la dentina è un tessuto vitale. È in grado di rispondere a stimoli esterni, quali ad esempio la carie in rapida espansione, l'eccessiva usura o la rottura del dente, con formazione di una regione non vitale scarsamente mineralizzata in cui gli odontoblasti muoiono, lasciando i tubuli vuoti (dentina terziaria). L'area non vitale, a volte, è separata dalla polpa da una sottile zona di dentina sclerotica e dalla deposizione di una dentina irregolare (terziaria) da parte di cellule pulpali appena differenziate (Fig. 23.25).

Polpa dentaria

La polpa dentaria costituisce il supporto nutritivo per l'attività sintetica dello strato odontoblastico. È un tessuto connettivo lasso, molle, ben vascularizzato, circondato dalla dentina e in continuità con il legamen-

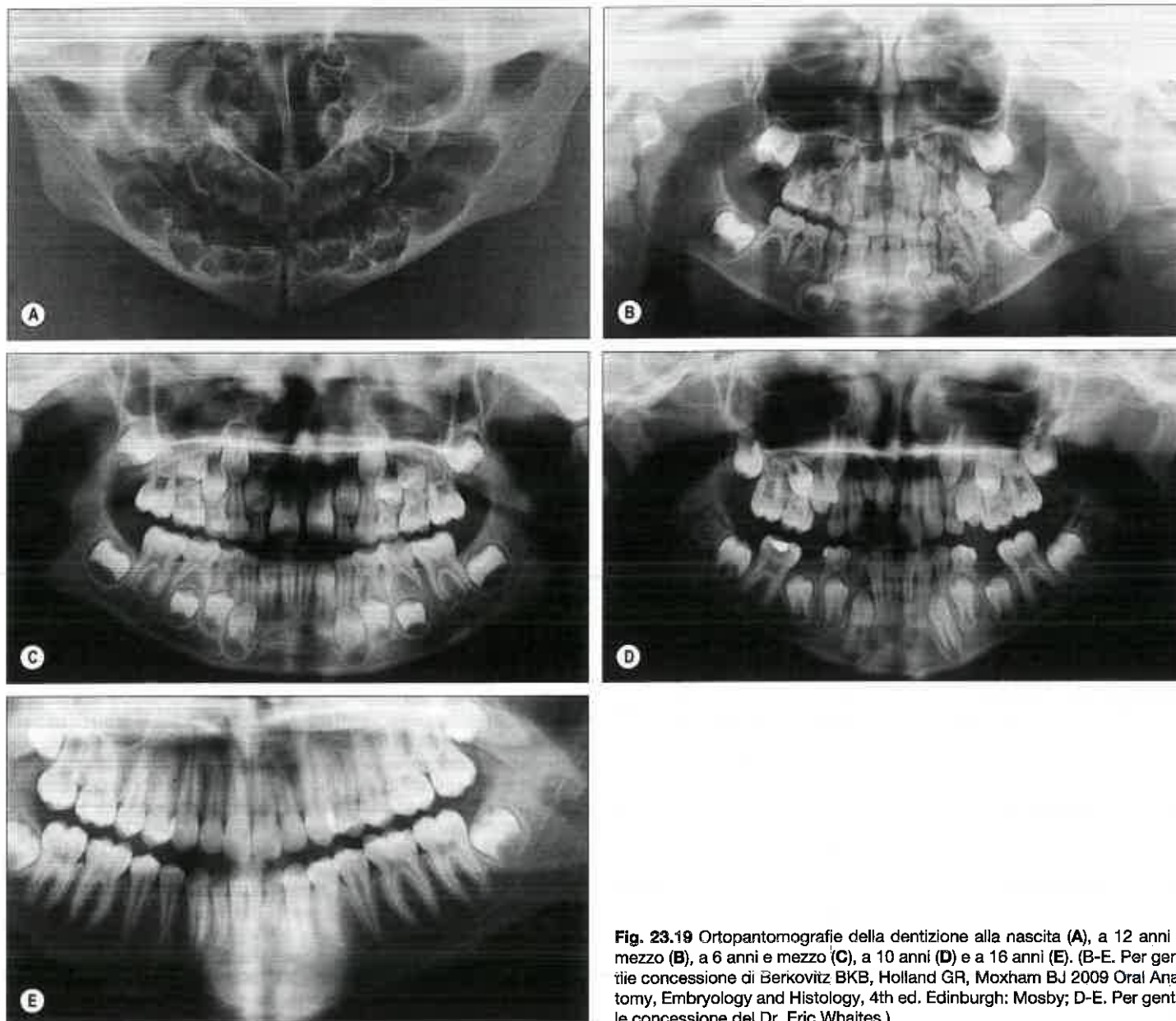


Fig. 23.19 Ortopantomografie della dentizione alla nascita (A), a 12 anni e mezzo (B), a 6 anni e mezzo (C), a 10 anni (D) e a 16 anni (E). (B-E. Per gentile concessione di Berkovitz BKB, Holland GR, Moxham BJ 2009 Oral Anatomy, Embryology and Histology, 4th ed. Edinburgh: Mosby; D-E. Per gentile concessione del Dr. Eric Whaites.)

to periodontale tramite il foro apicale e i fori accessori. Numerose arteriole, a parete sottile, entrano attraverso il foro apicale e decorrono longitudinalmente all'interno della polpa, cedendo rami che costituiscono un esteso plesso subodontoblastico. Il flusso ematico, in termini di quantità per unità di volume di tessuto, è maggiore nella polpa che in altri tessuti orali e anche la pressione dei liquidi tissutali è considerevolmente elevata.

La polpa dentaria è estesamente innervata da fibre simpatiche vasoconstrictrici postgangliari non mielinizzate provenienti dal ganglio cervicale superiore, che vi penetrano grazie al plesso formato intorno alle arteriole, e dalle fibre nervose sensitive mieliniche (Aδ) e non mieliniche (C) provenienti dal ganglio trigemino che attraversano longitudinalmente la polpa e si ramificano per formare un plesso (plesso di Raschkow) situato profondamente agli odontoblasti (Figg. 23.26 e 23.27). A questo livello, ciascuna fibra mielinica perde il suo rivestimento e si impegna nello strato odontoblastico; alcune penetrano all'interno dei tubuli dentinali, specialmente nella regione in corri-

spondenza delle cuspidi. La stimolazione della dentina, sia essa termica, meccanica od osmotica, evoca una risposta dolorifica. Le terminazioni nervose della polpa rilasciano neuropeptidi, come il CGRP, la sostanza P e il neuropeptide Y, che contribuiscono a mantenere l'omeostasi nella polpa stessa.

Cemento

Il cemento è un tessuto simile all'osso che ricopre le radici dentarie ed è costituito per il 50% del peso dalla componente minerale (principalmente cristalli di idrossiapatite). Tuttavia, a differenza dell'osso, il cemento è avascolare e privo di innervazione nervosa. Il cemento copre lo smalto solo in minima parte, sebbene possa ricoprirlo completamente. Talvolta i due tessuti non giungono a contatto; in questo caso la dentina rimane esposta nella cavità orale. Se i tubuli dentinali esposti rimangono senza rivestimento, i denti risultano particolarmente sensibili a stimoli termici, come l'acqua fredda. Nei denti più maturi, la radice può risultare esposta nella cavità orale come conseguenza di malocclusione o di recessione gengivale; in tal caso il cemento può andare incontro ad abrasioni provocate da uno scorretto spazzolamento dei denti, esponendo quindi la dentina.

Come l'osso, anche il cemento è perforato da fibre di Sharpey che costituiscono i fasci di attacco delle fibre collagene del legamento periodontale (fibre estrinseche). Nuovi strati di cemento, depositati

progressivamente nel corso della vita per compensare gli spostamenti dei denti, incorporano nuove fibre di Sharpey. Le linee di accrescimento sono distanziate in modo irregolare. Il primo cemento (cemento primario) a formarsi è sottile (circa 200 μ m), acellulare e contiene solo fibre estrinseche. Il cemento che si forma successivamente (cemento secondario), dall'apice delle radici, è prodotto più rapidamente e contiene cementociti accolti in lacune collegate tra loro da canalicoli, rivolti verso la loro sorgente nutritiva costituita dal lega-



Fig. 23.20 Calco in gesso dell'osso mascellare di un maschio con un'età di 25 anni che mostra 1 premolare supplementare e 12 denti soprannumerari a forma conoide sulla porzione palatina dei denti permanenti. (Per gentile concessione di Berkovitz BKB, Holland GR, Moxham BJ 2009 Oral Anatomy, Histology and Embryology, 4th ed. Edinburgh: Mosby. Per gentile concessione dei Royal College of Surgeons of England.)

mento periodontale. Questi ultimi sono diretti principalmente verso la propria fonte di nutrienti dal legamento periodontale. Questo cemento contiene principalmente fibre di collagene intrinseche di origine cementoblastica, che rimangono parallele alla superficie. Tra il cemento cellulare e quello acellulare si riscontrano vari tipi di stratificazione. Con l'aumentare dell'età, il cemento cellulare può raggiungere uno spessore di 1 mm o più intorno agli apici e in corrispondenza delle ramificazione delle radici, dove va a compensare la perdita di smalto per attrito. Normalmente il cemento non viene rimodellato; è possibile però apprezzare fenomeni riparativi in corrispondenza di piccole aree di riassorbimento.

Legamento periodontale

Le funzioni principali del legamento periodontale sono: fissare i denti, dare l'avvio alla forza per l'eruzione del dente e trasmettere informazioni sensitive relative alla posizione dei denti e alle forze che vi si esercitano, al fine di facilitare l'attività riflessa della mandibola durante i movimenti masticatori. Il legamento periodontale è un tessuto connettivo fibroso denso e molle di 0,2 mm di spessore, contenente tutte le cellule coinvolte nello sviluppo e nel mantenimento dell'osso alveolare (osteoblasti e osteoclasti) e del cemento (cementoblasti e odontoclasti). Inoltre, contiene una rete di cellule epiteliali (resti epiteliali di Malassez, cellule ERM), residui del rivestimento epiteliale delle radici, che possono dare origine a cisti dentarie. Nonostante la loro funzione rimanga ipotetica, le cellule ERM sono state implicate nello sviluppo della radice, nella protezione dal riassorbimento osseo e nelle funzioni riparative/rigenerative della polpa e dei tessuti periodontali, quali l'apexogenesi e la guarigione periodontale (Keinan e Cohen 2013). La proliferazione delle cellule ERM può svolgere un ruolo importante nello sviluppo delle cisti odontogene e dei tumori.

La maggior parte delle fibre collagene del legamento periodontale è disposta in modo da formare fasci di fibre densi, variamente orientato, che connettono l'osso alveolare al cemento e che contrastano il movimento in precise direzioni (si veda Fig. 23.26; Fig. 23.28). Circa l'80% del collagene del legamento periodontale è di tipo I, la maggior parte del restante è di tipo III, una piccola parte è di fibre di oxitalano. La velocità di rinnovo del collagene è probabilmente più alta che in ogni altra sede corporea, tuttavia si tratta di un fenomeno ancora non chiarito.

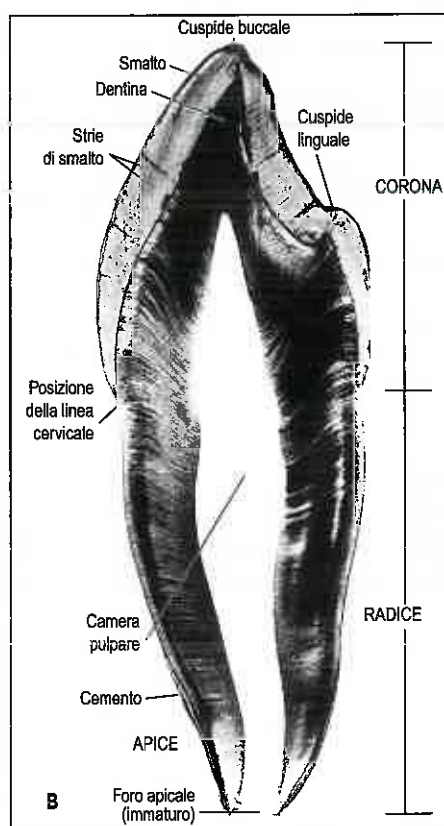
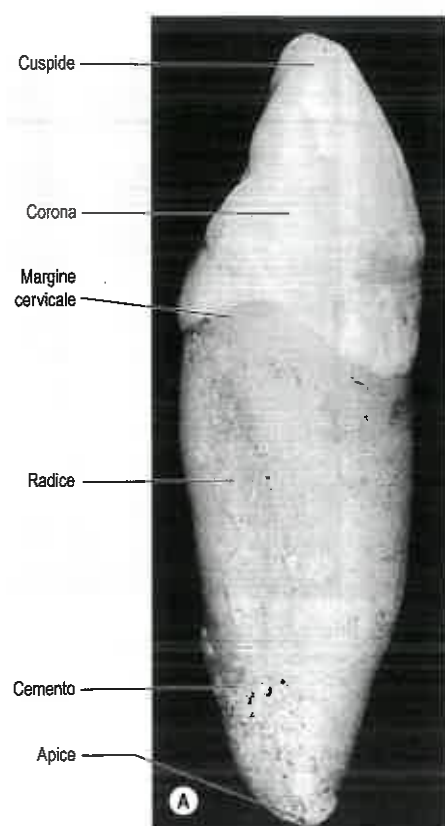


Fig. 23.21 Parti principali di un dente. **A.** Dente canino superiore destro estratto osservato dalla sua veduta mesiale. La radice è coperta dal cemento (parzialmente rimosso) e il margine cervicale curvo è convesso verso la cuspide del dente. **B.** Sezione longitudinale di un primo dente premolare inferiore giovane (permanente) sezionato nel piano longitudinale buccolinguale, fotografato a luce trasmessa. Le strie di smalto sono linee incrementali di crescita dello smalto (si confronti con la Figura 23.25). All'interno della dentina sono visibili le linee dei tubuli dentinali, che formano curve a S nella regione apicale, raddrizzandosi verso la radice.

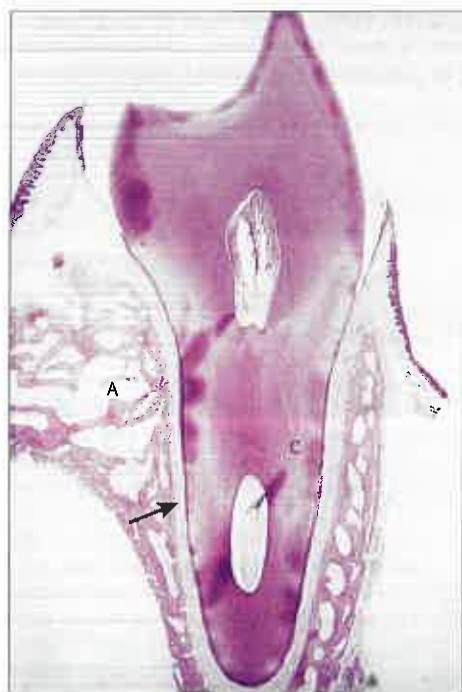


Fig. 23.22 Sezione demineralizzata di un dente con la radice fissata all'osso circostante mediante il legamento periodontale. Abbreviazioni: A, osso alveolare; C, radice del dente rivestita dal cemento. La freccia indica lo spazio periodontale. (Per gentile concessione del Dr. D Lunt.)

Un numero esiguo di fibre è rappresentato da fibre di ossitalano (pre-elastina). La densità dei fibroblasti nei tessuti legamentosi periodontali diminuisce con l'età (Krieger et al. 2013).

Il legamento periodontale è innervato da fibre autonome e sensitive. Quelle autonome trasportano informazioni vasomotorie, mentre quelle sensitive trasportano informazioni nocicettive e propriocettive. Sono stati identificati tre tipi di terminazioni nervose: terminazioni nervose libere (originati dalle fibre nervose mieliniche e amieliniche), terminazioni simili a quelle di Ruffini (presenti soprattutto in corrispondenza della parte apicale del legamento periodontale) e corpuscoli lamellati (per ulteriori approfondimenti, si veda Huang et al. 2011). Il legamento periodontale presenta un ricco apporto vascolare, i vasi normalmente tendono a disporsi verso il lato osseo del legamento periodontale e i capillari sono fenestrati (per maggiori dettagli, si veda oltre).

Osso alveolare

La porzione di ossa mascellari o di mandibola che dà sostegno e protegge i denti viene definita osso alveolare. Un limite arbitrario condotto a livello degli apici delle radici dei denti separa i processi alveolari dal corpo della mandibola e dalle ossa mascellari (Fig. 23.29). Come in tutte le altre sedi, anche l'osso alveolare funge da tessuto mineralizzato di supporto, dà attacco ai muscoli, fornisce protezione al midollo osseo e costituisce una riserva di ioni, in particolare di calcio. Lo sviluppo e il mantenimento dell'osso alveolare dipendono dalla presenza dei denti e da stimoli funzionali necessari a mantenere la massa ossea. Quando i denti sono congenitamente assenti, ad esempio nell'anodonzia, l'osso è poco sviluppato, mentre in seguito a estrazioni dentarie va incontro ad atrofia; tale evento può creare difficoltà nella riabilitazione protesica dei pazienti.

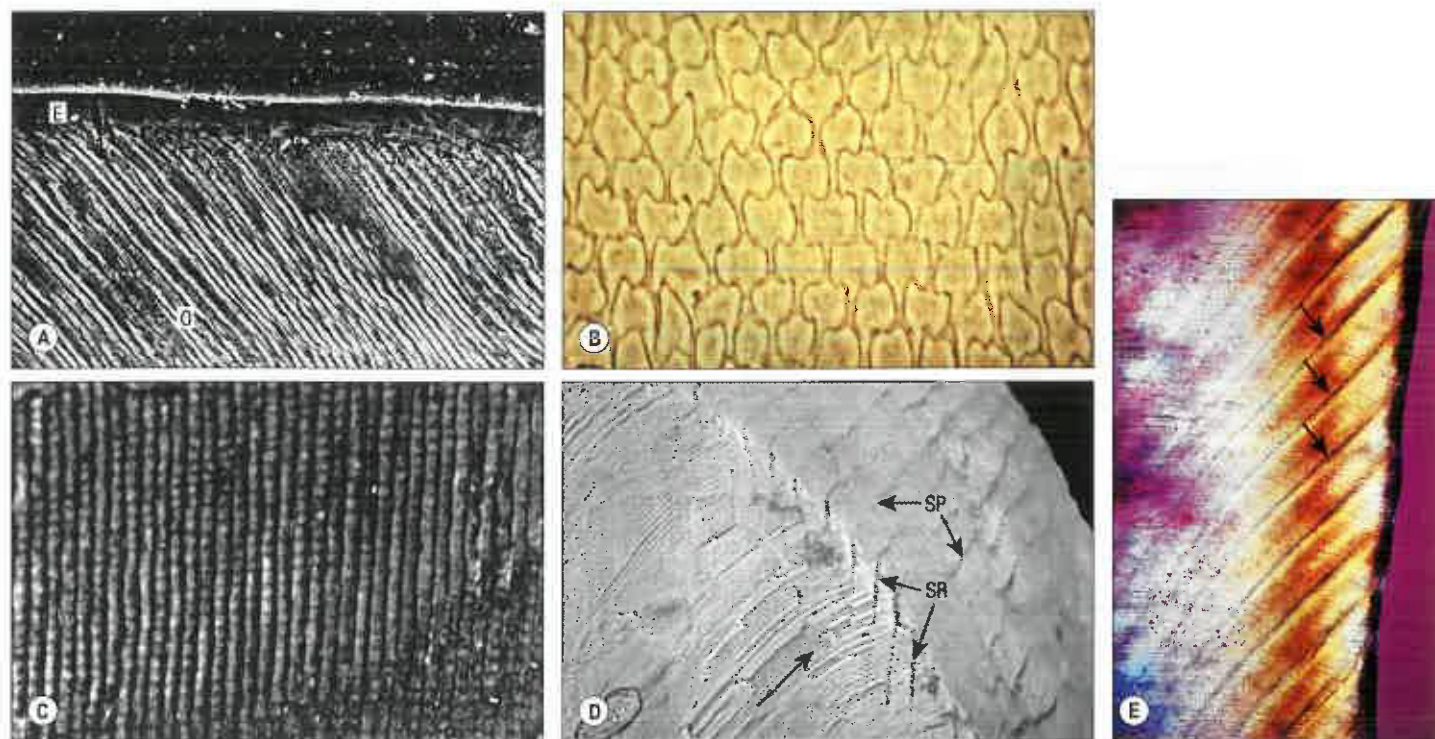


Fig. 23.23 Smalto. **A.** Micrografia a scansione elettronica dello smalto esterno mordenizzato (O) che mostra prismi di smalto con un'ampiezza approssimativa di 5 µm. Sulla superficie è evidente uno strato di smalto a struttura non prismatica (E). **B.** Sezione trasversale che mostra l'aspetto trasverso simile a un buco della serratura (squama di pesce) dei prismi di smalto (schema 3). **C.** Sezione longitudinale osservata con contrasto di fase che mostra prismi (linee verticali) e striature trasversali (linee orizzontali). **D.** Micrografia a scansione elettronica a bassa potenza che illustra la relazione tra la direzione del prisma di smalto (freccia lunga), le strie di Retzius (SR) e la perichimata superficiale (SP). **E.** Sezione longitudinale che mostra le strie di smalto (freccie). Osservata tra filtri polarizzatori incrociati. (A. Per gentile concessione del Prof. D Whittaker; B,C. Per gentile concessione di Berkovitz BKB, Holland GR, Moxham BJ 2009 Oral Anatomy, Embryology and Histology, 4th ed. Edinburgh: Mosby; D. Per gentile concessione di Kelley J, Smith TM 2003 Age at first molar emergence in early Miocene *Afropithecus turkanensis* and life-history evolution in the Hominoidea. *Journal of Human Evolution* 44:307–329; E. Per gentile concessione del Dr. AD Beynon.)

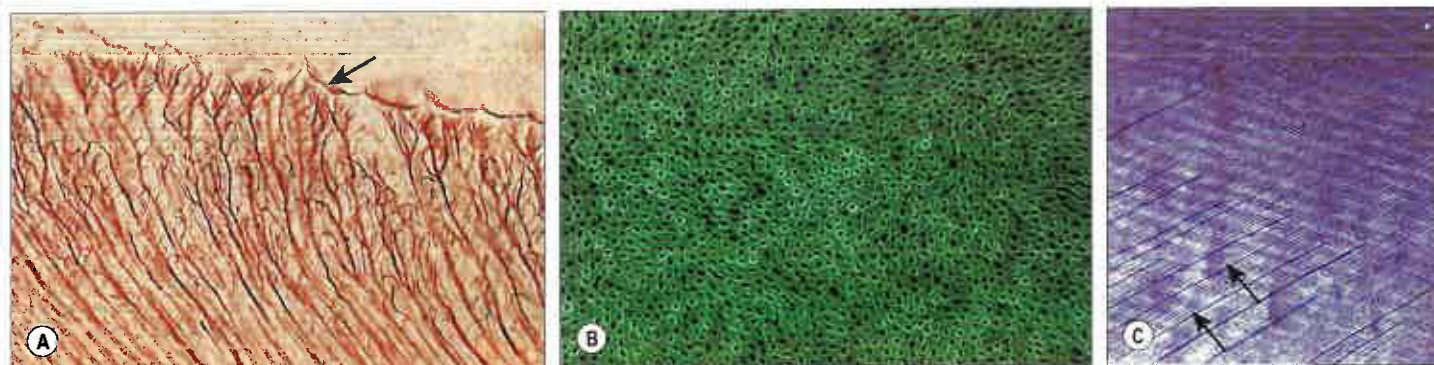


Fig. 23.24 Dentina. **A.** Sezione longitudinale che mostra la ramificazione dei tubuli di dentina in prossimità della giunzione smalto-dentina (freccia). **B.** Microradiografia dei tubuli dentinali sezionati trasversalmente circondati da una zona di dentina peritubulare più radiopaca e, di conseguenza, più mineralizzata. **C.** Sezione longitudinale osservata in luce polarizzata che mostra bande chiare e scure alternate che rappresentano linee di accrescimento a lungo termine (linee di Andersen). Le bande hanno un orientamento approssimativamente perpendicolare rispetto alla direzione dei tubuli dentinali (freccie). (Per gentile concessione di Berkovitz BKB, Holland GR, Moxham BJ 2009 Oral Anatomy, Embryology and Histology, 4th ed. Edinburgh: Mosby; B. Per gentile concessione del Dr. G Mckay.)

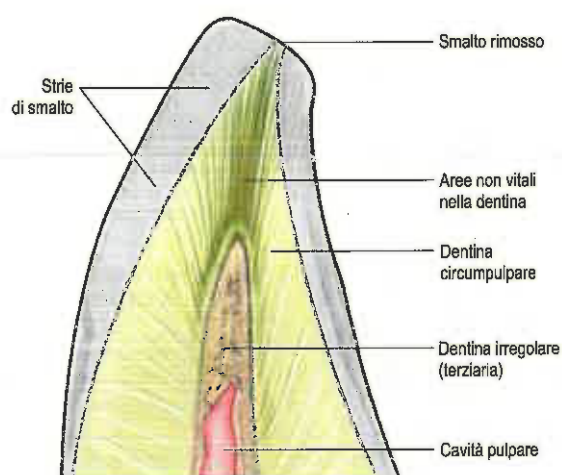


Fig. 23.25 Sezione longitudinale di un dente incisivo.

La porzione alveolare che accoglie i denti è composta dalle lamine alveolari interna ed esterna. I singoli alveoli sono separati da lamine di osso, dette setti interdentali, mentre le radici dei denti pluriradicolari sono divise da setti inter-radicolari. Lo strato compatto di osso che delimita gli alveoli è stato chiamato piatto cribriforme per la presenza di canali vascolari (di Volkmann) che passano dall'osso alveolare nel legamento periodontale, oppure osso a fasci, poiché numerosi fasci di fibre di Sharpey, che provengono dal legamento periodontale, lo attraversano (Fig. 23.30).

Nelle radiografie l'osso che delimita l'alveolo appare come una linea densa, continua, di colore bianco, spessa circa 0,5-1 mm, la lamina dura (Fig. 23.31). In ogni caso tale aspetto fornisce un'indicazione fuorviante della densità dell'osso alveolare; infatti, il fascio di raggi X passa tangenzialmente attraverso la parete alveolare, cosicché la radiopacità della lamina dura è un'indicazione della quantità di osso che il fascio ha attraversato e non del grado di mineralizzazione dell'osso. Da ricordare che la sovrapposizione nasconde anche i canali di Volkmann. Le infezioni croniche della polpa dentaria si diffondono nel legamento periodontale, con conseguente riassorbimento della lamina dura intorno all'apice radicolare. La presenza, quindi, di una lamina dura continua intorno all'apice del dente indica in genere che la regione apicale è sana (tranne in caso di infezioni acute in cui il riassorbimento dell'osso non è ancora iniziato).

Sui versanti buccale e labiale dei denti superiori, le due lamine corticali in genere si fondono; vi è una quota assai esigua tra di esse di osso spugnoso, tranne che nel punto in cui l'osso dal lato buccale si ispessisce sopra i denti molari a livello dell'emergenza dell'arcata zigomatica. Risulta più semplice e più comodo estrarre i denti superiori e inferiori ampliando l'alveolo dal versante buccale, vista la sua sottigliezza. Nella porzione anteriore della mandibola, le lamine labiale e linguale sono

sottili, ma nella regione molare la lamina buccale è ispessita formando la linea obliqua esterna. A livello del terzo molare inferiore l'osso dal versante linguale è più sottile di quello buccale ed è importante ricordare che il nervo linguale può essere facilmente danneggiato dall'impiego di tecniche inadeguate.

VASCULARIZZAZIONE E DRENAGGIO LINFATICO DEI DENTI E DELLE STRUTTURE DI SOSTEGNO

Le arterie principali che vascolarizzano i denti e le rispettive strutture di sostegno derivano dall'arteria mascellare interna, uno dei due rami terminali dell'arteria carotide esterna. L'arcata mascellare è vascolarizzata da rami provenienti dalle arterie alveolari superiori e l'arcata mandibolare da rami provenienti dalle arterie alveolari inferiori.

Arterie alveolari superiori

L'arcata mascellare è vascolarizzata dalle arterie alveolari superiori anteriore, media e posteriore. L'arteria alveolare superiore posteriore origina normalmente dalla terza parte dell'arteria mascellare all'interno della fossa pterigopalatina. Discende lungo la superficie infratemporale dell'osso mascellare e si divide nei rami che penetrano nei canali alveolari per distribuirsi ai denti molari e premolari, all'osso adiacente e al seno mascellare, mentre altri rami proseguono sopra il processo alveolare per irrorare le gengive. Le arterie alveolari superiori media e anteriore sono rami dell'arteria infraorbitaria.

L'arteria infraorbitaria origina spesso insieme all'arteria alveolare posteriore superiore. Entra nell'orbita posteriormente, attraverso la fessura orbitaria inferiore, e decorre prima nel solco e poi nel canale infraorbitario con il nervo omonimo. Se è presente la piccola arteria alveolare superiore media, questa decorre lungo la parete laterale del seno mascellare e forma arcate anastomotiche con i vasi anteriori e posteriori, terminando accanto al dente canino. L'arteria alveolare anteriore superiore piega ed entra nel canale sinuoso per distribuirsi agli incisivi, al canino, e alla mucosa del seno mascellare. Il canale sinuoso si stacca lateralmente dal canale infraorbitario, prosegue in basso e medialmente al di sotto di esso, nella parete del seno mascellare, segue quindi il margine dell'apertura piriforme della cavità nasale, tra gli alveoli del canino e degli incisivi e la cavità nasale. Termina accanto al setto nasale dove emergono i suoi rami terminali. Il canale può superare i 55 mm di lunghezza.

Arteria alveolare inferiore

L'arteria alveolare inferiore, ramo anch'esso dell'arteria mascellare interna, discende nella fossa infratemporale dietro al nervo alveolare inferiore. Qui è situata tra mandibola lateralmente e legamento sfenomandibolare medialmente. Prima di entrare all'interno del foro mandibolare stacca l'arteria milojoidea che attraversa il legamento sfenomandibolare per discendere con il nervo milojoideo nel solco omonimo sulla superficie interna del ramo della mandibola. L'arteria milojoidea si ramifica sulla superficie del muscolo, anastomizzandosi con il ramo sottomentale

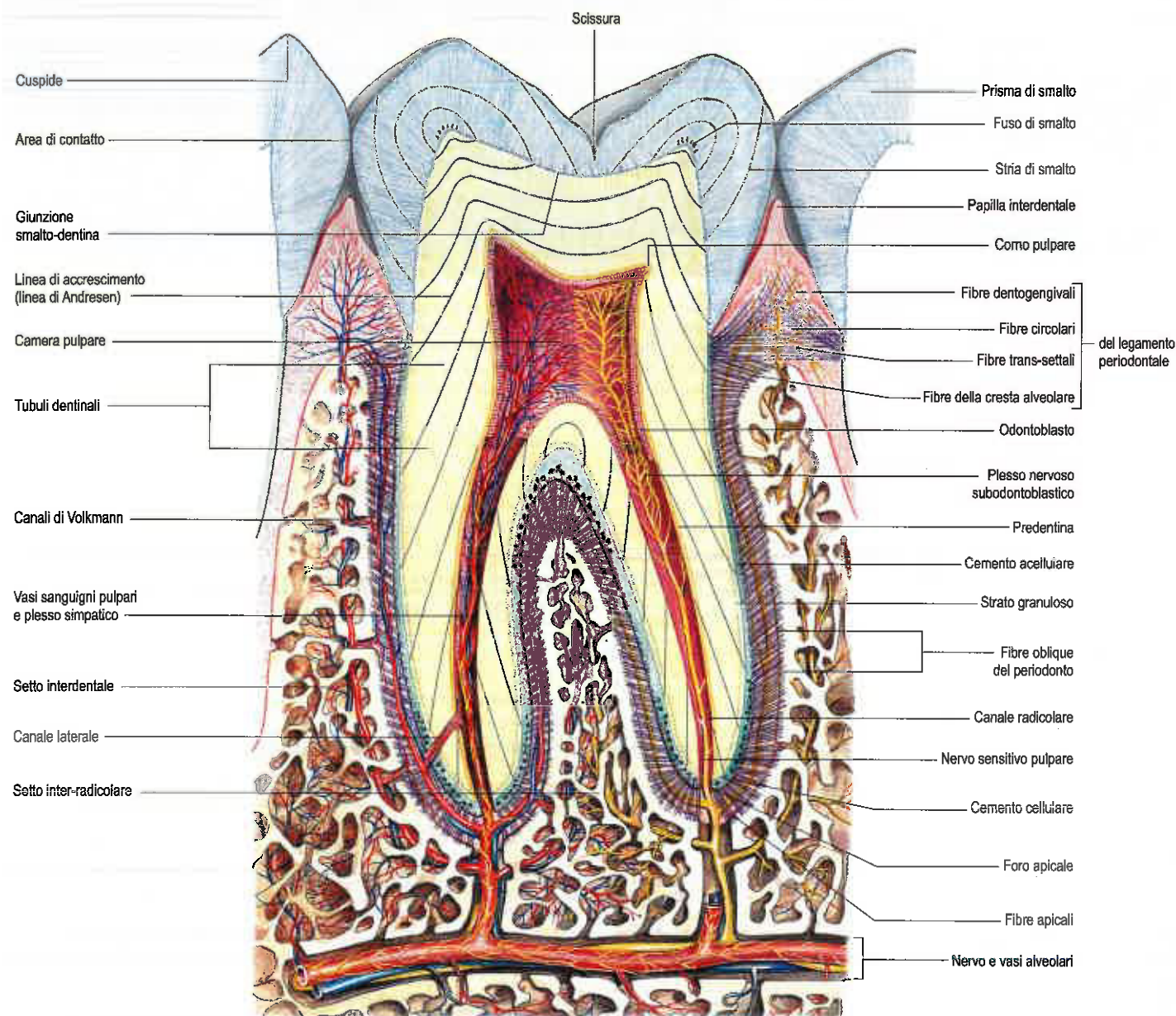


Fig. 23.26 Sezione longitudinale di un dente e dei tessuti circostanti.

dell'arteria faciale. L'arteria alveolare inferiore attraversa poi il canale mandibolare insieme al nervo alveolare inferiore per irrorare i molari e i premolari; si divide poi nei rami incisivo e mentale a livello del primo premolare.

Il ramo incisivo prosegue inferiormente ai denti incisivi (che vascolarizza) verso la linea mediana, dove si anastomizza con il ramo controlaterale. Nel canale, le arterie vascolarizzano la mandibola, gli alveoli dentari e i denti attraverso rami che penetrano in minuti fori posti all'apice di ogni radice e che si distribuiscono alla polpa. L'arteria mentale fuoriesce dal foro mentale per vascolarizzare il mento e anastomizzarsi con le arterie sottomentale e labiale inferiore. In prossimità della sua origine, l'arteria alveolare inferiore cede un ramo linguale che discende insieme al nervo linguale per vascolarizzare la mucosa della lingua. La ramificazione dell'arteria alveolare inferiore è accompagnata da quella dei nervi omonimi.

Vascolarizzazione arteriosa dei legamenti periodontali

I legamenti periodontali che fissano i denti sono vascolarizzati dai rami dentari delle arterie alveolari. Un ramo entra nell'alveolo

all'estremità apicale e cede due o tre piccoli rami che, penetrati attraverso il foro apicale, vascolarizzano la polpa dentaria, e altri rami che si distribuiscono al legamento periodontale. Le arterie interdentali risalgono lungo i setti interdentali, emettono rami che si dirigono ortogonalmente al vaso nel legamento periodontale e terminano anastomizzandosi con i vasi gengivali che vascolarizzano la porzione superiore del legamento. Perciò il legamento periodontale riceve sangue da tre fonti: dalla regione apicale, dalle arterie interdentali ascendenti e dai vasi discendenti provenienti dalla gengiva. Questi vasi si anastomizzano tra loro, il che significa che, in seguito a un trattamento endodontico con rimozione della polpa di un dente, i tessuti che fissano il dente restano vitali.

Drenaggio venoso dei denti

Le vene dell'arcata superiore e dei denti accompagnano le arterie alveolari superiori e si aprono anteriormente nella vena faciale o posteriormente nel plesso venoso pterigoideo. Le vene provenienti dalla mandibola e dai denti raccolgono il sangue in grandi vasi venosi situati nei setti interdentali oppure nei plessi degli apici radicolari e, da qui, in diverse vene alveolari inferiori. Alcune di queste passano attra-



Fig. 23.27 Sezione longitudinale demineralizzata di un dente colorato con una tecnica di impregnazione argentea. Si noti il fascio di nervi all'interno della polpa (*); uno degli assoni fini derivante dal fascio (A) passa tra gli odontoblasti (B) che rivestono la superficie della pre-dentina (C).



Fig. 23.28 Sezione longitudinale decalcificata di un dente che mostra gruppi fibre del legamento periodontale (fibre della cresta alveolare e fibre orizzontali) nella regione della cresta alveolare. Colorazione di van Gieson. (Per gentile concessione di Berkovitz BKB, Holland GR, Moxham BJ 2009 Oral Anatomy, Embryology and Histology, 4th ed. Edinburgh: Mosby.)

verso il foro mentale e si aprono nella vena faciale, altre attraversano il foro mandibolare per aprirsi nel plesso venoso pterigoideo.

Drenaggio linfatico dei denti

I vasi linfatici provenienti dai denti drenano direttamente nei linfonodi sottomandibolari ipsilaterali. La linfa proveniente dagli incisivi mandibolari drena sempre nei linfonodi sottomentali. Talvolta, la linfa proveniente dai molari può passare direttamente nel gruppo dei linfonodi giugolodigastri.

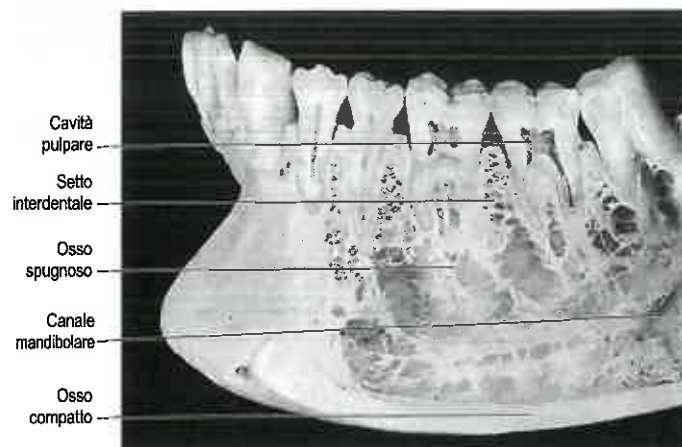


Fig. 23.29 Porzione anteriore del lato sinistro della mandibola, da cui sono state rimosse le ossa superficiali sul lato buccale allo scopo di mostrare le radici di una serie di denti, alcuni dei quali sono stati anche sezionati verticalmente. Si notino la lamina corticale dell'osso compatto che riveste gli alveoli dei denti (la lamina dura delle radiografie; si veda Fig. 23.25) e la piastra appiattita dell'osso che sormonta i setti ossei interdentali. In questo campione il canale mandibolare è ampiamente separato dalle radici dei denti, anche se questa separazione è variabile.

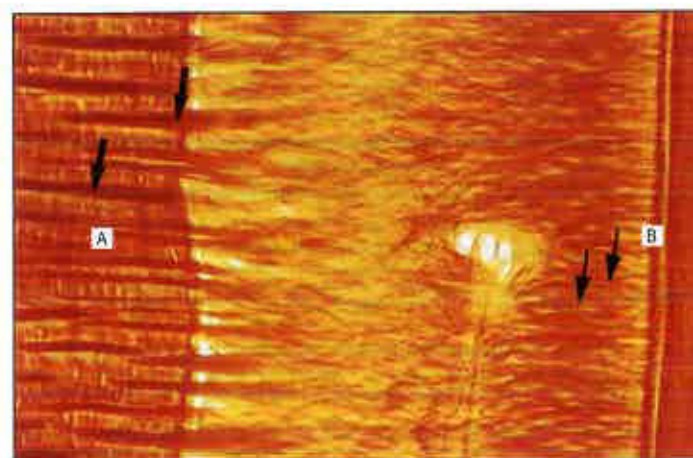


Fig. 23.30 Sezione decalcificata di una radice di un dente che mostra l'ingresso nell'osso alveolare (A) da parte delle fibre di Sharpey provenienti dal legamento periodontale. Si osserva che le fibre di Sharpey nell'osso (frecche spesse) sono più spesse, ma in numero inferiore, rispetto a quelle entranti nel cemento (B) sulla superficie del dente (frecche sottili). Colorazione di van Gieson. (Per gentile concessione di Berkovitz BKB, Holland GR, Moxham BJ 2009 Oral Anatomy, Embryology and Histology, 4th ed. Edinburgh: Mosby.)

INNERVAZIONE DEI DENTI

L'innervazione regionale dei denti e delle gengive è mostrata nella Tabella 23.2. I denti nell'arcata superiore sono innervati dai nervi alveolari superiori, mentre quelli nell'arcata inferiore dai nervi alveolari inferiori (Rodella et al. 2012).

Nervi alveolari superiori

I denti dell'arcata superiore sono innervati dai tre nervi alveolari superiori, che originano dal nervo mascellare nella fossa pterigopalatina, nel solco e nel canale infraorbitario. Il nervo alveolare superiore posteriore si stacca dal nervo mascellare nella fossa pterigopalatina e decorre anteroinferiormente per penetrare nella tuberosità dell'osso mascellare; a questo livello è possibile effettuare un blocco anestetico locale che



Fig. 23.31 Radiografia bitewing dei denti e dell'osso circostante. Si notino le radiopacità differenti di smalto e dentina. In un dente sano, quale il primo molare illustrato in questo caso, la lamina dura è completa e si presenta sotto forma di linea radiopaca. Nel caso del secondo dente molare adiacente, affetto da una carie dentale che ha causato la perdita della maggior parte della corona, si è formato un ascesso (*) in corrispondenza della base del dente e, in conseguenza di ciò, la lamina dura ha perso la sua continuità. (Per gentile concessione di Nadine Bianco.)

Tabella 23.2 Innervazione dei denti e delle gengive

Osso mascellare	Nervo nasopalatino			Nervo palatino maggiore					Gengive palatali	
	Nervo alveolare superiore anteriore			Nervo alveolare superiore mediano		Nervo alveolare superiore posteriore			Denti	
	Nervo infraorbitario			Nervo alveolare superiore posteriore e nervo buccinatore					Gengive buccali	
	1	2	3	4	5	6	7	8	Posizione del dente	
Mandibola	Nervo mentale			Nervo buccale e rami perforanti del nervo alveolare inferiore					Gengive buccali	
	Nervo incisivo			Nervo alveolare inferiore					Denti	
	Nervo linguale e rami perforanti del nervo alveolare inferiore								Gengive linguali	

(Da Berkovitz BKB, Holland GP, Moxham BJ 2009 *Oral Anatomy, Embryology and Histology*, 4th ed. Edinburgh: Mosby, con autorizzazione.)

determina anestesia dei denti molare e premolare ipsilaterale; infine, discende profondamente alla mucosa del seno mascellare. Dopo aver innervato la mucosa del seno, il nervo si divide in piccoli rami che raggiungono la porzione molare del plesso alveolare superiore, fornendo rami ai denti molari. Fornisce inoltre un ramo alla gengiva superiore e alla parete contigua della guancia.

Il nervo alveolare superiore medio origina dal nervo infraorbitario nel punto in cui esso decorre nel canale infraorbitario e si porta verso il basso e in avanti nella parete laterale del seno mascellare. Termina in piccoli rami che raggiungono il plesso dentario superiore, fornendo piccole diramazioni ai premolari superiori. Questo nervo è molto variabile e può essere doppio, triplo o assente.

Il nervo alveolare superiore anteriore si stacca dalla faccia laterale del nervo infraorbitario a metà del canale infraorbitario e decorre nel canale sinuoso situato nella parete anteriore del seno mascellare. Inizialmente piega sotto il foro infraorbitario, poi passa medialmente in direzione del naso e, infine, piega verso il basso dividendosi nei rami che si distribuiscono a incisivi e canino. Contribuisce alla formazione del plesso dentario superiore e stacca un ramo nasale che, attraversato un piccolo canale nella parete laterale del meato inferiore, innerva la mucosa della superficie anteriore della parete laterale della cavità nasale, all'altezza dell'apertura del seno mascellare, e il pavimento della cavità nasale stessa. Si anastomizza con i rami nasali del ganglio pterigo-palatino e, infine, emerge in prossimità della spina nasale anteriore per innervare la parte vicina del setto nasale.

Nervo alveolare inferiore

Il decorso del nervo alveolare inferiore nella fossa infratemporale è descritto a pagina 540. Appena prima di entrare nel canale mandibolare, il nervo alveolare inferiore stacca un piccolo ramo, il nervo milojoideo, che penetra tra i fascetti del legamento sfenomandibolare e si appoggia sul solco localizzato a livello della superficie mediale della mandibola, seguendo un tragitto approssimativamente parallelo a quello del nervo alveolare inferiore nel canale mandibolare. Incrocia inferiormente la linea milojodea per passare sulla faccia superficiale del muscolo omonimo, tra questo e il ventre anteriore del muscolo digastrico, cedendo rami per entrambi. Inoltre stacca alcune fibre che innervano la cute sopra la punta del mento.

Il nervo alveolare inferiore decorre nel canale mandibolare verso il basso e in avanti, in genere inferiormente agli apici dei denti, fino al primo e al secondo premolare, dove si divide nei rami terminali incisivo e mentale. Il ramo incisivo prosegue anteriormente in un canale osseo o forma un plesso incisivo, da cui originano rami per il primo premolare, il canino, l'incisivo laterale e per le gengive labiali adiacenti. Gli incisivi centrali inferiori ricevono un'innervazione bilaterale, con fibre che attraversano la linea mediana nello spessore del periostio, per poi entrare nell'osso attraverso i numerosi canali della lamina corticale labiale.

Il nervo mentale passa superiormente, indietro e all'esterno per emergere dalla mandibola attraverso il foro mentale sotto gli apici dei denti premolari. Si divide immediatamente in tre rami: due passano sopra e in avanti per formare un plesso incisivo, in posizione labiale rispetto ai denti, che innerva la gengiva (e probabilmente il periostio). Da questo plesso e dai rami dentali emergono alcune fibre che piegano in basso e poi in direzione linguale per emergere sulla superficie linguale della mandibola e sulla faccia posteriore della sinfisi o di fronte ai denti premolari, contraendo probabilmente anastomosi con i nervi linguale e milojoideo. Il terzo ramo del nervo mentale passa tra le fibre intrecciate dei muscoli depressore dell'angolo della bocca e platysma per innervare la cute del labbro inferiore e del mento. Rami del nervo mentale si anastomizzano anche con i ramuscoli terminali del ramo mandibolare del nervo faciale.

Variazioni nell'organizzazione dei fasci del nervo alveolare inferiore sono clinicamente importanti nel corso di estrazione di denti molari inclusi. Il nervo può apparire sotto forma di un singolo fascio situato inferiormente alle radici dei denti di solo alcuni millimetri o trovarsi molto più in basso e raggiungere quasi il margine inferiore della mandibola, staccando in questo caso un numero variabile di grossi rami che si dirigono anterosuperiormente verso le radici, prima di dividersi e innervare i denti e i setti interdentali. Solo raramente è plessiforme. Il nervo può trovarsi sul versante linguale o buccale della mandibola (più raramente sul versante buccale). Anche quando il terzo molare si trova in posizione normale, il nervo può circondare la sua radice così intimamente che scava la sua radice. Solo raramente questa disposizione si realizza per il secondo molare.

Sensazione di dolore ai denti

I denti sono innervati da nocicettori che trasmettono sensazioni di dolore molto intenso. Il meccanismo alla base della sensibilità è di notevole importanza clinica ed è oggetto di dibattito. Attualmente, la visione più ampiamente condivisa è che i movimenti di fluido all'interno dei tubuli dentinali possano stimolare le terminazioni nervose alla periferia della polpa dentaria (ipotesi idrodinamica).

GHIANDOLE SALIVARI

Le ghiandole salivari sono ghiandole tubuloacinose composte, esocrine, i cui dotti si aprono nella cavità orale. Secernono la saliva, un fluido che lubrifica il cibo favorendo così la deglutizione, inumidisce la mucosa buccale, condizione essenziale per parlare, fornisce un solvente acquoso necessario per la percezione del gusto, e un mezzo di tenuta indispensabile per l'atto di succhiare. Le ghiandole salivari secernono anche enzimi digestivi, come l'amilasi salivare, e agenti antimicrobici, come le immunoglobuline A (IgA), il lisozima e la lattoferrina. Nella xerostomia, condizione in cui vi è una ridotta produzione di saliva, si verificano infiammazione periodontale e carie dentarie. La posizione delle ghiandole salivari maggiori e dei dotti è illustrata nella Figura 23.32.

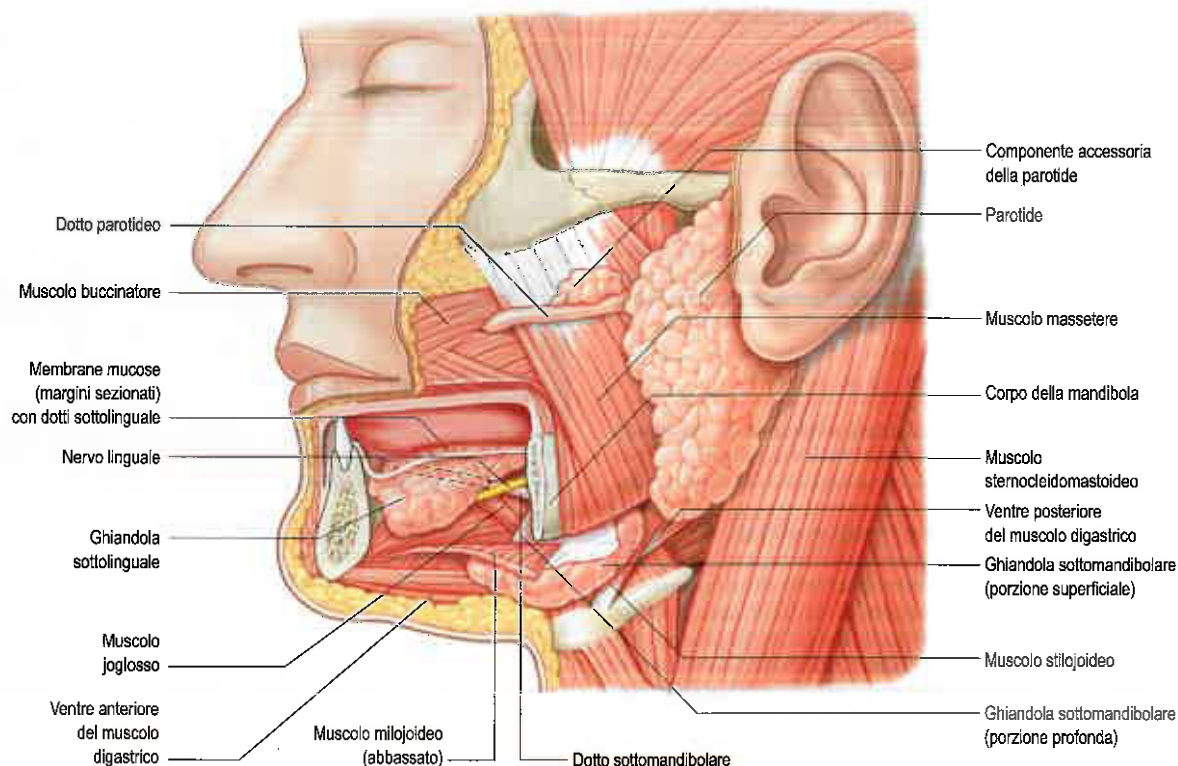


Fig. 23.32 Ghiandole salivari del lato sinistro. Al fine di esporre una porzione della parte in profondità della ghiandola, è stata asportata la regione craniale della parte superficiale della ghiandola sottomandibolare ed è stato tagliato e abbassato il muscolo miloioideo.

Le ghiandole salivari maggiori sono parotide, sottomandibolare e sottolinguale. Esistono inoltre molte ghiandole salivari minori disperse nella cavità orale.

Ogni giorno viene prodotto circa mezzo litro di saliva. Il tasso di produzione salivare è in genere di 0,3 mL/min in assenza di stimolazione alla secrezione e sale a 1,5-2 mL/min sotto stimolo. Il tasso di secrezione è trascurabile nel sonno. In assenza di stimolazione, la parotide contribuisce per il 20%, la sottomandibolare per il 65%, la sottolinguale e le salivari minori per il 15% del volume quotidiano di saliva. Sotto stimolo il tasso di secrezione della parotide sale al 50%.

PAROTIDE

La parotide è la ghiandola salivare più grande ed è a secrezione quasi esclusivamente sierosa. Il dotto parotideo decorre sui muscoli massetere e buccinatore della guancia e si apre nella bocca a livello del secondo molare superiore permanente. La parotide è descritta in dettaglio a pagina 491.

GHIANDOLA SALIVARE SOTTOMANDIBOLARE

La ghiandola sottomandibolare ha una forma irregolare ed è di dimensioni pari a quelle di una noce. È composta da una parte più grande, superficiale, e da una più piccola, profonda, in continuità l'una con l'altra a livello del margine posteriore del muscolo miloioideo. È una ghiandola a secrezione mista, sierosa e mucosa, principalmente sierosa.

Porzione superficiale della ghiandola sottomandibolare

La porzione superficiale della ghiandola è situata nel triangolo digastrico, raggiunge anteriormente il ventre anteriore del muscolo digastrico e posteriormente il legamento stilomandibolare, che la separa dalla parotide. Superiormente si estende medialmente al corpo della mandibola. Inferiormente in genere copre il tendine intermedio del muscolo digastrico e l'inserzione del muscolo stiloioideo. Questa porzione presenta tre facce: inferiore, laterale e mediale ed è in parte compresa tra due

foglietti della fascia cervicale profonda (secondo la denominazione anglosassone; N.d.C.) che si estendono dal grande corno dell'osso ioide. Lo strato superficiale si inserisce sul margine inferiore della mandibola, ricoprendo la faccia inferiore della ghiandola, mentre quello profondo si inserisce sulla linea miloioidea della faccia interna della mandibola e ricopre la faccia mediale della ghiandola. La faccia inferiore è ricoperta anche da cute e platysma, ed è incrociata dalla vena facciale e dal ramo cervicale del nervo faciale.

I linfonodi sottomandibolari sono in rapporto stretto con la ghiandola e alcuni possono rimanervi inglobati. La faccia laterale è in rapporto con la fossa sottomandibolare, situata sulla faccia interna del corpo della mandibola, e con l'inserzione mandibolare del muscolo pterigoideo mediale (interno).

L'arteria facciale decorre in un solco situato nella parte posterosuperiore della ghiandola. Inizialmente si trova in posizione profonda, poi emerge tra la superficie laterale della ghiandola e l'inserzione mandibolare del muscolo pterigoideo mediale, infine raggiunge il margine inferiore della mandibola.

La faccia mediale è in rapporto anteriormente con il muscolo miloioideo, da cui è separato dal nervo miloioideo, dai vasi e dai rami sottomentali. Posteriormente è in rapporto con il muscolo stiloglossa, con il legamento stiloioideo e con il nervo glossofaringeo, che lo separa, dalla faringe. Nella porzione intermedia, la superficie mediale è in rapporto con il muscolo joglossa, da cui è separata dal muscolo stiloglossa, dal nervo linguale, dal ganglio sottomandibolare, dal nervo ipoglossa e dalla vena linguale profonda (in direzione dall'alto verso il basso). Inferiormente la superficie mediale è in rapporto con il muscolo stiloioideo e con il ventre posteriore del muscolo digastrico.

Porzione profonda della ghiandola sottomandibolare

La porzione profonda della ghiandola si estende in avanti fino all'estremità posteriore della ghiandola sottolinguale. Si trova nello spazio compreso tra il muscolo miloioideo inferolateralmente e i muscoli joglossa e stiloglossa medialmente, in tale spazio decorrono in alto il nervo linguale, e in basso il nervo ipoglossa e la vena linguale profonda (si vedano Figg. 23.10 e 23.32).

Vascolarizzazione e drenaggio linfatico

Le arterie che vascolarizzano la ghiandola sottomandibolare sono rami delle arterie faciale e linguale. I vasi linfatici si portano ai linfonodi sottomandibolari e da qui ai linfonodi cervicali profondi (in particolare i linfonodi giugulo-omoioidei).

Innervazione

L'innervazione eccitosecretrice parasimpatica proviene dal ganglio sottomandibolare, situato sulla parte superiore della faccia laterale del muscolo iugoloso. L'innervazione vasomotrice simpatica deriva dal ganglio cervicale superiore.

Ganglio sottomandibolare

Questo piccolo corpo fusiforme è un ganglio parasimpatico periferico. Si trova sulla porzione superiore del muscolo iugoloso, superiormente alla porzione profonda della ghiandola sottomandibolare e inferiormente al nervo linguale, a cui è collegato mediante svariati ramuscoli. Il ramuscolo posteriore rappresenta la radice motoria parasimpatica. Convoglia le fibre pregangliari provenienti dal nucleo salivatorio superiore, che decorrono nel nervo faciale, nella corda del timpano, nel nervo linguale e, infine, giungono al ganglio, dove contraggono sinapsi. Cinque o sei rami secretomotori postgangliari provenienti dal ganglio innervano la ghiandola sottomandibolare e il relativo dotto, e le ghiandole sottolinguali e linguali anteriori, decorrendo attraverso i ramuscoli anteriori che collegano la ghiandola sottomandibolare al nervo linguale o lungo i vasi sanguigni adiacenti diretti verso i loro bersagli. I corpi cellulari di neuroni e piccoli gangli sono stati descritti nello stroma del tessuto connettivo interlobulare dei gangli sottomandibolari umani, vicino alle cellule parenchimali salivari e ai vasi sanguigni (Tosios et al. 2010). La radice simpatica deriva dal plesso dell'arteria faciale ed è costituita da fibre postgangliari provenienti dal ganglio cervicale superiore che attraversano il ganglio sottomandibolare senza contrarre sinapsi. Queste fibre hanno azione vasomotrice sui vasi delle ghiandole sottomandibolare e sottolinguale. Le fibre sensitive derivate dal nervo linguale possono passare anche attraverso il ganglio.

Dotto sottomandibolare

Il dotto sottomandibolare è lungo circa 5 cm e presenta una parete più sottile rispetto a quella del dotto parotideo. Origina dalla confluenza di numerosi dotti nella parte superiore della ghiandola ed emerge dalla superficie mediale della porzione superficiale, dietro il margine posteriore del muscolo miloioideo. Attraversa inizialmente la parte profonda della ghiandola, poi le decorre accanto, si porta prima in alto e leggermente indietro per circa 5 mm e, a livello del margine posteriore del muscolo miloioideo, piega bruscamente in avanti (ginocchio del dotto). Decorre tra i muscoli miloioideo e iugoloso, passa poi tra ghiandola sottolinguale e muscolo genioglosso e si apre infine sul pavimento della bocca all'apice della papilla sottolinguale, posta lateralmente al frenulo della lingua (si vedano Figg. 23.4 e 23.10). Sul muscolo iugoloso si trova tra i nervi linguale (laterale) e ipoglosso (mediale) ma, in corrispondenza del margine anteriore del muscolo, viene incrociato lateralmente dal nervo linguale, i cui rami terminali risalgono lungo il suo versante mediale. Quando il dotto attraversa la parte profonda della ghiandola, riceve la confluenza di piccoli tributari che drenano questa parte della ghiandola. È stato in precedenza suggerito che il ginocchio del dotto predisponga alla stasi salivare, favorendo la formazione di calcoli salivari (sialoliti), ma tale ipotesi è per certi aspetti controversa e ancora non dimostrata.

Anche il sistema duttale della ghiandola sottomandibolare può essere visualizzato con uno scialogramma (Fig. 23.33).

GHIANDOLA SALIVARE SOTTOLINGUALE

La ghiandola sottolinguale è la più piccola delle tre ghiandole salivari maggiori; è stretta e appiattita, a forma di mandorla e pesa circa 4 g. La ghiandola sottolinguale si trova adagiata sul muscolo miloioideo, ricoperta dalla mucosa del pavimento della bocca, che appare sollevata a costituire la piega sottolinguale (si veda Fig. 23.4). La ghiandola sottolinguale è in rapporto anteriormente con la controlaterale e posterior-

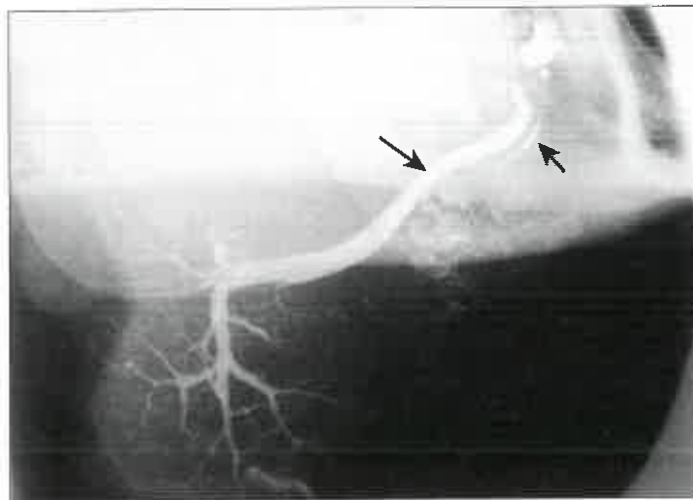


Fig. 23.33 Scialogramma che mostra un dotto sottomandibolare normale (freccia lunga). Eccezionalmente è visibile anche un dotto sottolinguale (freccia corta). (Per gentile concessione del Dr. N. Drage.)

mente con la parte profonda della ghiandola sottomandibolare. Lateralmente è accolta nella fossa sottolinguale, situata nella faccia posteriore del corpo della mandibola, mentre medialmente è in rapporto con il muscolo genioglosso, dal quale in parte è separata dal nervo linguale e dal dotto sottomandibolare.

Le ghiandole sottolinguali sono ghiandole a secrezione mista, prevalentemente mucosa.

Vascolarizzazione, innervazione e drenaggio linfatico

La vascolarizzazione arteriosa è assicurata dal ramo sottolinguale dell'arteria linguale e dal ramo sottomentale dell'arteria faciale. L'innervazione giunge dal ganglio sottomandibolare attraverso il nervo linguale. Il drenaggio linfatico è diretto ai linfonodi sottomentali.

Dotti sottolinguali

La ghiandola sottolinguale presenta 8-20 dotti escretori (si veda Fig. 23.10). I dotti sottolinguali più piccoli si aprono separatamente a livello della piega sottolinguale (alcuni si aprono talvolta nel dotto sottomandibolare). Alcuni dotti, che drenano la parte anteriore della ghiandola, convergono a formare un dotto sottolinguale maggiore (di Bartolini), che si apre insieme o accanto all'orifizio del dotto sottomandibolare. Questo dotto può essere visualizzato mediante uno scialogramma sottomandibolare (si veda Fig. 23.33).

Ranula

In caso di ostruzione di un dotto, che drena una qualsiasi ghiandola salivare, la ghiandola stessa potrà sviluppare una cisti a causa dell'accumulo delle secrezioni. Questa patologia si osserva più spesso nelle ghiandole salivari minori della rima labiale e della cavità orale, dove prende il nome di mucocoele. Traumi, come il persistente mordersi le labbra, determinano la formazione di cicatrici sulla mucosa orale e l'ostruzione del dotto escretore della ghiandola. In caso di ostruzione dei dotti della ghiandola sottolinguale, la cisti da ritenzione che ne consegue prende il nome di ranula ("ranula" è il termine latino per indicare una piccola rana ed è utilizzato in questo contesto in quanto la tumefazione cistica densa ricorda la gola di una rana che gracida).

La ranula si presenta come una tumefazione di colore bluastrò, posta anteriormente nel pavimento della bocca da un solo lato della linea mediana, che spesso disloca la lingua (Fig. 23.34). Talvolta la cisti da ritenzione può erniare attraverso una lacerazione del rafe miloioideo e la ranula può sporgere sia inferiormente, come un rigonfiamento sottomentale, sia come una tumefazione combinata sottomentale e del pavimento buccale; in tal caso si parla di una ranula "profonda" (Harrison et al. 2013). Il trattamento della ranula prevede l'escissione della ghiandola sottolinguale coinvolta.



Fig. 23.34 Ranula (freccia) di origine traumatica che ha danneggiato il pavimento della bocca e la ghiandola sottolinguale, localizzata nel pavimento della bocca. (Per gentile concessione di Berkovitz BKB, Holland GR, Moxham BJ 2009 Oral Anatomy, Histology and Embryology. 4th ed. Edinburgh: Mosby. Per gentile concessione del Dr. JD Harrison.)

GHIANDOLE SALIVARI MINORI

Le ghiandole salivari minori della bocca comprendono le ghiandole labiali, buccali, palatoglosse, palatine e linguali. Le ghiandole labiali e buccali sono sia mucose sia sierose. Le ghiandole palatoglosse, localizzate intorno all'istmo delle fauci, sono mucose. Le ghiandole palatine si trovano a livello del palato duro e molle, e sono ghiandole mucose. Le ghiandole linguali anteriore e posteriore sono principalmente mucose. Le ghiandole anteriori sono situate sulla superficie ventrale della lingua, frammiste ai fasci muscolari, e si aprono accanto al frenulo linguale tramite quattro o cinque dotti; le ghiandole posteriori sono localizzate nella radice della lingua. Le ghiandole linguali profonde posteriori sono invece principalmente sierose. Le ghiandole sierose di von Ebner si trovano alla base delle papille circumvallate e sono particolari, perché la loro secrezione acquosa contribuisce da un lato alla percezione gustativa, sciogliendo le particelle alimentari, dall'altro alla detersione dei calici gustativi.

STRUTTURA MICROSCOPICA

Le ghiandole salivari sono organizzate in lobi e lobuli separati tra loro da tessuto connettivo denso, proveniente dalla capsula di rivestimento, che permette il passaggio di dotti escretori, vasi sanguigni, vasi linfatici, fibre nervose e piccoli gangli. Ciascun lobulo presenta un singolo dotto, i cui rami terminano con porzioni secernenti di forma tubulare o acinosa (unità secernenti) (Fig. 23.35). Il secreto viene modificato mentre scorre nei dotti intercalari, striati ed escretori, che convergono infine in uno o più dotti che rilasciano la saliva nella cavità orale. Il parenchima ghiandolare contiene una quota variabile di tessuto adiposo intralobulare. Gli adipociti sono particolarmente numerosi nella parotide.

Gli acini della parotide umana sono esclusivamente sierosi (Fig. 23.36A); in genere non sono rilevabili porzioni mucose. Nella ghiandola sottomandibolare, le unità secretorie sono prevalentemente acini sierosi con alcuni tubuli e acini mucosi (Fig. 23.36B). Spesso i tubuli mucosi sono associati a gruppi di cellule sierose in corrispondenza delle estremità cieche e si presentano come semilune sierose nelle preparazioni istologiche di routine. Tuttavia, tale disposizione sembra essere un artefatto di fissazione, perché il tessuto, preparato con metodi di congelamento rapido, è privo di semilune sierose e le cellule sierose secernenti si alternano con le cellule mucose intorno a un lume comune (Yamashina et al. 1999). Nella ghiandola sottolinguale predominano i tubuli e gli acini mucosi (Fig. 23.36C), ma cellule sierose possono essere presenti come acini o semilune sierose.

Le cellule sierose hanno una forma approssimativamente piramidale. I loro nuclei hanno forma e posizione variabili, ma sono sferici e situati in una posizione meno basale di quella delle cellule mucose. A livello apicale, il citoplasma è riempito da granuli di secrezione (zimogeni) con alta attività amilasica. Inoltre, le cellule sierose secernono calcicreina, lattoferrina e lisozima, un enzima antibatterico sintetizzato soprattutto nelle semilune sierose delle ghiandole sottolinguali e sottomandibolare. Nella parotide e nella ghiandola sottomandibolare umana i granuli di zimogeno presentano anche una reazione colorimetrica positiva all'acido periodico-Schiff, che indica la presenza di polisaccaridi, caratteristica che induce alcuni autori a definire queste cellule siero-mucose. Le cellule mucose sono di forma cilindrica e hanno nuclei appiattiti in posizione basale. Il loro citoplasma apicale è stipato di vescicole grandi, colorate debolmente e trasparenti al microscopio elettronico. L'aspetto istologico delle cellule sierose e mucose varia in base allo stadio nel ciclo secretorio.

Dotti

A partire dalle porzioni secernenti, si susseguono i dotti intercalari e striati (intralobulari) e i dotti escretori. L'epitelio di rivestimento dei dotti intercalari è pavimentoso nella posizione più vicina all'estremità secretoria, diventando poi cubico. In primo luogo, i dotti intercalari hanno la funzione di drenare la saliva ai dotti striati, ma provvedono anche a modificarne il contenuto elettrolitico e a secernere IgA. I dotti striati sono rivestiti da un epitelio cilindrico e prendono questo nome perché le cellule che lo compongono presentano striature basali caratteristiche. Queste striature corrispondono a invaginazioni della membrana plasmatica basale, tra cui si trovano colonne di mitocondri allineati verticalmente. I nuclei, di conseguenza, passano da una tipica posizione basale a una localizzazione centrale o addirittura apicale (si veda Fig. 23.35). Le invaginazioni basali del plasmalemma e il rilevante numero di mitocondri sono caratteristiche tipiche di cellule epiteliali implicate nel trasporto attivo di elettroliti. In questo caso, le cellule riversano ioni potassio e bicarbonato nella saliva e riassorbono ioni sodio e cloruro, in modo da rendere la saliva ipotonica. I dotti striati, oltre a modificare la composizione elettrolitica, secernono IgA, lisozima e calcicreina. Le IgA sono prodotte da plasmacellule subepiteliali, trasportate per transcitosi attraverso il plasmalemma e secrete nella saliva, solo dopo aver subito il processo di dimerizzazione nelle cellule epiteliali (Garrett et al. 1998). Questa funzione è svolta anche da cellule sierose acinose e da altri epitelii secernenti, quali la mammella durante l'allattamento. Il sistema duttale intralobulare della ghiandola sottolinguale è meno sviluppato di quello delle ghiandole parotide e sottomandibolare.

I dotti collettori che, dal punto di vista metabolico, non alterano la composizione della saliva, decorrono nei setti di tessuto connettivo interlobulare delle ghiandole. Convergono nel dotto principale, che si apre sulla superficie mucosa dell'orificio buccale. L'epitelio di rivestimento dei dotti collettori è variabile: può essere cilindrico pseudostratificato, cubico stratificato o cilindrico nei dotti più grandi, e possiede una membrana basale distinta. Diventa epitelio pavimentoso stratificato in prossimità dell'orificio buccale.

Cellule mioepiteliali

Le cellule mioepiteliali (si veda Fig. 23.35) sono cellule contrattili associate alle porzioni terminali secernenti e alla gran parte del sistema duttale (Ogawa 2003).

Si trovano tra la lamina basale e le cellule epiteliali ed emettono numerosi processi citoplasmatici che avvolgono gli acini sierosi; per questo motivo sono anche dette cellule a canestro. Le cellule mioepiteliali dei dotti hanno forma più fusiforme e sono disposte secondo la lunghezza del dotto. Il citoplasma è ricco di microfilamenti di actina che regolano la contrazione.

Sebbene sia sotto il controllo del sistema nervoso autonomo, il ruolo funzionale preciso delle cellule mioepiteliali nella secrezione salivare necessita di essere chiarito (Garrett 1998). Studi funzionali indicano chiaramente che l'attività mioepiteliale può accelerare il deflusso iniziale di saliva, ridurre il volume lumenale, contribuire alla pressione secretoria, sostenere il parenchima sottostante, ridurre la retropermeazione di liquidi e aiutare il flusso salivare a superare gli aumenti nelle resistenze periferiche (anche se, qualora questa fosse eccessiva, potrebbe portare a sialectasia dei dotti striati, aumentando così la permeabilità complessiva).

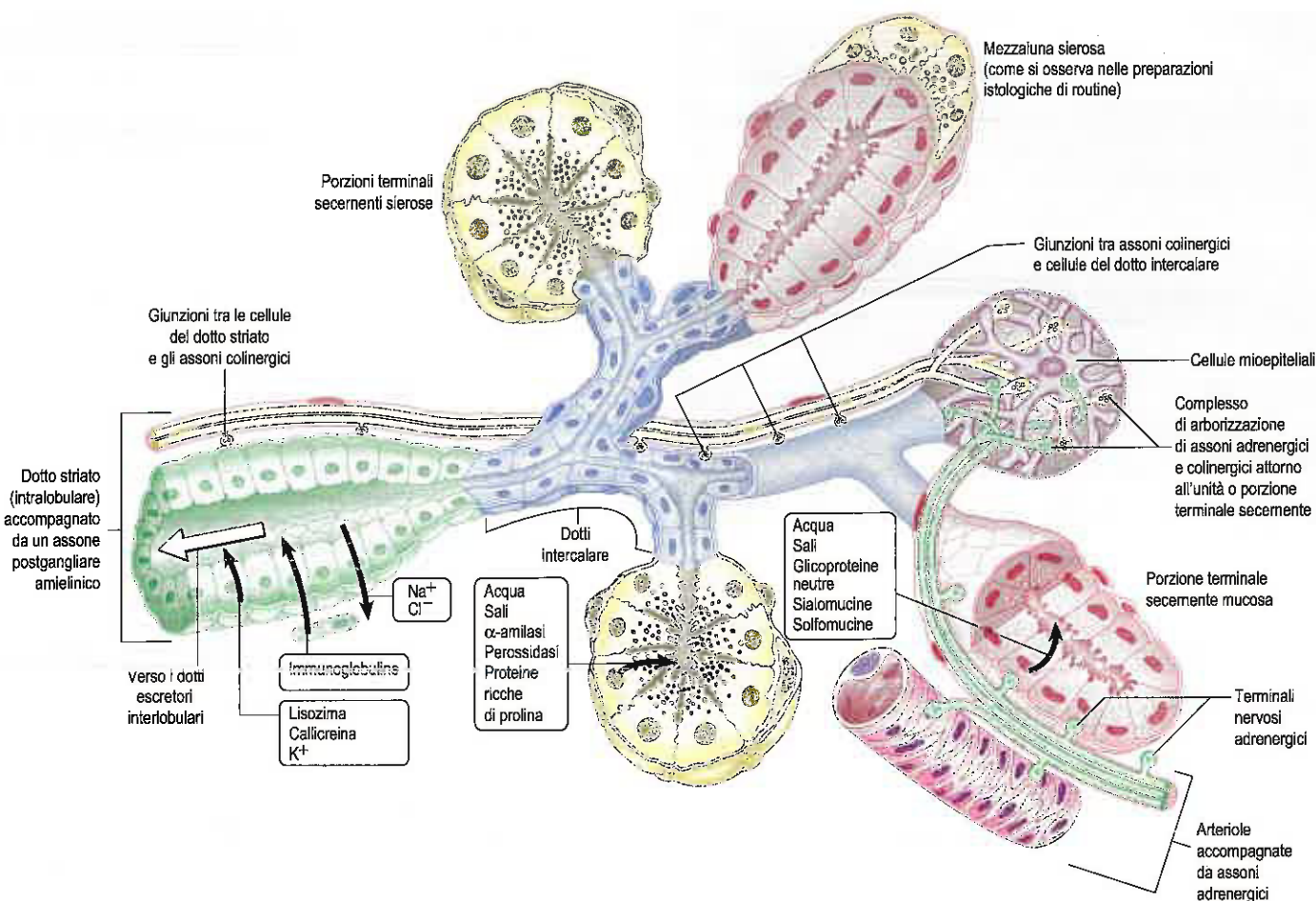


Fig. 23.35 Architettura di una ghiandola salivare generica. Le frecce nere piene indicano la direzione di trasporto dei componenti salivari. La freccia bianca vuota indica la direzione del flusso salivare. Sono mostrate l'innervazione dei dotti, le unità secernenti e le arteriole.

Cellule basali

Nei dotti striati e collettori è presente una popolazione di cellule basali (Riva et al. 1992). Sono distribuite diffusamente nei dotti striati e più densamente nei dotti collettori, nei quali formano uno strato continuo a mano a mano che i dotti procedono verso l'ilo. Un'esigua popolazione di cellule basali si trova sulla superficie abluminale delle cellule duttali, laddove sono associate ai dotti striati e collettori. È possibile distinguere queste cellule dalle altre cellule parenchimali attraverso una combinazione di loro parametri: morfologia, coespressione della citocheratina 14 e del fattore antiapoptotico cl-2, e indice proliferativo circa del 3% (che è il più alto di qualsiasi cellula nella regione). Si ritiene che le cellule basali svolgano un ruolo come cellule staminali potenziali durante il rinnovo e/o la rigenerazione cellulare nelle ghiandole salivari e durante la metaplasia, momento in cui possono comparire oncociti e cellule sebacee. Tuttavia, si osserva una certa attività di divisione cellulare in tutti i tipi cellulari parenchimali, incluse le cellule mioepiteliali, e si ritiene che tutte queste cellule possano svolgere una funzione nella rigenerazione delle ghiandole salivari.

Linfonodi

I linfonodi si trovano nella parotide, sia sulla sua superficie sia al suo interno, ma non all'interno delle altre ghiandole salivari.

CONTROLLO DELL'ATTIVITÀ DELLE GHIANDOLE SALIVARI

Le rapide e le notevoli variazioni di composizione, quantità e ritmo di secrezione salivare in risposta a vari stimoli suggeriscono la presenza di un elaborato meccanismo di controllo. La secrezione può essere conti-

nua, a livello di base, e può verificarsi spontaneamente, in risposta, ad esempio, alla disidratazione delle mucose orale e faringea. Un rapido incremento può sovrapporsi al livello basale, ad esempio nel corso della masticazione o sotto lo stimolo del sistema nervoso autonomo. Il controllo selettivo dell'attività di molti tipi cellulari (cellule secernenti sierose, sieromucose e mucose, cellule mioepiteliali, cellule epiteliali di tutti gli elementi duttali e del muscolo liscio dei vasi ematici) influenza quantità e composizione della saliva. Non esiste un'evidenza chiara che gli ormoni circolanti provochino direttamente la secrezione di saliva a livelli fisiologici, ma questi potrebbero alterare la risposta delle cellule ghiandolari agli stimoli nervosi.

Il controllo della salivazione dipende da impulsi nervosi riflessi. Gli stimoli afferenti dell'arco riflesso giungono ai nuclei salivatori del tronco encefalico, soprattutto a opera dei recettori gustativi e dei meccanocettori della bocca. Altri impulsi sensitivi, quali ad esempio l'olfatto, sono coinvolti nella secrezione salivare. Gli stimoli afferenti sono integrati a livello centrale dai nuclei salivatori, a loro volta influenzati dai centri superiori. Questi ultimi possono fornire influenze facilitatorie o inibitorie, che probabilmente spiegano la ragione per cui la bocca "si secca" in situazioni stressanti. Le risposte efferenti provenienti dai nuclei e destinate alla ghiandola passano attraverso le vie parasimpatiche e simpatetiche. Non sono state ancora chiarite né le connessioni dei neuroni pregangliari parasimpatici nei nuclei salivatori, né la localizzazione centrale dei neuroni simpatici pregangliari o le vie di output. Sembrerebbero mancare meccanismi inibitori periferici a livello delle ghiandole (Garrett et al. 1999).

L'innervazione tipica è illustrata nella Figura 23.35, ma vi sono differenze a seconda delle ghiandole e dell'età dell'individuo. In questa sede sono illustrati e descritti solo gli aspetti più costanti. Le fibre colinergiche seguono il decorso dei dotti e si ramificano sulle porzioni terminali secernenti, mentre quelle adrenergiche penetrano nelle ghiandole seguendo le arterie (plesso arterioso), ramificandosi con esse. Le

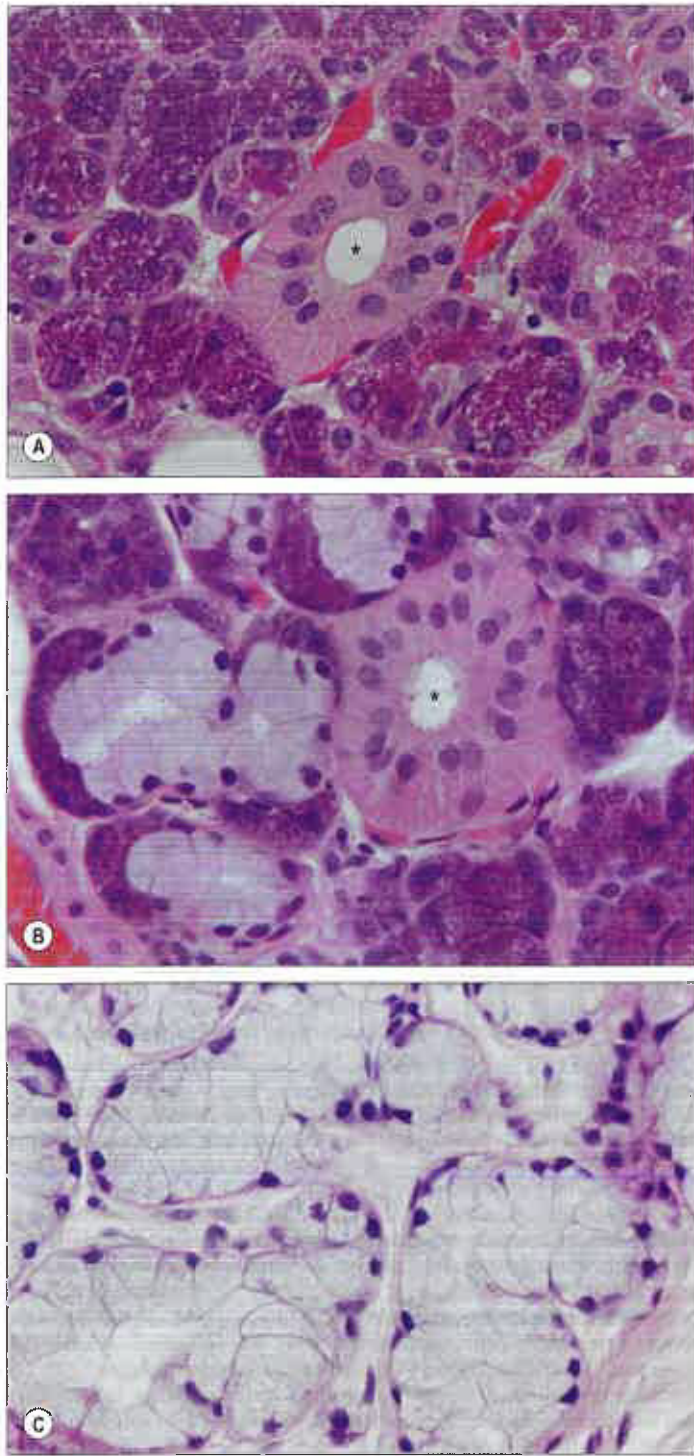


Fig. 23.36 Struttura microscopica delle ghiandole salivari. **A.** Parotide. **B.** Unità secretorie miste della ghiandola sottomandibolare. **C.** Acini mucosi della ghiandola sottomandibolare. Gli asterischi indicano il lume di un dotto striato. (Per gentile concessione di Peter Helliwell e del Dr. Joseph Mathew, Department of Histopathology, Royal Cornwall Hospitals Trust, UK.)

principali fibre eccitosecretici sono perlopiù assoni non mielinizzati, mentre i pochi assoni mielinizzati rilevati sono probabilmente sia fibre efferenti pregangliari sia fibre afferenti viscerali. All'interno del parenchima ghiandolare, le fibre nervose si intrecciano, cosicché assoni colinergici e adrenergici vengono spesso a trovarsi in invaginazioni continue della stessa cellula di Schwann. La secrezione e la vasocostrizione sono mediate da assoni simpatici diversi. Un unico assone parasimpatico, mediante terminazioni seriali, può indurre vasodilatazione, secrezione e contrazione mioepiteliale.

Le porzioni terminali secernenti sono le strutture con maggiore innervazione; talvolta una singola cellula presenta doppia innervazione, colinergica e adrenergica. La secrezione di acqua ed elettroliti, che determina il volume di saliva secreto, è il risultato di un complesso sistema controllato da impulsi parasimpatici. La secrezione proteica delle cellule sierose è invece un processo continuo e costitutivo. L'esocitosi delle proteine, presintetizzate e accumulate nei granuli di zimogeno, che rappresenta la principale fonte di secrezione proteica nella saliva, dipende dai livelli relativi di attività delle fibre simpatiche e parasimpatiche.

Gli elementi duttali delle ghiandole salivari modificano in modo considerevole la composizione della saliva. A differenza delle porzioni terminali secernenti, presentano una minore innervazione, sufficiente però a controllarne l'attività. Anche l'aldosterone, secreto dalla corticale del surrene, agisce sulle cellule duttali striate, promuovendo il riassorbimento di sodio e il rilascio di potassio, come avviene nei tubuli renali. La contrazione mioepiteliale è stimolata principalmente dall'innervazione adrenergica, ma può esserci un contributo anche da parte degli assoni colinergici.

Cambiamenti nelle ghiandole salivari correlati all'età

Nelle ghiandole salivari è stata documentata un'ampia gamma di cambiamenti correlati all'età: nei neonati, acini e dotti sono immaturi e ampiamente separati da un abbondante tessuto connettivo vascolare. Dopo 6 mesi di vita, la struttura ghiandolare è più compatta e vi sono numerosi foci linfocitari (Scott 1979). Oltrepassati i 50 anni di età, diminuisce la quantità di tessuto ghiandolare e aumentano le quantità di tessuto fibroso, adipociti, cellule infiammatorie e oncociti. È stato altresì riportato un incremento nel volume dei dotti, sebbene in parte possa riflettere il restringimento degli acini che conferisce loro forme simili ai dotti (Scott 1986).

Data una perdita così rilevante del parenchima (nelle ghiandole maggiori e minori), nella popolazione anziana si può ipotizzare una riduzione della quantità di saliva prodotta, che genera la condizione clinica denominata xerostomia (secchezza delle fauci). Ciò non si verifica in individui sani, non sottoposti ad alcun trattamento. Una possibile interpretazione potrebbe essere che le ghiandole salivari sono in grado di produrre più saliva di quanto sia necessario, anche se è più probabile che ciò sia dovuto a un effetto secondario legato a un maggiore uso di farmaci (molti farmaci riducono la produzione salivare e molti sono anticolinergici, come gli antidepressivi e gli antistaminici). La saliva è fondamentale per il mantenimento della salute orale. Una diminuzione della secrezione da parte delle ghiandole salivari si traduce in una maggiore incidenza di determinate condizioni orali, quali patologie periodontali, formazione di carie e infezioni da *Candida* ("mughetto").

SPAZI TISSUTALI ADIACENTI ALLE OSSA MASCELLARI E ALLA MANDIBOLA

La diffusione di agenti infettivi nei tessuti molli è contrastata da barriere naturali quali ossa, muscoli e fasce. In ogni caso, gli spazi tissutali adiacenti alle ossa mascellari e alla mandibola sono delimitati principalmente dai muscoli milojoideo, buccinatore, massetere, pterigoideo mediale, costringitore superiore e orbicolare della bocca (Fig. 23.37). Nessuno di questi "spazi" è realmente vuoto e sarebbe più opportuno definirli spazi virtuali, perché normalmente riempiti da tessuto connettivo lasso. Solo in caso di rilascio di prodotti infiammatori, quali la ialuronidasi, si ha degradazione del tessuto connettivo lasso con formazione di uno spazio reale.

Gli spazi sono tutti pari, a eccezione di quelli sottomentale, sottomandibolare e palatino.

SPAZI TISSUTALI VIRTUALI ADIACENTI ALLA MANDIBOLA

Gli spazi virtuali importanti a livello della mandibola sono il sottomentale, il sottomandibolare, il sottomandibolare, il buccale, il sottomasseterino, il parotideo, lo pterigomandibolare, il peritonsillare, il parafaringeo e il retrofaringeo (si veda Fig. 23.37) (Langdon et al. 2002).

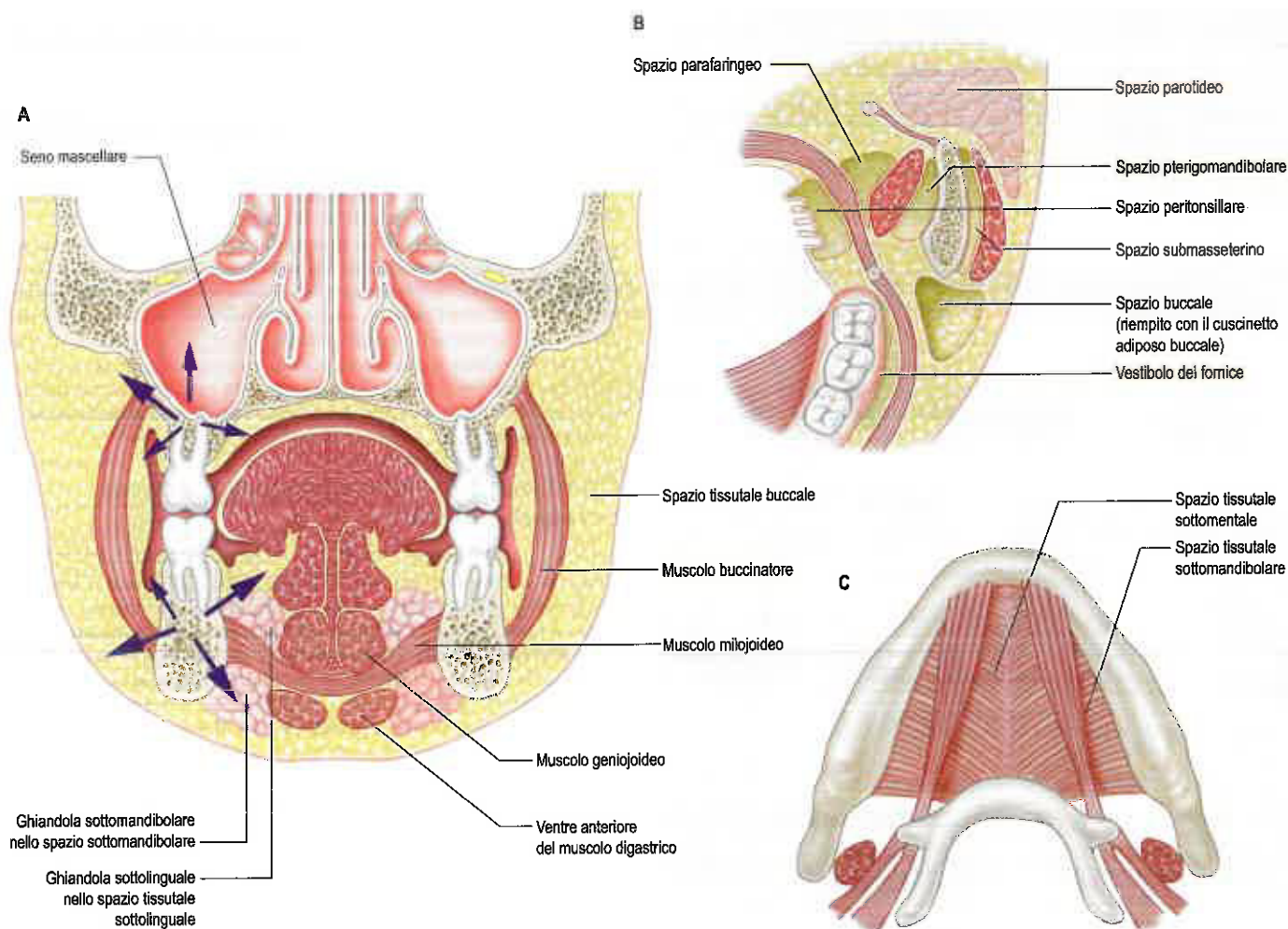


Fig. 23.37 Spazi tissutali virtuali adiacenti alle ossa mascellari e alla mandibola. **A.** Sezione coronale che mostra gli spazi sottomandibolari e sottomandibolari nel pavimento della bocca e le possibili vie per la diffusione di infezioni derivanti da ascessi dentali periapicali (a sinistra). **B.** Sezione orizzontale attraverso la regione del molare mandibolare che mostra spazi tissutali associati. **C.** Veduta inferiore del pavimento della bocca (regione sopraioidea del collo) che mostra la posizione degli spazi tissutali sottomandibolare e sottomandibolare. (B,C. Per gentile concessione di Berkovitz BKB, Moxham BJ 2002 Head and Neck Anatomy. London: Martin Dunitz.)

Gli spazi sottomentale e sottomandibolare sono situati inferiormente al margine inferiore della mandibola e al muscolo miloioideo, nella regione sopraioidea del collo. Lo spazio sottomentale è compreso tra i muscoli miloioidei, posti superiormente, la fascia cervicale profonda, posta inferiormente, e i ventri anteriori dei muscoli digastrici, posti lateralmente. Lo spazio sottomandibolare comunica posteriormente con i due spazi sottomandibolari. Lo spazio sottomandibolare è situato tra i ventri anteriore e posteriore del muscolo digastrico e comunica con lo spazio sottomandibolare superando il margine libero del muscolo miloioideo. Lo spazio sottomandibolare si trova sul pavimento della bocca, sopra i muscoli miloioidei, e comunica con il controlaterale anteriormente e con lo spazio sottomandibolare posteriormente, a livello del margine libero del muscolo miloioideo, dove si incunea il prolungamento profondo della ghiandola sottomandibolare. Lo spazio sottomandibolare si trova sul pavimento della bocca, sopra i muscoli miloioidei, e comunica con lo spazio controlaterale in avanti e con lo spazio sottomandibolare a livello del margine posteriore del muscolo miloioideo, dove si estende la porzione profonda della ghiandola sottomandibolare.

I restanti spazi tissutali sono illustrati nella Figura 23.37B. Lo spazio paraforaleo è compreso tra i muscoli costrittore superiore della faringe e pterigoideo mediale. Gli spazi sottomasseterini sono una serie di spazi situati tra la superficie laterale del ramo mandibolare e il muscolo massetere. Questi si formano perché le fibre del massetere possiedono molteplici inserzioni nella maggior parte della superficie laterale del ramo. Lo spazio pterigomandibolare si trova tra la superficie mediale del ramo mandibolare e il muscolo pterigoideo mediale, e lo spazio parotideo si trova posteriormente al ramo mandibolare,

all'interno e intorno alla ghiandola parotide. Lo spazio paraforaleo è delimitato dal muscolo costrittore superiore della faringe e dalla superficie mediale del muscolo pterigoideo mediale. È limitato alla regione infratemporale della testa e alla regione sopraioidea del collo, e comunica con lo spazio retrofaringeo, il quale si estende nello spazio retroviscerale nella porzione inferiore del collo (gli spazi tissutali del collo sono descritti a pagina 426, quelli della faringe a pagina 572). Lo spazio peritonsillare si trova intorno alla tonsilla palatina, tra i pilastri dell'istmo delle fauci, e rappresenta una porzione dello spazio intrafaringeo. È delimitato dalla superficie mediale del muscolo costrittore superiore della faringe e dalla sua tonaca mucosa.

SPAZI TISSUTALI VIRTUALI ADIACENTI ALLE OSSA MASCELLARI

Gli spazi tissutali adiacenti alle ossa mascellari sono in genere associati alla diffusione di processi infettivi provenienti dai denti. Comprendono gli spazi canino (infraorbitario), palatale e infratemporale. Lo spazio canino (infraorbitario), associato alla fossa canina, si trova tra i muscoli elevatore del labbro superiore e zigomatico. Lo spazio palatale non è un vero e proprio spazio tissutale nel palato duro, poiché la mucosa a tale livello è strettamente aderente al periostio. Tuttavia, un processo infiammatorio può determinare lo scollamento del periostio, provocando un ascesso ben circoscritto. Lo spazio infratemporale corrisponde all'estremità superiore dello spazio pterigomandibolare. È in rapporto con la tubercolosità mascellare e, di conseguenza, con i molari superiori.

ASCESSI DENTARI

Gli ascessi che si sviluppano a livello degli apici delle radici dei denti penetrano nell'osso circostante, dove la parete è più sottile. La localizzazione della tumefazione dei tessuti molli è determinata in gran parte dal rapporto tra le inserzioni muscolari e il seno dell'osso (corrispondente alla via seguita dal materiale infetto). Pertanto, nella regione degli incisivi inferiori, essendo l'osso molto sottile, gli ascessi appaiono come una tumefazione a livello del solco labiale, sopra l'inserzione del muscolo mentale. Tuttavia, l'ascesso può espandersi inferiormente al muscolo mentale e da qui dirigersi sotto la guancia. Se un ascesso del primo premolare si espande sotto l'inserzione del muscolo buccinatore, la tumefazione compare nella faccia; se invece si allarga superiormente, la tumefazione è nel solco buccale della bocca. Se un ascesso si espande in direzione linguale superiormente al muscolo miloioideo, la tumefazione compare nel solco linguale; se invece si sviluppa inferiormente, la tumefazione compare nel collo. Gli ascessi del terzo molare tendono a diffondersi nel collo piuttosto che nella cavità orale, in quanto il muscolo miloioideo risale posteriormente e la sua inserzione è variabile; talvolta termina prima del terzo molare, consentendo così un accesso relativamente libero agli spazi tissutali del collo.

A eccezione dei denti canini, che hanno lunghe radici, gli ascessi dei denti superiori si aprono in genere in direzione buccale piuttosto che superiormente all'inserzione del muscolo buccinatore. Poiché l'apice radicolare degli incisivi superiori laterali è ricurvo verso il palato, gli ascessi possono disseminarsi nella sottomucosa del palato. Gli ascessi dei canini superiori spesso si aprono nella faccia poco sotto l'orbita. Qui la tumefazione può ostruire il ritorno venoso della vena angolare, priva di valvole, nella vena faciale ed è così possibile che materiale infetto possa diffondersi attraverso le vene angolare e oftalmica fino al seno cavernoso, dove può provocare trombosi. Gli ascessi delle radici palatali dei molari superiori si aprono normalmente nel palato. Il secondo premolare e il primo e il secondo molare dell'arcata superiore sono in rapporto con il seno mascellare. In caso di seno molto grande, gli apici delle radici di questi denti possono essere separati dalla cavità del seno solo dalla mucosa di rivestimento. In questo caso, le sinusiti possono stimolare i fasci nervosi che entrano nei denti, simulando mal di denti a carico del premolare e dei molari ipsilaterali: questo è un esempio di "dolore riferito". Talvolta anche il primo premolare e il terzo molare superiori sono in stretto rapporto con il seno mascellare.

Con la perdita dei denti l'osso alveolare viene fortemente riassorbito. Nella mandibola edentula, il nervo mentale, in origine situato inferiormente alle radici dei premolari, viene a trovarsi accanto alla cresta ossea. Nell'osso mascellare edentulo, il seno può ingrandirsi fino a raggiungere la superficie orale dell'osso. Tutti questi eventi sono aspetti importanti che l'odontoiatra deve considerare nella pianificazione di un intervento chirurgico.

Talvolta in posizione linguale, rispetto ai premolari e ai molari inferiori, o ai molari superiori, sono presenti delle prominenze ossee, indicate con il nome di tori mandibolare, mascellare e palatino. Esse si trovano sulla linea mediana del palato e devono essere asportate chirurgicamente per l'inserimento di protesi dentarie soddisfacenti.

Gravi infezioni sistemiche durante il periodo di sviluppo dei denti possono provocare alterazioni nella formazione dello smalto, visibili come linee orizzontali (si vedano le linee di crescita di Harris).

Bibliografia

- Berkovitz BKB, Holland GR, Moxham BJ 2009 Oral Anatomy, Histology and Embryology, 4th ed. Edinburgh: Mosby.
A textbook that describes in detail the gross morphology, histology and development of human teeth.
- Garrett JR 1998 Myoepithelial activity in salivary glands. In: Garrett JR, Ekström J, Anderson LC (eds) Glandular Mechanisms of Salivary Secretion. Frontiers in Oral Biology, vol. 10. Basel: Karger, pp. 132-52.
A paper that discusses the activity of myoepithelial cells in the secretory process.
- Garrett JR, Ekström J, Anderson LC (eds) 1999 Neural Mechanisms of Salivary Secretion. Frontiers of Oral Biology, vol. 11. Basel: Karger.
A book that contains much basic information concerning the role of nerves in the secretory process of salivary glands.
- Harrison JD, Kim A, Al-Ali S et al 2013 Post-mortem investigation of mylohyoid hiatus and hernia: aetiological factors of plunging ranula. Clin Anat 26:693-9.
A paper that describes the anatomy of the mylohyoid muscle in relation to the aetiology of ranulas.
- Langdon J, Berkovitz BKB, Moxham BJ 2002 Infection and the infratemporal fossa and associated tissue spaces. In: Langdon J, Berkovitz BKB, Moxham BJ (eds) Surgical Anatomy of the Infratemporal Fossa. London: M. Dunitz, pp. 77-99.
A chapter that describes the tissue spaces in the floor of the mouth and how they become involved in the spread of infection.
- Reid DJ, Dean CM 2006 Variation in modern human enamel formation times. J Hum Evol 50:329-46.
A paper that describes variations in the formation times of modern teeth from two populations (South Africa and Northern Europe) using incremental lines in enamel.
- Renton T 2011 Minimising and managing iatrogenous trigeminal nerve injuries in relation to dental procedures. In: Birch R Surgical Disorders of the Peripheral Nerves. Berlin: Springer. Ch. 11, pp. 501-25.
A chapter that describes surgical techniques for avoiding damage to branches of the mandibular nerve during tooth extraction.
- Scott J 1986 Structure and function in aging human salivary glands. Gerontology 5:149-58.
A paper that gives quantitative information on changes that occur in the parenchyma of the major salivary glands with age, and discusses the results in terms of xerostomia.
- Yamashina S, Tamaki H, Katsumata O 1999 The serous demilune of the rat sublingual gland is an artificial structure produced by conventional fixation. Arch Histol Cytol 62:347-54.
A paper that describes the steps needed to avoid fixation artefacts when studying the histological appearance of salivary glands.

FOSSA INFRATEMPORALE

La fossa infratemporale è situata medialmente al ramo della mandibola. Comunica superiormente con la fossa temporale profondamente rispetto all'arcata zigomatica, anteriormente con l'orbita tramite la fessura orbitale inferiore e medialmente con la fossa pterigopalatina tramite la fessura pterigomascellare. Comunica inoltre con la fossa cranica media tramite i fori ovale e spinoso. Le strutture principali che occupano la fossa infratemporale sono i muscoli pterigoidei laterale e mediale, la branca mandibolare del nervo trigemino, la corda del timpano (ramo del nervo faciale), il ganglio otico del parasimpatico, l'arteria mascellare interna e il plesso venoso pterigoideo.

La fossa infratemporale presenta una volta, una parete anteriore, una laterale e una mediale, ma non possiede un pavimento anatomico, perché si apre posteroinferiormente nel collo. Circa l'80% della volta è costituito dalla superficie infratemporale della grande ala dello sfenoide. La restante parte è formata dalla superficie infratemporale dell'osso temporale, fino all'eminenza articolare dell'articolazione temporomandibolare e, medialmente a questa, alla spina dello sfenoide. La volta presenta i fori ovale e spinoso. La parete anteriore è formata dalla superficie posteriore dell'osso mascellare, che termina inferiormente con la tuberosità mascellare. La fessura orbitaria inferiore forma il margine superiore della parete anteriore e si continua con la fessura pterigomascellare ad angolo retto. La parete mediale è formata anteriormente dalla lamina laterale del processo pterigoideo dello sfenoide e posteromedialmente dalla faringe e dai muscoli elevatore e tensore del velo palatino. Sulla parete mediale è presente la fessura pterigomascellare, che consente il passaggio di alcune strutture dalla fossa infratemporale a quella pterigopalatina (Fig. 24.1). La parete laterale è costituita dalla superficie mediale del ramo della mandibola.

Il muscolo pterigoideo laterale fornisce la chiave per comprendere i rapporti anatomici delle strutture accolte nella fossa infratemporale. Questo muscolo è situato a livello della volta della fossa e si dirige, con direzione anteroposteriore e con un decorso più o meno orizzontale, verso il condilo della mandibola (si veda Fig. 24.1). I rami del nervo

mandibolare e la porzione prossimale del muscolo pterigoideo mediale sono situati profondamente, mentre l'arteria mascellare interna è più superficiale. Il ramo buccinatore (o buccale) del nervo mandibolare per portarsi anteriormente decorre tra i due capi del muscolo pterigoideo laterale. Il muscolo pterigoideo mediale e i nervi linguale e alveolare inferiore emergono dal margine inferiore del muscolo pterigoideo laterale, mentre i vasi e i nervi temporali profondi emergono da quello superiore. Una consistente rete venosa, il plesso venoso pterigoideo, avvolge il muscolo pterigoideo laterale e riveste un ruolo importante nella diffusione delle infezioni.

OSSA

L'osso sfenoide, le ossa mascellari e temporali, entrambe pari, e la mandibola formano, nel loro insieme, la struttura scheletrica delle regioni infratemporale e pterigopalatina. La mandibola e le due ossa temporali costituiscono le articolazioni temporomandibolari dei due lati. L'osso mascellare e l'osso palatino disarticolati sono descritti rispettivamente a pagina 468 e 471, l'osso temporale a pagina 625, mentre lo sfenoide e la mandibola sono descritti in questo capitolo.

Osso sfenoide

L'osso sfenoide forma parte della base cranica ed è situato tra le ossa frontali, temporali e l'osso occipitale. Presenta un corpo centrale, due paia di ali, piccole e grandi, che si prolungano lateralmente dal corpo, e due processi pterigoidei che discendono verticalmente dal punto di giunzione tra il corpo e le grandi ali (Fig. 24.2).

Corpo

Il corpo dello sfenoide è di forma cubica. Internamente presenta due seni, separati da un sottile setto. Il margine anteriore della faccia superiore (cranica) si articola con la lamina cribrosa dell'etmoide. La sua porzione anteriore, chiamata giogo sfenoidale, è liscia ed è in rapporto con i giri retti del telencefalo e i tratti olfattivi. Il giogo è delimitato po-

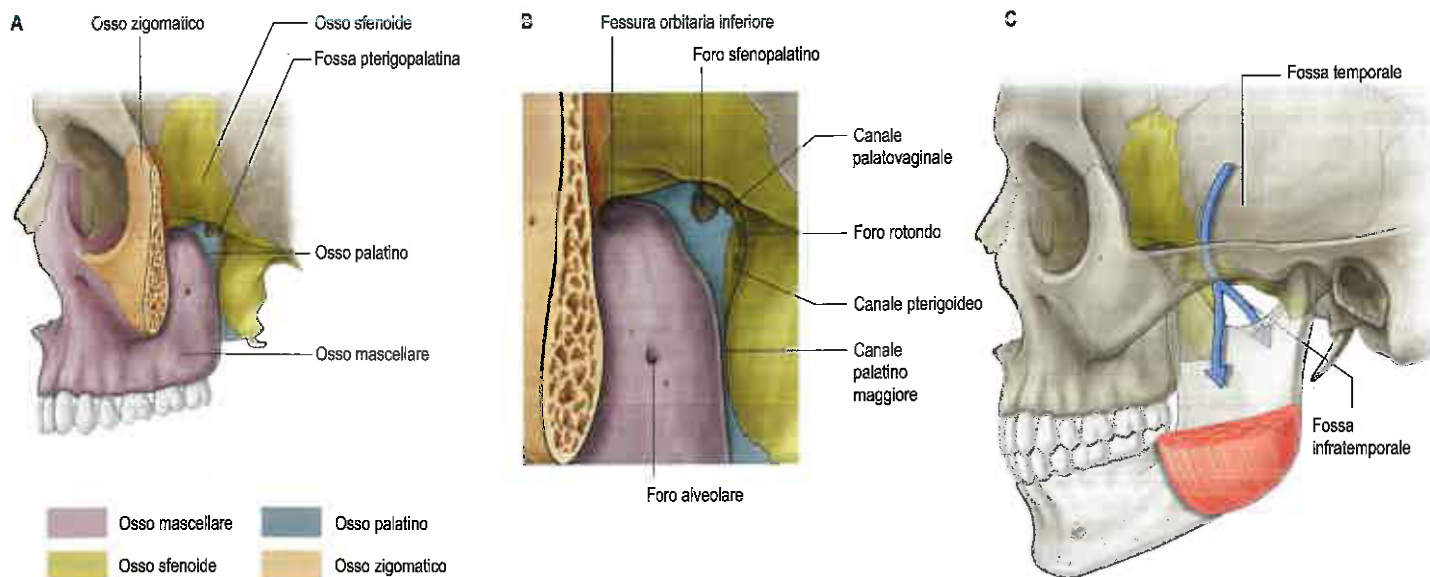


Fig. 24.1 A. Fossa pterigopalatina dopo separazione della mandibola e rimozione dell'arcata zigomatica. B. Veduta anteromediana. C. Veduta laterale. Le frecce mostrano che il pavimento della fossa temporale si apre medialmente verso la fossa infratemporale e lateralmente verso la regione che contiene il muscolo massetere. (Da Drake RL, Vogl AW, Mitchell A [eds], Gray's Anatomy for Students, 2a ed, Elsevier, Churchill Livingstone. Copyright 2010, con autorizzazione.)

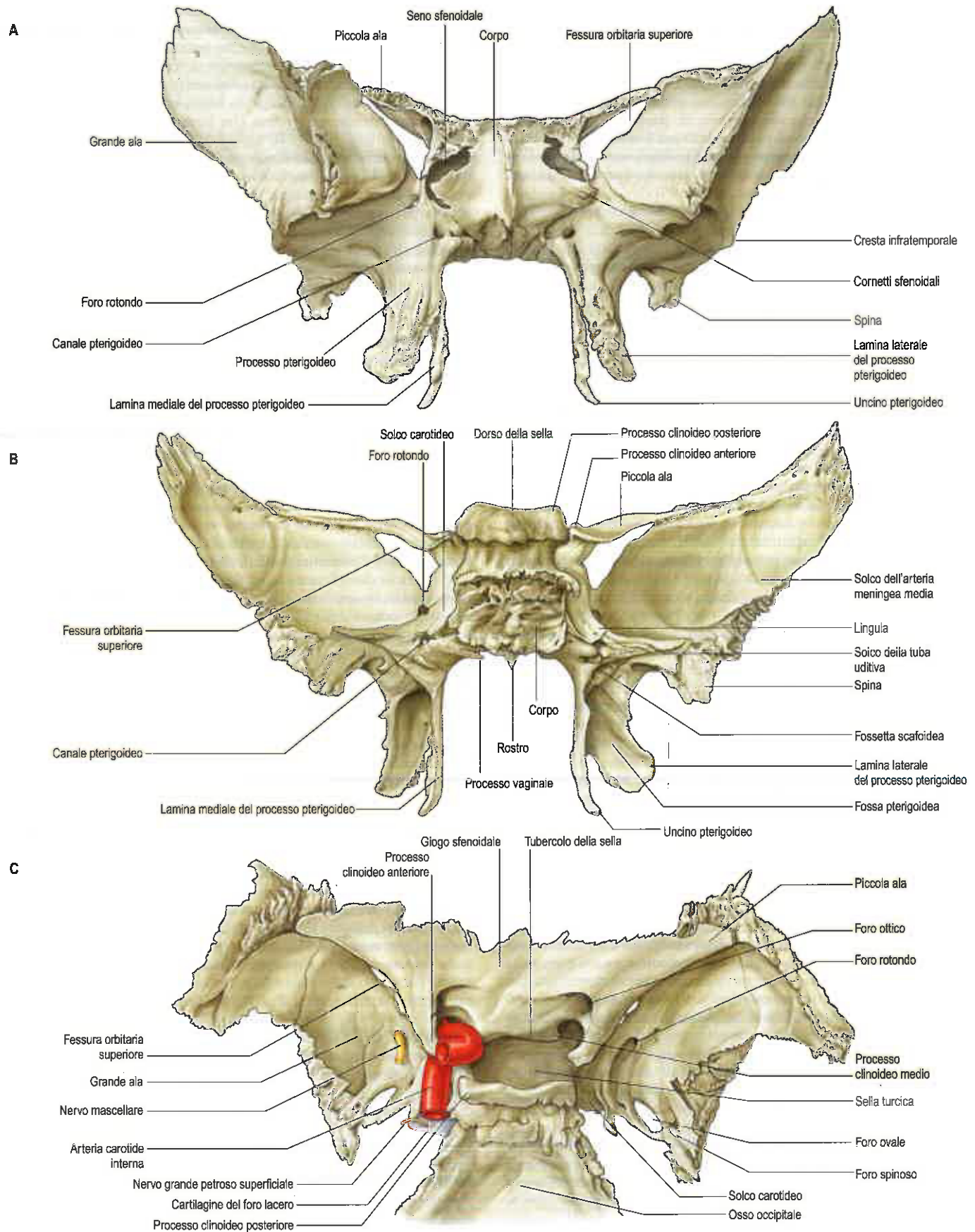


Fig. 24.2 Osso sfenoide. **A.** Veduta anteriore. **B.** Veduta posteriore. **C.** Veduta superiore. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15a ed., Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

steriormente dal margine anteriore del solco del chiasma ottico, solco che conduce lateralmente nei canali ottici. Posteriormente si trova il tubercolo della sella, dietro il quale è presente la sella turcica, caratterizzata da una profonda fossetta. Nel vivente la fossetta contiene la ghiandola ipofisi. Il margine anteriore della sella turcica talvolta presenta i processi clinoidi medi, mentre posteriormente è delimitata dal dorso della sella, una lamina di forma quadrilatera, i cui angoli superiori si prolungano nei processi clinoidi posteriori. Il diaframma della sella e il tentorio del cervello si inseriscono sui processi clinoidi. Da ciascun lato, sotto il dorso della sella, un piccolo processo petroso si articola con l'apice della porzione petrosa dell'osso temporale. Posteriormente al dorso della sella, il corpo assume la direzione della porzione basilare dell'osso occipitale, con la quale si articola, formando il *clivus*. Durante l'accrescimento del bambino, questo è il sito della sincondrosi sfeno-occipitale: un'ossificazione prematura provoca un'anomala conformazione del cranio, visibile nell'accondroplasia.

Le facce laterali del corpo sono unite alle grandi ali e alle lamine mediali dei processi pterigoidei. Sopra la radice di ciascuna grande ala vi è un ampio solco (solco carotideo) su cui si adagiano l'arteria carotide interna e i nervi cranici contenuti nel seno cavernoso. Il solco è più profondo posteriormente e appare sovrastato medialmente dalla porzione petrosa dell'osso temporale, e presenta un margine laterale affilato, la lingula, che si prolunga indietro sull'apertura posteriore del canale pterigoideo.

La faccia anteriore del corpo dello sfenoide presenta una cresta mediana triangolare e bilaminare che partecipa solo in minima parte a costituire il setto nasale. Il margine anteriore della cresta si articola con la lamina perpendicolare dell'etmoide, e ai suoi lati si apre il seno sfenoidale. I seni sfenoidali, nel cranio articolato, sono chiusi anteroinferiormente dai cornetti sfenoidali, che normalmente vengono distrutti quando si disarticolano le ossa del cranio. Ciascuna metà della faccia anteriore presenta in alto e lateralmente un'area lievemente concava che, articolandosi con il labirinto etmoidale, completa le cellette etmoidali posteriori; il margine laterale si articola superiormente con la lamina papiracea dell'etmoide e inferiormente con il processo orbitario dell'osso palatino; l'area triangolare, liscia, situata inferomedialmente, forma la parte posteriore della volta delle cavità nasali, vicino al cui angolo superiore si trova l'orifizio del seno sfenoidale.

La faccia inferiore del corpo dello sfenoide presenta una spina mediana triangolare, il rostro sfenoidale, contenuta in alto dai margini inferiori divergenti della cresta sfenoidale. La sottile estremità anteriore è inserita nella fessura delimitata dalle porzioni anteriori delle ali del vomere (articolazione per schindilesi), mentre indietro le estremità posteriori dei cornetti sfenoidali fiancheggiano il rostro, articolandosi con le ali del vomere. Su entrambi i lati, a livello della porzione posteriore del rostro, dietro l'apice del cornetto sfenoidale, sporge, medialmente, dalla base della lamina mediale del processo pterigoideo, il sottile processo vaginale.

Grandi ali

Le grandi ali dello sfenoide si staccano dalla faccia laterale del corpo, incurvandosi ampiamente in alto e lateralmente. L'estremità posteriore di ogni ala ha forma triangolare e si incastra nell'angolo compreso tra le porzioni petrosa e squamosa dell'osso temporale, formando la sutura sfenosquamosa. La superficie cerebrale contribuisce a formare la parte anteriore della fossa cranica media. È fortemente concava e presenta una superficie irregolare con depressioni e sollevamenti dovuti alle impressioni delle circonvoluzioni anteriori del lobo temporale dell'emisfero cerebrale. Il foro rotondo è situato anteromedialmente e dà passaggio al nervo mascellare. Posterolateralmente al foro rotondo vi è il foro ovale, dove transitano il nervo mandibolare, l'arteria meningea accessoria e, alle volte, il nervo piccolo petroso; talvolta quest'ultimo nervo passa attraverso un canalicolo indipendente posto medialmente al foro spinoso. A volte, medialmente al foro ovale (su uno o entrambi i lati), è presente un piccolo foro sfenoidale emissario (foro di Vesalio) che dà passaggio a una piccola vena proveniente dal seno cavernoso. Infine, posteriormente al foro ovale vi è il foro spinoso, che permette il passaggio dell'arteria meningea media e del ramo meningeo del nervo mandibolare.

La faccia laterale (esocranica) è convessa verticalmente ed è suddivisa dalla cresta infratemporale in una porzione superiore, temporale, e in una inferiore, infratemporale. La superficie temporale dà inserzione al muscolo temporale. La superficie infratemporale, diretta inferior-

mente, insieme alla cresta infratemporale, costituisce l'area di inserzione delle fibre superiori del muscolo pterigoideo laterale. Tale superficie presenta il foro ovale e il foro spinoso. La spina angolare, situata posteriormente al foro spinoso, si prolunga in basso e il suo apice dà inserzione al legamento sfenomandibolare. La spina presenta sul lato mediale un solco superficiale, diretto in basso e in avanti, per la corda del timpano, e lateralmente concorre a formare il solco per la tuba uditiva (o faringotimpanica). Medialmente all'estremità anteriore della cresta infratemporale, sporge, in basso e anteriormente alla lamina pterigoidea laterale, una cresta che limita posteriormente la fessura pterigomascellare.

La faccia orbitaria, di forma quadrangolare, è rivolta anteromedialmente e forma la porzione posteriore della parete laterale dell'orbita. I margini dentellati superiore e laterale si articolano rispettivamente con la porzione orbitaria dell'osso frontale e con l'osso zigomatico. Il margine inferiore liscio costituisce il margine posterolaterale della fessura orbitaria inferiore, mentre il margine mediale sottile forma il margine inferolaterale della fessura orbitaria superiore, su cui un piccolo tubercolo dà in parte inserzione all'anello tendineo comune dei muscoli dell'occhio. Inferiormente, a livello dell'estremità mediale della fessura orbitaria superiore, vi è un'area a doccia che forma la parete posteriore della fossa pterigopalatina, perforata dal foro rotondo.

Il margine compreso tra il corpo dello sfenoide e la spina angolare è irregolare; la metà mediale delimita il margine anteriore del foro lacero e presenta anche l'apertura posteriore del canale pterigoideo. Inferiormente a essa, vi è il solco che dà attacco alla porzione cartilaginea della tuba uditiva. Anteriormente alla spina angolare dello sfenoide, il margine squamoso concavo è dentellato – smussato in basso sulla superficie interna e in alto su quella esterna – per l'articolazione con la porzione squamosa dell'osso temporale. L'apice superiore della grande ala, tagliato di sbieco a spese del tavolato interno, si articola con l'angolo sfenoidale dell'osso parietale, in corrispondenza dello pterion. Anteromedialmente a questo, un'area triangolare ruvida si articola con l'osso frontale: l'estremità mediale di questa è in continuità con il margine inferiore della fessura orbitaria superiore, mentre l'estremità anteriore si articola con l'osso zigomatico mediante un'articolazione dentellata. Le fratture dell'osso zigomatico passano di preferenza attraverso l'articolazione con la grande ala, perché essa costituisce una linea debole della superficie laterale dell'orbita.

Piccole ali

Le piccole ali dello sfenoide sono costituite da due lamine triangolari appuntite che si staccano lateralmente dalle superfici anterosuperiori del corpo. La faccia superiore (cranica) di ciascuna ala è liscia e in rapporto con il lobo frontale dell'emisfero cerebrale. La faccia inferiore (esocranica) costituisce parte della porzione posteriore della volta della cavità orbitaria, nonché il confine superiore della fessura orbitaria superiore, e aggetta nella fossa cranica media. Il margine posteriore si insinua nella scissura laterale dell'emisfero cerebrale. L'estremità mediale della piccola ala costituisce il processo clinoido anteriore, che a volte è unito al processo clinoido medio per formare il foro carotico-clinoido. La piccola ala è unita al corpo da una radice anteriore sottile e appiattita e da una radice posteriore triangolare e spessa (pilastro ottico), tra le quali si delimita il canale ottico. Il pilastro ottico si estende dalla base del processo clinoido anteriore al corpo e separa il canale ottico dalla fessura orbitaria superiore. Il canale ottico è delimitato medialmente dal corpo dello sfenoide, superiormente dalla piccola ala e inferiormente e lateralmente dal pilastro ottico.

Fessura orbitaria superiore

La fessura orbitaria superiore mette in comunicazione la cavità cranica con la cavità orbitaria. È delimitata medialmente dal corpo, superiormente dalla piccola ala, inferiormente dal margine mediale della faccia orbitaria della grande ala e lateralmente, tra piccola e grande ala, dall'osso frontale. Il contenuto della fessura orbitaria superiore è descritto a pagina 673 (si veda Fig. 33.4).

Processi pterigoidei

I processi pterigoidei discendono perpendicolarmente, uno per lato, dalla regione dove la grande ala si distacca dal corpo. Ciascun processo è costituito da due lamine, una mediale e una laterale, le cui porzioni superiori sono fuse anteriormente. Le lamine divergono indietro e sono separate in basso dalla fessura pterigoidea, i cui margini si artico-

lano con il processo piramidale dell'osso palatino. Il muscolo pterigoideo mediale occupa la fossa pterigoidea delimitata dalle lamine. Superiormente alla fossa, è posta una piccola depressione di forma ovalare, la fossetta scafoidea, formata dallo sdoppiamento della porzione superiore del margine posteriore della lamina mediale. In questa fossetta si inserisce parte del muscolo tensore del velo palatino. La faccia anteriore della radice del processo pterigoideo è larga e triangolare, forma la parete posteriore della fossa pterigopalatina ed è attraversata dall'orifizio anteriore del canale pterigoideo.

Lamina laterale del processo pterigoideo

La lamina pterigoidea laterale è larga, sottile e concava in fuori. La faccia laterale forma parte della parete mediale della fossa infratemporale e dà inserzione al capo inferiore del muscolo pterigoideo laterale. La faccia mediale costituisce la parete laterale della fossa pterigoidea, sulla quale si inserisce la maggior parte del muscolo pterigoideo mediale. La parte superiore del margine anteriore forma il margine posteriore della fessura pterigomascellare; la parte inferiore si articola con l'osso palatino. Il margine posteriore è libero.

Lamina mediale del processo pterigoideo

La lamina mediale del processo pterigoideo è più stretta e più lunga della laterale. La sua estremità inferiore assottigliata piega lateralmente formando l'uncino pterigoideo. Su di esso si inserisce il rafe pterigomandibolare e intorno a esso si avvolge il tendine del muscolo tensore del velo palatino. La faccia laterale forma la parete mediale della fossa pterigoidea; la faccia mediale limita lateralmente l'apertura nasale posteriore. La lamina mediale si prolunga in alto sulla superficie inferiore del corpo dello sfenoide con una sottile laminetta, il processo vaginale, che si articola anteriormente con il processo sfenoidale dell'osso palatino e medialmente con l'ala del vomere. Il margine anteriore della lamina mediale, nel suo tratto inferiore, si articola con il margine posteriore della lamina perpendicolare dell'osso palatino. Superiormente presenta un solco, che nella porzione anteriore viene trasformato nel canale faringeo dal processo sfenoidale dell'osso palatino. Il canale faringeo contiene il ramo faringeo dell'arteria mascellare interna e il ramo faringeo del ganglio pterigopalatino. Lungo tutto il margine posteriore della lamina mediale si inserisce la fascia faringobasilar e, sulla sua estremità inferiore, il muscolo costrittore superiore della faringe. L'estremità superiore della lamina presenta il piccolo tubercolo pterigoideo, situato subito sotto l'apertura posteriore del canale pterigoideo. A metà del margine posteriore della lamina mediale sporge indietro il processo tubarico, che sostiene l'estremità faringea della cartilagine della tuba uditiva.

Pur essendo adiacenti, le lamine mediale e laterale dei processi pterigoidei hanno ruoli distinti. La lamina laterale partecipa alla fossa infratemporale e allo spazio masticatorio, costituendo parte della parete mediale della fossa infratemporale e dà origine ai muscoli pterigoidei laterali e mediali. La lamina mediale è funzionalmente correlata alla faringe, fornendo un'inserzione alla fascia faringobasilar, al muscolo costrittore superiore e al rafe pterigomandibolare.

Fratture orizzontali della faccia Le fratture orizzontali della faccia di tipo Le Fort I, II e III coinvolgono invariabilmente le lamine pterigoidee; il mancato allineamento dei margini di queste ossa, evidenziato radiograficamente, conferma la diagnosi.

Cornetti sfenoidali

I cornetti sfenoidali sono due piccole lamine sottili e curve, inserite sulla porzione anteroinferiore del corpo dell'osso sfenoide. La faccia superiore concava di ciascun cornetto forma la parete anteriore e parte del pavimento del seno sfenoidale. Considerate in situ, ciascun cornetto è formato da una parte anteriore verticale quadrangolare e da una parte orizzontale triangolare. La parte anteriore è caratterizzata da un'area superolaterale infossata, che completa le cellette etmoidali posteriori e si unisce in basso con il processo orbitario dell'osso palatino, e da un'area inferomediale liscia e triangolare, che forma parte della volta della cavità nasale ed è perforata in alto da un orifizio circolare attraverso il quale il seno sfenoidale si apre nel recesso sfenoetmoidale.

Le parti anteriori verticali delle due laminette si incontrano sulla linea mediana e sporgono come cresta sfenoidale. La porzione orizzontale è visibile nella volta della cavità nasale e completa il foro sfenopalatino. Il margine mediale si articola con il rostro dello sfenoide e con

l'ala del vomere. Talvolta, una piccola parte del cornetto è visibile nella parete mediale dell'orbita e si posiziona tra la lamina papiracea dell'etmoide in avanti, il processo orbitario del palatino in basso e l'osso frontale in alto.

Ossificazione

Fino al 7° o all'8° mese di vita fetale, l'osso sfenoide è costituito da due porzioni: una anteriore al tubercolo della sella è la porzione presfenoidale, in continuità con le piccole ali; l'altra, che comprende la sella turca e il dorso della sella, le grandi ali e i processi pterigoidei, forma la porzione postsfenoidale. La maggior parte dell'osso è preceduta dalla formazione di cartilagine. Complessivamente vi sono sei centri di ossificazione per la porzione presfenoidale e otto per quella postsfenoidale.

Porzione presfenoidale

Verso la 9ª settimana di vita fetale, compare un centro di ossificazione in ciascuna ala, lateralmente al foro ottico, mentre poco dopo compaiono due centri bilaterali nella porzione presfenoidale del corpo. Durante il 5° mese di vita intrauterina, nella parte superoposteriore della capsula nasale, compare un centro per ciascun cornetto sfenoidale. Nell'accrescersi, il centro circonda parzialmente la porzione posteriusuperiore della cavità nasale, che sarà destinata alla formazione del seno sfenoidale. La parete posteriore del cornetto viene riassorbita, consentendo al seno di estendersi nella porzione presfenoidale. Durante il 4° anno di vita il cornetto si unisce al labirinto etmoidale e prima della pubertà si fonde con le ossa palatine e con lo sfenoide. La sua interruzione anteriore persiste costituendo l'orifizio del seno sfenoidale.

Porzione postsfenoidale

I primi centri di ossificazione compaiono nelle grandi ali verso l'8ª settimana di vita fetale, precisamente nella cartilagine che forma la radice di ciascuna ala sotto il foro rotondo. Questi centri contribuiscono esclusivamente a formare la radice della grande ala (nell'area circostante il foro rotondo e il canale pterigoideo); la restante parte di grande ala e la lamina pterigoidea laterale si ossificano nel mesenchima. Verso il 4° mese di vita fetale compaiono due centri ai lati della sella turca che, presto, si fondono. Anche le lamine mediali dei processi pterigoidei derivano da ossificazione membranosa; il centro di ossificazione per ciascuna compare probabilmente verso la 9ª o 10ª settimana. La cartilagine per l'uncino compare durante il 3° mese di vita fetale e comincia subito a ossificarsi. Le lamine mediale e laterale dei processi pterigoidei si uniscono verso il 6° mese di vita fetale. Durante il 4° mese, compare un centro in ciascuna lingula, che precocemente si unisce al corpo. Il canale ottico nel neonato è relativamente ampio e ha un profilo che ricorda un buco della serratura o il "numero otto", piuttosto che il profilo circolare visibile nell'adulto (Lang 2001).

Modificazioni postnatali

Le porzioni pre- e postsfenoidale si fondono all'incirca durante l'8° mese di vita intrauterina; tuttavia, una porzione cartilaginea a forma di uncino persiste dopo la nascita nel tratto inferiore della giunzione. Alla nascita, l'osso è costituito da tre parti: una parte centrale (corpo e piccole ali) e due parti laterali (ciascuna formata da grande ala e processo pterigoideo). Nel 1° anno dopo la nascita, le grandi ali e il corpo si fondono intorno ai canali pterigoidei e le piccole ali si estendono medialmente sopra la parte anteriore del corpo, dove si incontrano per formare la superficie sollevata e liscia del giogo sfenoidale. Entro il 25° anno, l'osso sfenoide e l'osso occipitale completano la fusione. Nella parte anteriore della fossetta ipofisaria è visibile in alcuni casi un foro vascolare, che spesso ed erroneamente viene denominato canale craniofaringeo.

Il seno sfenoidale, sebbene possa essere già individuato nel 4° mese di vita fetale come evaginazione della parte posteriore della capsula nasale, alla nascita appare come un'espansione del recesso sfenoetmoidale. La pneumatizzazione del corpo dello sfenoide ha inizio a circa 7 mesi di età ed entro i 2 anni è visibile una cellula distinta. La pneumatizzazione si estende prima alla parte presfenoidale e poi invade quella postsfenoidale. Il seno raggiunge le dimensioni definitive nell'adolescenza, ma con l'avanzare dell'età può ingrandirsi ulteriormente per il riassorbimento delle pareti ossee.

Alcune parti dello sfenoide sono collegate da legamenti che talvolta possono ossificare, ad esempio il legamento pterigospinoso tra la spina angolare e la parte superiore della lamina pterigoidea laterale, il lega-

mento interclinoideo che unisce i processi clinoidei anteriore e posteriore, e il legamento carotico-clinoideo che unisce i processi clinoidei anteriore e medio.

La sinostosi prematura della sutura tra le porzioni pre- e postsfenoidale o della sutura sfeno-occipitale conduce a una fisionomia caratteristica, evidente di profilo (ipertelorismo) caratterizzato da un'anomala depressione del ponte nasale.

Mandibola

La mandibola è l'osso più grande e più robusto della faccia. È situata in basso e presenta un corpo a forma di ferro di cavallo, con convessità anteriore, disposto orizzontalmente, e due larghi rami che risalgono posteriormente (Fig. 24.3). Il corpo della mandibola accoglie i processi alveolari per i denti dell'arcata inferiore. Da ciascun ramo dipartono i processi coronoideo e condiloideo. Ogni condilo si articola con l'osso temporale, costituendo l'articolazione temporomandibolare.

Corpo

Il corpo è a forma di U, con una faccia esterna e una interna separate dai margini inferiore e superiore. La faccia esterna presenta, anteriormente, una cresta mediana, a volte poco prominente e non ben identificabile, che indica la linea di fusione della sinfisi mentale. Inferiormente, questa cresta si sdoppia per avvolgere un rilievo di forma triangolare, la protuberanza mentale, la cui base è infossata al centro e si solleva su ciascun lato a costituire il tubercolo mentale. Nell'insieme, la protuberanza e i tubercoli mentali formano il mento. Il foro mentale, dal quale emerge il fascio vascolonervoso mentale, è situato al di sotto dello spazio compreso tra i denti premolari o sotto il secondo dente premolare, a metà distanza tra i margini superiore e inferiore del corpo. Il margine posteriore del foro è arrotondato perché, all'emergenza dal foro, il nervo piega in direzione posterolaterale. Da ciascun tubercolo mentale si prolunga una linea obliqua esterna, inizialmente poco marcata, che risale indietro, passa sotto il foro mentale e quindi diviene più marcata quando si continua con il margine anteriore del ramo.

Il margine inferiore del corpo, detta base, si estende posterolateralmente dalla sinfisi per continuarsi con il margine inferiore del ramo, dietro il terzo dente molare. Vicino alla linea mediana, da ciascun lato, è ben visibile la fossetta digastrica, rugosa, che dà inserzione al ventre anteriore del muscolo digastrico. Posteriormente a questa, la base diviene spessa e arrotondata, è leggermente convessa in avanti e indietro, e diviene poi moderatamente concava nell'avvicinarsi al ramo; nel suo insieme la base presenta quindi un profilo sinuoso.

Il margine superiore corrisponde al processo alveolare e contiene 16 alveoli per le radici dei denti. Il processo alveolare consiste di una lamina ossea buccale e di una linguale unite da setti interdentali e interdicolari. A livello del secondo e terzo dente molare la linea obliqua esterna si sovrappone alla lamina buccale. Come per le ossa mascellari, la forma e la profondità degli alveoli dentari sono correlate alla morfologia delle radici dei denti. Gli alveoli per i denti incisivi, canini e premolari presentano normalmente una sola radice, mentre ciascun alveolo per i denti molari contiene due o tre radici. Il terzo molare mostra variabilità riguardo alla posizione e alle caratteristiche della radice; può essere verticale, orizzontale, mesiale o distale, e le sue radici possono essere a bulbo, a uncino, divergenti o convergenti, e in alcuni casi circondare il canale mandibolare. La faccia interna della mandibola è percorsa da una linea obliqua, la linea milojoidea, che dà inserzione al muscolo milojoideo e, a livello della sua estremità posteriore, al muscolo costrittore superiore della faringe, ad alcuni piccoli fascetti retromolari del muscolo buccinatore e, dietro il terzo molare, al rafe pterigomandibolare. La linea milojoidea ha inizio dietro il terzo molare, a 1 cm circa dal margine superiore, e si dirige in avanti fino quasi alla sinfisi mentale; la linea è chiaramente distinguibile e sporgente vicino ai denti molari, mentre diviene poco marcata nel tratto anteriore. Il solco milojoideo è situato sotto la porzione posteriore della linea milojoidea, si porta in basso e in avanti a partire dal ramo e accoglie il nervo e i vasi milojoidei. L'area situata inferiormente alla linea costituisce la fossa sottomandibolare, leggermente concava, in rapporto con la ghiandola sottomandibolare, mentre l'area soprastante la linea si allarga anteriormente a formare la fossa sottolinguale, di forma triangolare, in rapporto con la ghiandola sottolinguale; l'osso è rivestito da mucosa sopra la fossa sottolinguale fino

al terzo molare. In un soggetto edentulo, si rende necessario ridurre ogni sporgenza aguzza lungo la linea milojoidea per poter inserire la protesi dentaria ed evitare traumi alla mucosa orale che riveste l'osso.

Sopra le estremità anteriori delle linee milojoidee, sulla superficie posteriore della sinfisi, è presente un piccolo rilievo, spesso suddiviso in una porzione inferiore e una superiore, che costituisce le spine mentali o apofisi geni. Talvolta le spine sono unite in un'unica prominente oppure possono mancare, in tal caso la loro posizione è indicata solo da un'irregolarità della superficie ossea. Le apofisi geni superiori danno inserzione ai muscoli genioglossi e quelle inferiori ai muscoli geniojoidei. I fori linguiali (genieni) sulla linea mediana, sopra e/o sotto le apofisi geni, e i fori linguiali laterali nella regione premolare sono presenti nella maggior parte delle mandibole e sono importanti nella vascolarizzazione della sinfisi. In alcuni casi, sopra la linea milojoidea, si sviluppa un rilievo arrotondato, il torus mandibolare, che è particolarmente evidente nella regione premolare, è solitamente bilaterale e assume importanza clinica in caso di traumi ripetuti.

Ramo

Il ramo della mandibola è quadrangolare e possiede due facce (laterale e mediale), quattro margini (superiore, inferiore, anteriore e posteriore) e due processi (coronoideo e condiloideo). La faccia laterale non mostra particolari caratteristiche, se non una cresta obliqua nella sua porzione inferiore. Il foro mandibolare, attraverso cui il fascio vascolonervoso alveolare inferiore entra nel canale mandibolare (si veda oltre), si trova sulla faccia mediale nel punto medio tra i margini anteriore e posteriore del ramo, circa a livello delle superfici occlusali dei denti. In posizione anteromediale, esso è coperto da una sottile e affilata spina triangolare, la lingula, sulla quale si inserisce il legamento sfenomandibolare. Tale spina costituisce un punto di repere per l'iniezione di anestetico locale allo scopo di ottenere il blocco del nervo alveolare inferiore. Inferoposteriormente al foro, origina il solco milojoideo che decorre obliquamente in basso e in avanti.

Il margine inferiore si continua con il corpo della mandibola e posteriormente incontra il margine posteriore a livello dell'angolo della mandibola, che è tipicamente sporgente all'esterno negli uomini e spesso sporgente all'interno nelle donne. Il sottile margine superiore delimita l'incisura mandibolare (incisura sigmoidea o mandibolare, incisura semilunaris) che è sormontata, in avanti, da un processo piatto e quasi triangolare, il processo coronoideo e, indietro, dal processo condiloideo. Il margine posteriore, spesso e arrotondato, si estende dal processo condiloideo all'angolo della mandibola, presenta una leggera convessità posteriore nella sua porzione superiore e una concavità nella sua porzione inferiore. Il margine anteriore è sottile in alto, dove si continua con il margine anteriore del processo coronoideo, ed è più spesso in basso dove prosegue nella linea obliqua esterna. La cresta temporale è una sporgenza, visibile sulla faccia mediale, che discende dall'apice del processo coronoideo fin subito dietro il terzo dente molare. L'area incavata, di forma triangolare, tra la cresta temporale e il margine anteriore del ramo forma la fossa retromolare (trigono retromolare).

Il ramo e i suoi processi forniscono inserzione ai quattro principali muscoli masticatori. Il muscolo massetere si inserisce sulla faccia laterale, il muscolo pterigoideo mediale sulla faccia mediale, il muscolo temporale sul processo coronoideo e il muscolo pterigoideo laterale sul processo condiloideo. Lo spessore del ramo diminuisce nettamente, lateralmente, dietro la linea obliqua esterna, medialmente, dietro la cresta temporale, e sopra la lingula; le lamine di osso corticale laterale e mediale possono essere fuse, caratteristica importante da considerare nelle osteotomie del ramo mandibolare, che influenza anche la frequenza delle fratture dell'angolo mandibolare.

Canale mandibolare

Il canale mandibolare inizia dal foro mandibolare, decorre obliquamente in basso e in avanti all'interno del ramo, piegando leggermente in basso all'interno del corpo, al di sotto delle radici dei denti molari, con le quali comunica attraverso piccole aperture, e risale nella regione premolare dirigendosi verso il foro mentale. Non è sempre facile localizzare il canale con radiografia semplice, soprattutto la porzione localizzata davanti al foro mentale. Le sue pareti possono essere formate sia da un sottile strato di osso corticale sia, più frequentemente, da osso trabecolare. Sebbene la sua posizione nelle direzioni buccolinguale e superoinferiore sia molto variabile, nella maggioranza dei casi il canale

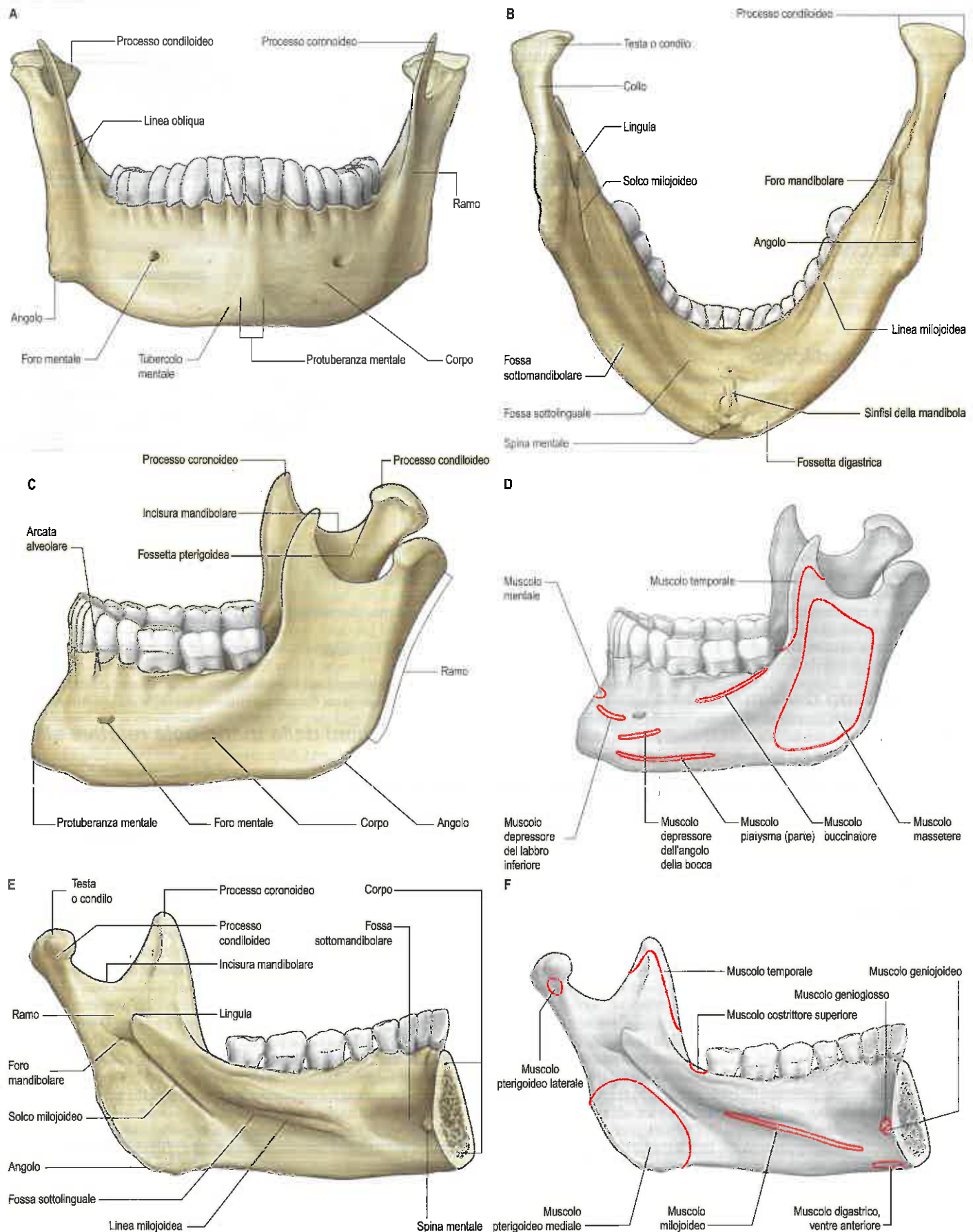


Fig. 24.3 Mandibola nell'adulto. **A.** Veduta anteriore. **B.** Veduta inferiore. **C.** Veduta laterale (con le inserzioni muscolari in **D**). **E.** Veduta interna (con le inserzioni muscolari in **F**). (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15a ed., Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

è situato in prossimità della lamina corticale linguale, nei due terzi posteriori della mandibola, mentre è più vicino alla lamina corticale labiale nel terzo anteriore. Comunemente vi è simmetria tra i due lati. Vicino al foro mentale, il nervo alveolare inferiore si divide nel nervo mentale, che fuoriesce dalla mandibola attraverso il foro mentale, e nel nervo incisivo che rimane all'interno dell'osso per innervare i denti anteriori. Il nervo mentale si prolunga anteriormente per 2-3 mm all'interno della mandibola prima di piegare indietro e fuoriuscire attraverso il foro mentale ("ansa anteriore" del nervo mentale). La conoscenza del decorso tridimensionale del canale mandibolare nel suo decorso nella mandibola, dal foro mandibolare a quello mentale, risulta essenziale al fine di evitare una lesione al nervo alveolare inferiore nella chirurgia del terzo molare, nelle osteotomie mandibolari, nella chirurgia degli impianti dentari e nell'asportazione degli innesti di osso mandibolare.

Processo coronoideo

Il processo coronoideo è una lamina ossea triangolare che sporge in alto e lievemente in avanti. Il suo margine posteriore delimita l'incisura mandibolare, mentre l'anteriore si continua con il margine anteriore del ramo.

Processo condiloideo

Il condilo della mandibola varia considerevolmente sia nella forma sia nelle dimensioni. In veduta superiore, ha forma ovoidale, con un diametro anteroposteriore di 1 cm circa, quasi la metà di quello mediolaterale. L'asse longitudinale del condilo forma un angolo retto con il ramo mandibolare; tuttavia, a causa dell'aumento della distanza tra i rami, il polo laterale del condilo è leggermente anteriore rispetto a quello mediale; se si prolungano gli assi longitudinali dei due condili, questi si incontrano a un angolo ottuso che varia da 145 a 160°, in corrispondenza del margine anteriore del forame magno. Il collo del condilo è la porzione ristretta che si espande in alto trasversalmente e che continua in basso nel ramo. La fossetta pterigoidea è una piccola area infossata, situata sulla superficie anteriore del collo, sotto la superficie articolare, che dà inserzione a parte del muscolo pterigoideo laterale.

Il condilo è costituito da una parte centrale di osso trabecolare e da un sottile strato esterno di osso compatto; a livello della superficie articolare vi è anche uno strato di fibrocartilagine. Le fratture della mandibola avvengono il più delle volte a livello del condilo.

Fori accessori della mandibola

Pur numerosi, i fori accessori della mandibola sono di solito senza nome e descritti raramente. Sono attraversati da rami nervosi accessori per i denti (provenienti dai nervi faciale, milojoideo, buccinatore, cutaneo cervicale trasverso e da altri nervi) e la loro conoscenza è importante nel caso di blocchi anestesioologici della porzione distale della cartilagine di Meckel (primo arco branchiale). L'innervazione dei denti è descritta a pagina 515. I fori linguale e accessori nella sinfisi della mandibola sono particolarmente rilevanti nella chirurgia degli impianti dentari e nelle osteotomie, come, ad esempio, nella genioplastica, in corrispondenza di questo sito (si veda oltre).

Ossificazione

La mandibola origina da tessuto fibromembranoso compatto situato lateralmente al nervo alveolare inferiore e al ramo incisivo, e anche dalla porzione distale della cartilagine di Meckel (primo arco branchiale). Ciascuna metà va incontro a ossificazione a partire da un centro che compare vicino al foro mentale, verso la 6ª settimana di vita intrauterina. Da questo centro, l'ossificazione procede medialmente e posteriormente per formare il corpo e il ramo della mandibola, dapprima sotto e poi intorno al nervo alveolare inferiore e al suo ramo incisivo. L'ossificazione si estende poi in alto, formando all'inizio una doccia e, in seguito, delle cavità per i denti che iniziano il loro sviluppo. Entro la 10ª settimana, la cartilagine di Meckel, situata sotto gli abbozzi dei denti incisivi, viene circondata e poi invasa dall'osso. I processi condiloideo e coronoideo non si sviluppano dalla cartilagine primaria (di Meckel) bensì dalle cartilagini secondarie che compaiono in seguito (Fig. 24.4). Un addensamento di forma conica, la cartilagine condiloidea, si estende dal condilo della mandibola in basso e in avanti lungo il ramo, contribuendo alla crescita in altezza del ramo stesso, e, sebbene venga ampiamente sostituito da osso entro la metà della vita fetale, la sua estremità prossimale persiste come cartilagine proliferante al di sotto del rivestimento articolare fibroso fino alla terza decade di vita. Un'altra cartilagi-

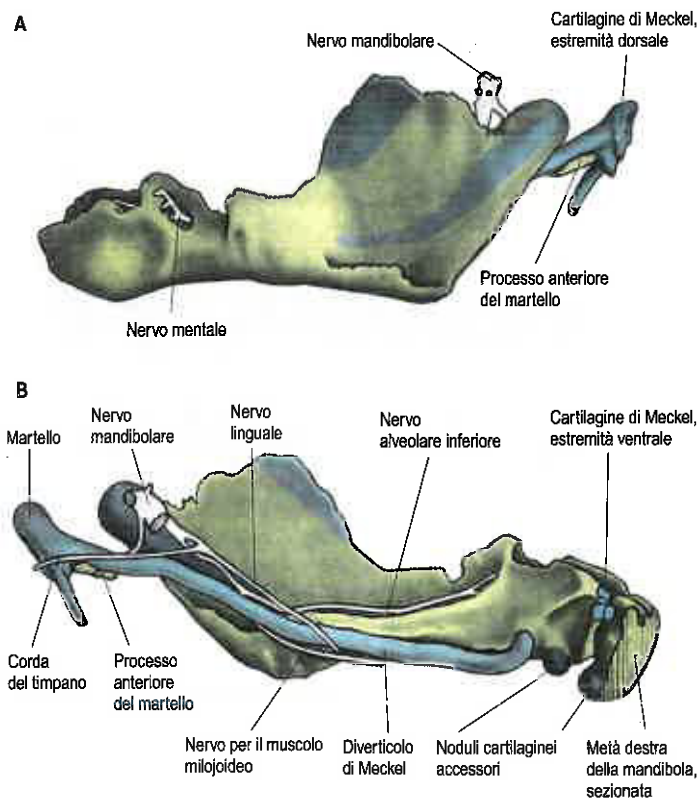


Fig. 24.4 Metà sinistra di mandibola di embrione umano, lunghezza 95 mm. A. Faccia laterale. B. Faccia mediale. Blu: cartilagine; giallo: osso. (Per gentile concessione di A Low.)

ne secondaria, che si ossifica precocemente, compare lungo il margine anteriore del processo coronoideo e scompare prima della nascita. Uno o due noduli cartilaginei compaiono anche a livello della sinfisi mentale; durante il 7° mese di vita fetale possono ossificare e formare dei piccoli ossicini immersi nel tessuto fibroso della regione della sinfisi, che si fondono alla parte di osso adiacente entro la fine del 1° anno di vita.

Modificazioni della mandibola relative all'età

Alla nascita, le due metà della mandibola sono unite dalla sinfisi mentale (Fig. 24.5B). Le estremità anteriori di entrambi gli abbozzi sono ricoperte da cartilagine e separate solo dalla sinfisi. Fintanto che non avviene la fusione, nuove cellule di tessuto fibroso si appongono su ciascuna cartilagine, mentre l'ossificazione dal versante mandibolare procede in direzione della linea mediana. Quando quest'ultimo processo supera il primo e l'ossificazione invade il tessuto fibroso mediano, inizia la fusione delle due metà della mandibola. A questo stadio, il corpo è un semplice guscio, che contiene gli alveoli della dentizione decidua non perfettamente separati; il canale mandibolare è in prossimità del margine inferiore, mentre il foro mentale si apre sotto il primo dente molare deciduo ed è diretto in avanti; il condilo è quasi in linea con il piano occlusale della mandibola e il processo coronoideo sporge sopra il condilo. Dopo la nascita, tra il 1° e il 3° anno, le due metà si uniscono a livello della sinfisi a partire dal basso verso l'alto; talvolta può persistere una separazione a livello del margine alveolare fino al 2° anno. Il corpo si allunga, soprattutto nella porzione posteriore al foro mentale, creando lo spazio per i tre denti molari permanenti. Durante i primi due anni, con lo sviluppo del mento, il foro mentale cambia il proprio orientamento: non è più rivolto in avanti, bensì all'indietro, come nella mandibola dell'adulto; ciò modifica anche la direzione del nervo mentale emergente.

In termini generali, l'aumento in altezza del corpo della mandibola è dovuto principalmente all'accrescimento di osso alveolare associato allo sviluppo e all'eruzione dei denti, e alla deposizione di osso sul margine inferiore. L'aumento in lunghezza della mandibola è dovuto alla deposizione di osso sulla superficie posteriore del ramo e al contemporaneo riassorbimento compensatorio sulla superficie anteriore (accompagnato dalla deposizione di osso sulla superficie posteriore del processo coronoideo e dal riassorbimento sulla sua superficie anteriore); una parte del ramo viene quindi modellata in un'aggiunta al corpo mandi-

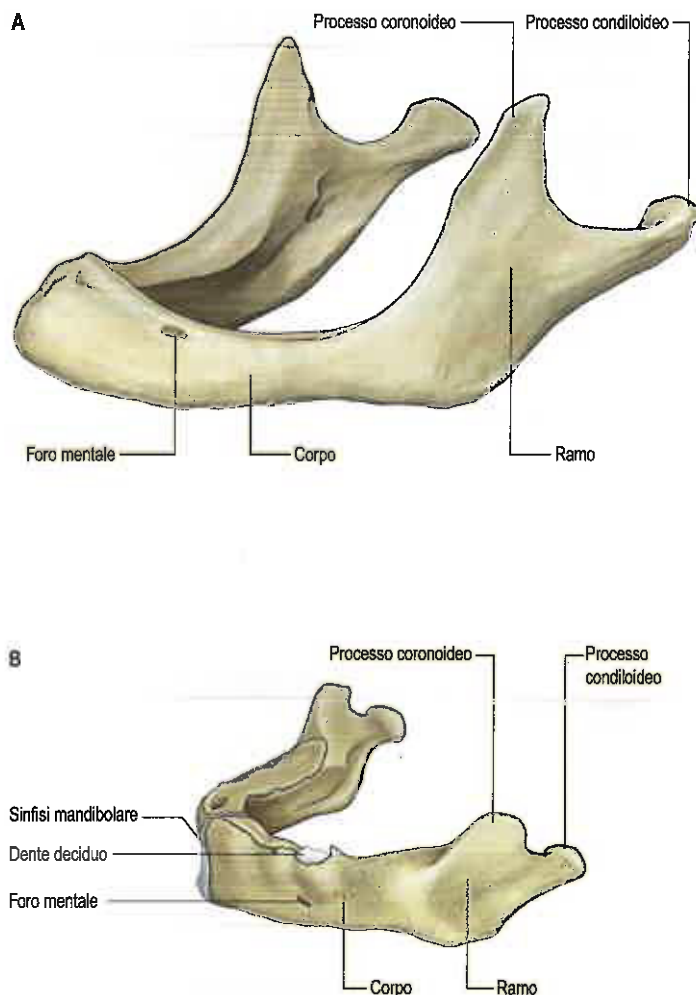


Fig. 24.5 A. Mandibola edentula; si noti la posizione del foro mentale. **B.** Mandibola nel neonato. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15a ed., Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

bolare. L'aumento di ampiezza è provocato dalla deposizione di osso sulla superficie esterna e dal concomitante riassorbimento sulla superficie interna. L'aumento relativo delle dimensioni del ramo in rapporto al corpo avviene dopo la nascita e al momento dell'eruzione dei denti.

Il ruolo delle cartilagini condiloidee nell'accrescimento della mandibola rimane controverso. Una teoria afferma che la proliferazione di questa cartilagine è la principale responsabile dell'aumento di lunghezza e altezza del ramo. Secondo un'altra, esistono convincenti evidenze sperimentali secondo cui la proliferazione delle cartilagini condiloidee è una risposta adattativa alla funzione, piuttosto che determinata geneticamente. È stato evidenziato che la crescita e il rimodellamento del condilo sono significativamente influenzati da fattori locali, quali movimento e carico dell'articolazione temporomandibolare, e sono relativamente immuni da influenze sistemiche, quali carenze di vitamina C e D. Considerando i cambiamenti che avvengono nella dentizione durante la vita, è necessario un continuo adattamento dell'articolazione temporomandibolare allo scopo di mantenere un allineamento occlusivo funzionale tra le arcate dentarie inferiore e superiore: si ritiene che questo adattamento sia in ampia parte dovuto a un continuo rimodellamento del condilo.

Negli adulti, le regioni alveolare e sottoalveolare sono quasi uguali in altezza e il foro mentale si apre a metà distanza tra i margini inferiore e superiore. In caso di caduta di denti, l'osso alveolare viene riassorbito e sia il foro mentale sia il canale mandibolare vengono a trovarsi molto più vicini al margine superiore (Fig. 24.5A). Il foro mentale si colloca a un livello più alto rispetto al canale mandibolare a esso posteriore, cosicché il riassorbimento dell'alveolo nei pazienti edentuli espone all'esterno il nervo a livello del forame, cioè prima del nervo nel canale mandibolare (Cawood e Howell 1988, Lang 1995, Eufinger et al. 1997).

Vascolarizzazione della mandibola

La vascolarizzazione del corpo della mandibola deriva dalla sua principale arteria nutritizia, l'arteria alveolare inferiore, e dai vasi che irrora i muscoli genioglosso, genioioideo e il ventre anteriore del muscolo digastrico (tutti inseriti nella sua faccia interna tra i fori mentali). La vascolarizzazione di questi muscoli è assicurata dal ramo sottolinguale dell'arteria linguale e dal ramo sottomentale dell'arteria faciale. I rami di questi vasi possono perforare la lamina corticale linguale attraverso i fori linguali laterali nella regione premolare e attraverso i fori genieni sulla linea mediana, qualora presenti. Le anastomosi tra questi vasi sono comuni: un ramo dell'arteria sottomentale può anastomizzarsi con l'arteria mentale, permettendo la vascolarizzazione retrograda del corpo e della sinfisi (rilevante nelle fratture mandibolari). La vascolarizzazione della sinfisi mandibolare è importante nella chirurgia degli impianti dentari. Il ramo, incluso l'angolo mandibolare, è irrorato dall'arteria alveolare inferiore e dai vasi che vascolarizzano il muscolo massetere e il muscolo pterigoideo mediale; i vasi che vascolarizzano il muscolo temporale vascolarizzano il processo coronoideo. La vascolarizzazione del condilo mandibolare, dell'articolazione temporomandibolare e dei singoli muscoli masticatori è descritta di seguito (Janfanza et al. 2001, McDonnel et al. 1994, Jacobs et al. 2007, Romanos et al. 2012, Nakajima et al. 2014).

SPAZI TISSUTALI

In letteratura, le descrizioni dei vari "spazi" nella testa e nel collo e la disposizione delle relative fasce sono poco chiare ed estremamente variabili e danno adito a interpretazioni errate. Resta addirittura da chiarire cosa costituisca una "fascia" (Guidera et al. 2012). In mancanza di una definizione comunemente accettata di ciò che costituisca una fascia cervicale, l'importante studio di Grodinsky e Holyoke (1938) può rappresentare un utile punto di partenza.

Il contenuto della fossa infratemporale si trova all'interno di uno spazio ben definito, che include i muscoli masticatori ed è da essi delimitato: tale spazio è noto come spazio masticatorio. Lo spazio masticatorio è chiuso posteriormente dall'inserzione della fascia cervicale profonda (secondo la definizione anglosassone; N.d.C.), del muscolo pterigoideo mediale e del muscolo massetere (fionda pterigomasseterina), e anteriormente, lateralmente al ramo, dalla robusta inserzione del muscolo massetere (lo spazio submasseterino è uno spazio potenziale). Lo spazio masticatorio è chiuso superiormente sia dalla fascia temporale, lateralmente, sia dalla robusta inserzione del muscolo temporale nella fossa temporale (anche il profondo spazio temporale è soltanto uno spazio potenziale). Medialmente al ramo della mandibola, lo spazio pterigomandibolare (parte dello spazio masticatorio) comunica liberamente con la fossa pterigopalatina, offrendo scarsa resistenza alla diffusione di infezioni o tumori. I tumori massellari che penetrano posteriormente coinvolgono in maniera diretta spazio masticatorio/fossa infratemporale e fossa pterigopalatina. La resezione dello spazio masticatorio è stata denominata resezione "compartimentale" della mandibola (McMahon et al. 2013, Blanchaert e Ord 1998).

Sopra il livello dell'arcata zigomatica, la fascia temporale forma i margini superiore e laterale mediante le rispettive inserzioni nella linea temporale superiore e nell'arcata zigomatica. Sotto l'arcata zigomatica, lo strato superficiale della fascia cervicale profonda si sdoppia in due lamine, a rivestire il muscolo massetere e la porzione inferiore del muscolo temporale e del muscolo pterigoideo mediale, definendo ulteriormente i confini dello spazio masticatorio. La lamina superficiale (laterale) ricopre il muscolo massetere e si inserisce nell'arcata zigomatica, mentre la lamina profonda (mediale) decorre sulla superficie profonda del muscolo pterigoideo mediale, inserendosi nella base cranica medialmente al foro ovale (Guidera et al. 2014). Questo rivestimento fasciale dei muscoli masticatori è considerato distinto dalla fascia parotidea. Lo spazio masticatorio contiene i muscoli temporale, massetere, pterigoidei mediale e laterale, il ramo e il processo coronoideo della mandibola, il nervo mandibolare e il ganglio otico, l'arteria mascellare interna e il plesso venoso pterigoideo, e, anterolateralmente, parte del corpo adiposo buccale. Al suo interno si trovano lo spazio submasseterino, lo spazio pterigomandibolare, lo spazio laterale superficiale e quello profondo.

Lo spazio temporale superficiale si trova tra la fascia temporale, lateralmente, e il muscolo temporale, medialmente, mentre lo spazio temporale profondo è uno spazio virtuale e si situa, come lo spazio sub-

masseterino, tra il muscolo temporale, lateralmente, e la fossa temporale del cranio, medialmente; inferiormente, entrambi gli spazi sono in comunicazione con il resto dello spazio masticatorio.

Il limite superiore dello spazio masticatorio è oggetto di dibattito: alcuni suggeriscono che debba trovarsi a livello dell'arcata zigomatica; dato che entrambi gli spazi temporali comunicano con il resto dello spazio masticatorio, è favorita l'ipotesi di un singolo spazio masticatorio che incorpora la fascia temporale, i muscoli e gli spazi temporali (Guidera et al. 2014).

ARTICOLAZIONE TEMPOROMANDIBOLARE

L'articolazione temporomandibolare (ATM) è un'articolazione sinoviale tra la fossa glenoidea (fossa mandibolare) dell'osso temporale e il condilo della mandibola. Si tratta di un'articolazione insolita, in quanto le sue superfici sono rivestite da fibrocartilagine anziché da cartilagine ialina; la fibrocartilagine è meno suscettibile a degenerazione e presenta una maggiore capacità di riparazione. La cavità articolare è divisa in un compartimento superiore e in un compartimento inferiore ("spazi") da un disco articolare fibrocartilagineo.

Il margine anteriore della cavità glenoidea è dato dall'eminanza articolare (tubercolo articolare). Questa cresta trasversale di osso denso, inclinata in basso a un angolo di circa 25° rispetto al piano occlusale, forma la maggior parte della superficie articolare della fossa mandibolare. È fortemente convessa sul piano sagittale, con una leggera concavità sul piano coronale e si estende in fuori lateralmente all'arcata zigomatica come tubercolo articolare. La volta della cavità glenoidea è invece di osso sottile e sovente traslucida quando osservata in controluce, a conferma del fatto che non si tratta di un'area portante dell'articolazione (Hylander 2006). La parete posteriore è formata dalla porzione timpanica, la quale forma costituisce anche la parete anteriore del meato acustico esterno.

La fossa mandibolare è interamente formata dalla porzione squamosa dell'osso temporale e rivestita da un tessuto articolare che si estende anteriormente oltre il rilievo dell'eminanza articolare sul piano preglenoideo. La fessura squamotimpanica segna la giunzione con l'area posteriore non articolare (timpanica). Il *tegmen tympani*, una lamina ossea della porzione petrosa del temporale, si interpone nella faccia mediale della fessura, punto in cui la fessura squamotimpanica diventa fessura petrotimpanica. Il tubercolo postglenoideo, situato alla radice dell'arcata zigomatica, appena anteriormente alla fessura squamotimpanica, separa lateralmente la fessura squamotimpanica dalla lamina timpanica.

Il condilo, inclinato in avanti sul collo a un angolo di circa 30° (antiversione fisiologica), si articola con la fossa sulle sue superfici anteriore e superiore. La forma e l'inclinazione sono variabili e dipendono da età, funzione e dentizione. Sul piano coronale la sua forma varia in base a quella della superficie articolare sovrastante (particolarmente marcata in quei soggetti la cui dieta è a base di cibo particolarmente duro) fin quasi a divenire orizzontale nell'edentulo.

Sebbene sia probabilmente impossibile misurare nell'uomo la pressione che si sviluppa sulle superfici articolari dell'articolazione durante la masticazione, la misurazione diretta delle forze negli animali ha dimostrato che si ha un significativo carico intermittente. Esistono inoltre indiscutibili evidenze teoriche, basate sulla meccanica newtoniana, che confermano che l'articolazione della mandibola è un'articolazione sottoposta a carico. Se sul primo dente molare sinistro viene applicata una forza verticale di 500 N, il condilo destro deve sopportare un carico di ben oltre 300 N (Osborn 1995). Il condilo del lato di bilanciamento nell'atto masticatorio è sottoposto a un carico maggiore rispetto al condilo del lato di lavoro: ciò spiega la ragione per cui i pazienti con un condilo fratturato decidono di masticare dal lato della frattura.

CAPSULA FIBROSA

La parte inferiore dell'articolazione è circondata da fibre serrate, che fissano il condilo della mandibola al disco (legamento collaterale). La parte superiore è circondata da fibre lasse, che fissano il disco all'osso temporale (Fig. 24.6). In questo modo il disco articolare è inserito separatamente sull'osso temporale e sul condilo della mandibola, portando alla formazione di quelle che possono essere considerate due capsule artico-

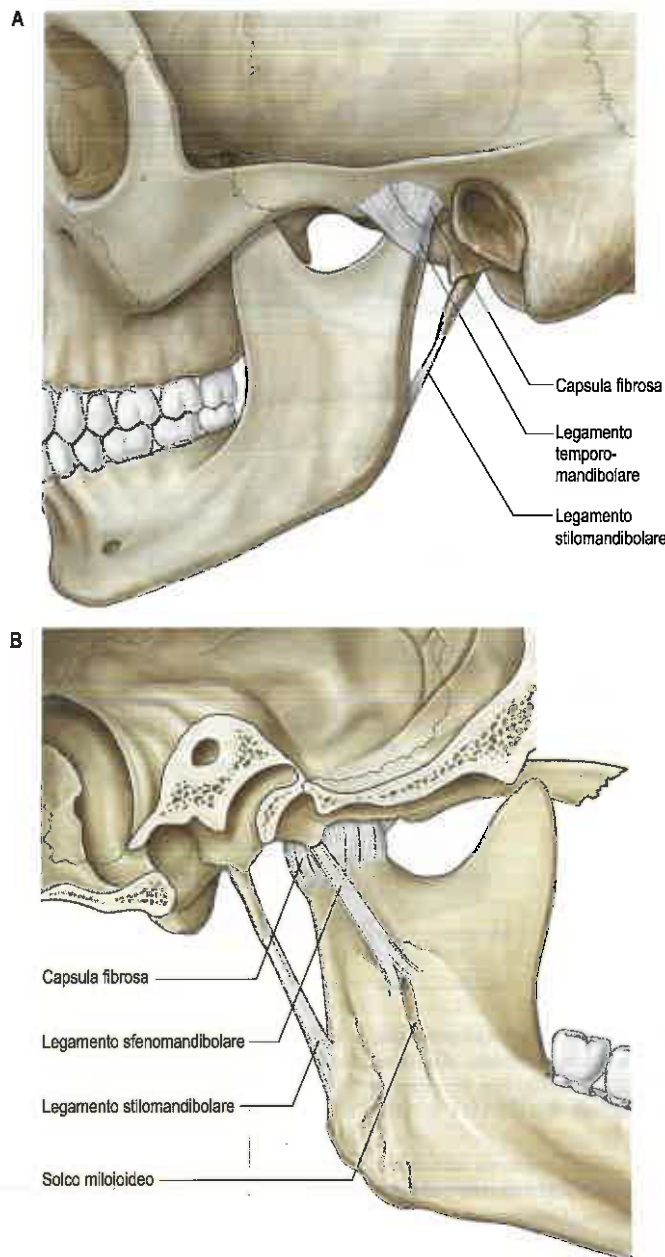


Fig. 24.6 Articolazione temporomandibolare sinistra. A. Faccia laterale. B. Faccia mediale.

lari distinte. Tali inserzioni stabilizzano il disco, pur consentendone la rotazione sul condilo. I fasci più lunghi che uniscono il condilo direttamente all'osso temporale si considerano solo come fibre di rinforzo. La capsula si inserisce in alto anteriormente sul margine anteriore del tubercolo (eminanza) articolare e posteriormente sul labbro anteriore della fessura squamotimpanica e sui margini della fossa mandibolare; in basso, sul contorno inferiore del collo della mandibola.

LEGAMENTI

I legamenti dell'articolazione temporomandibolare sono: il legamento temporomandibolare (laterale), il legamento sfenomandibolare e il legamento stilomandibolare.

Legamento temporomandibolare (laterale)

L'ampio legamento temporomandibolare, che rinforza lateralmente la capsula articolare, si diparte dall'estremità laterale del tubercolo articolare situato sulla radice del processo zigomatico dell'osso temporale (si veda Fig. 24.13). Si estende in basso e indietro a un angolo di circa 45°

sul piano orizzontale, e si fissa sulla faccia laterale e sul margine posteriore del collo del condilo, profondamente rispetto alla parotide. Un corto fascetto di fibre collagene, pressoché orizzontale, connette il tubercolo articolare con il polo laterale del condilo; probabilmente ha funzione di prevenire la dislocazione posteriore del condilo a riposo e a iniziare la traslazione del condilo durante l'apertura della bocca.

Legamento sfenomandibolare

Il legamento sfenomandibolare è situato medialmente alla capsula ed è normalmente separato da essa (si veda Fig. 24.6). È un nastro appiattito e sottile che discende dalla spina dello sfenoide e si espande nel raggiungere la lingula del foro mandibolare; la sua ampiezza media nel punto di inserzione nella mandibola è di circa 12 mm. Alcune fibre attraversano l'estremità mediale della fessura petrotimpanica e si inseriscono sul processo anteriore del martello. Questa parte è un vestigio dell'estremità dorsale della cartilagine di Meckel.

A bocca chiusa, il legamento è allentato di circa 5 mm, mentre si tende quando la bocca è parzialmente aperta. Superiormente, il muscolo pterigoideo laterale, il nervo auricolotemporale e i vasi alveolari inferiori sono situati lateralmente al legamento; in basso il nervo e i vasi decorrono tra il legamento e il collo del condilo. La corda del timpano si trova medialmente e talvolta determina un solco sulla superficie della spina dello sfenoide. Anteroinferiormente, i vasi e il nervo alveolari inferiori e un lobulo della parotide separano il legamento dal ramo della mandibola, mentre i vasi e i nervi diretti al muscolo miloioideo perforano il legamento in prossimità della lingula. Il muscolo pterigoideo mediale è inferolaterale. Il legamento sfenomandibolare rimane separato dalla faringe per mezzo di tessuto adiposo e di una vena faringea.

Legamento stilomandibolare

Il legamento stilomandibolare è un tratto ispessito della fascia cervicale profonda (secondo la definizione anglosassone; N.d.C.) che si estende dall'apice e dall'adiacente superficie anteriore del processo stiloideo fino all'angolo e al margine posteriore del ramo della mandibola (si veda Fig. 24.6). La sua posizione e il suo orientamento indicano che tale legamento non è meccanicamente forzato dai normali movimenti della mandibola e quindi ha solo funzione accessoria.

MEMBRANA SINOVIALE

La membrana sinoviale riveste l'interno della capsula dell'articolazione senza ricoprire il disco o le superfici articolari (condilo, fossa ed eminenza articolare). La membrana sinoviale è più estesa nella zona bilaminare del disco articolare e si solleva posteriormente a formare delle pieghe lasse quando il condilo è situato nella cavità glenoidea. Queste pieghe scompaiono quando il condilo è protruso, in tal caso, la membrana sinoviale appare distesa.

Liquido sinoviale e lubrificazione dell'articolazione

Il coefficiente di attrito tra le superfici articolari dell'articolazione temporomandibolare ha un valore quasi pari a zero (Nickel et al. 2006); tale dato riflette il risultato netto della combinazione tra lubrificazione adeguata dell'articolazione, struttura superficiale delle superfici articolari e disco articolare. La lubrificazione dell'articolazione dipende dal liquido sinoviale, il quale fornisce anche protezione e nutrimento alle superfici articolari, garantendo i nutrienti al disco avascolare. I fosfolipidi tensioattivi (*Surface-Active Phospholipids*, SAP) e l'acido ialuronico rappresentano i lubrificanti principali dell'articolazione e agiscono a protezione delle superfici articolari. Si è ipotizzato che le anomalie del sistema di lubrificazione dell'articolazione, come ad esempio i cambiamenti derivanti da uno stress ossidativo incontrollato, possano svolgere un ruolo nell'insorgenza di disturbi dell'articolazione temporomandibolare (Nitzan 2001).

SUPERFICI ARTICOLARI

Le superfici anteriore e superiore del condilo mandibolare, l'eminenza articolare e il piano preglenoideo della porzione squamosa dell'osso temporale sono le superfici articolari principali dell'articolazione. Ciò è

avvalorato dallo spessore del tessuto articolare che ricopre queste superfici. La fibrocartilagine che riveste il condilo è composta da quattro strati distinti (De Bont et al. 1984). Lo strato più superficiale è costituito da fibre collagene di tipo I, strettamente addensate e disposte perlopiù parallelamente alla superficie articolare e allineate in direzione anteroposteriore (visibili come una striatura all'artrosopia). Questo strato copre uno strato cellulare sottile, la zona di proliferazione, che si continua, oltre i margini dell'articolazione, con lo strato cambiale del periostio. Il terzo strato, formato da cartilagine ipertrofica, è ricco di matrice intercellulare: contiene condrociti disseminati in profondità e fibre collagene di tipo II orientate casualmente. Il quarto strato, immediatamente al di sopra dell'osso subcondrale, costituisce la zona di calcificazione. Sebbene con l'età il numero di condrociti all'interno della zona ipertrofica diminuisca, sono state identificate *post mortem* cellule mesenchimali indifferenziate in campioni di tutte le età (Hansson et al. 1977). Ciò sta a indicare che, nella cartilagine condiloidea, la capacità proliferativa e di riparazione persiste e può essere la ragione per cui il condilo si rimodella per tutta la vita (Robinson 1993, Toller 1974).

DISCO ARTICOLARE

Il disco articolare divide l'articolazione in uno spazio superiore (disco-temporale) e in uno spazio inferiore (discomandibolare), entrambi riempiti di liquido sinoviale. Il disco ha forma ovale ed è costituito da tessuto connettivo fibroso denso avascolare con una certa condificazione nelle zone di massimo carico (Fig. 24.7). Presenta un margine esterno spesso, che forma un anello periferico, e una depressione centrale sulla superficie inferiore, che accoglie la superficie articolare del condilo della mandibola. La concavità si sviluppa probabilmente come risposta meccanica alla pressione esercitata dal condilo quando quest'ultimo ruota all'interno dell'anello. Il disco è mantenuto a contatto del condilo in tre modi: i suoi margini sono fusi con la porzione di capsula che circonda strettamente il compartimento articolare inferiore e che si inserisce intorno al collo del condilo; vi sono fasci ben definiti nel legamento capsulare fissano il disco ai poli mediale e laterale del condilo (legamento collaterale); infine, uno spesso anello impedisce che il disco scivoli via dal condilo (capacità di autocentraggio; si veda oltre) a condizione che condilo e disco siano fermamente alloggiati nella fossa mandibolare (come avviene di norma).

In sezione sagittale, il disco presenta tre porzioni distinte: una banda anteriore, una zona intermedia più sottile e una banda posteriore, più spessa. La sua superficie superiore è concavo-convessa nel punto in cui si adatta alla convessità dell'eminenza articolare e alla concavità della fossa mandibolare. Posteriormente il disco si inserisce in una regione riccamente vascolarizzata e innervata, la cosiddetta zona bilaminare (inserzione posteriore). Tale zona bilaminare si divide in due lamine e, a differenza del resto del disco, ha normalmente funzione di inserzione, piuttosto che di sostegno intra-articolare. La lamina superiore è composta da tessuto fibroelastico e si inserisce nella fessura squamotimpanica. La porzione mediale della lamina superiore presenta un addensamento di fibre elastiche, visibili come protuberanza obliqua posteriore all'artrosopia. La lamina inferiore è composta da tessuto fibroso non elastico e si inserisce sulla faccia posteriore del condilo. Il tessuto connettivo, compreso tra la lamina superiore e quella inferiore, è ben innervato e contiene un ricco plesso vascolare, mentre la porzione centrale del disco stesso appare priva di vascolarizzazione e di innervazione. Il movimento anteriore del complesso disco-condilo genera un aumento del volume dell'inserzione posteriore per via delle pressioni negative generate, con conseguente afflusso di sangue nel plesso venoso. Tale meccanismo di pompaggio è importante per il nutrimento dell'articolazione (Stegenga e de Bont 2006).

Compartimento articolare superiore e inferiore

Lo spazio articolare superiore contiene circa 1,2 mL di liquido sinoviale, quello inferiore circa 0,9 mL. Entrambi gli spazi possono essere distesi notevolmente dall'immissione di fluido, per scopi diagnostici nell'artrografia dell'articolazione temporomandibolare, per scopi terapeutici nell'artrocentesi e per migliorare accesso e visibilità nell'artroscopia. Entrambi gli spazi articolari presentano i recessi, o tasche, anteriore e posteriore, tutti rivestiti dalla membrana sinoviale, la quale assume una tonalità grigia quando osservata con un artroscopio.

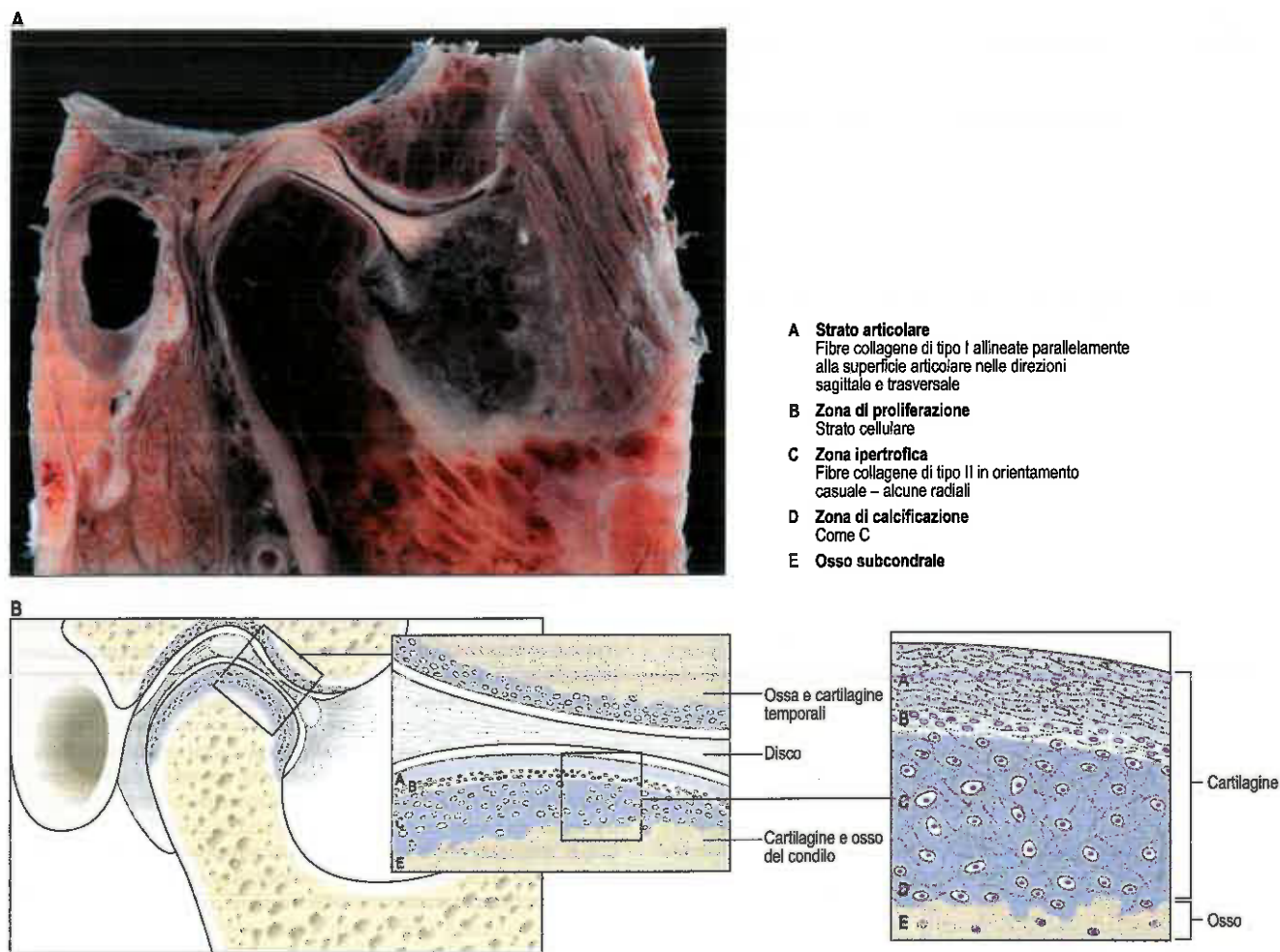


Fig. 24.7 Sezione sagittale dell'articolazione del ginocchio sinistro. **A.** Si noti il rapporto del meato acustico esterno e del disco articolare con il condilo mandibolare. **B.** Struttura microscopica della cartilagine del condilo. (A. Per gentile concessione del Prof. Cristina Manzanera Céspedes, Anatomy and Human Embryology Unit, Bellvitge Campus, University of Barcelona.)

Funzioni del disco articolare

Le superfici articolari del condilo mandibolare e della fossa mandibolare sono estremamente incongrue. L'usura delle superfici articolari può essere ridotta dalla presenza di un disco articolare deformabile, il quale non soltanto distribuisce il carico compressivo dell'articolazione su una zona di contatto più estesa, ma riduce anche significativamente la forza di attrito sul condilo e sulla fossa mandibolare, separando i movimenti di scivolamento e rotazione in compartimenti articolari distinti.

Il disco articolare aiuta a lubrificare l'articolazione mediante l'accumulo del fluido espulso dalle aree sottoposte a carico, creando in tal modo un lubrificante essudativo. Inoltre, grazie alla sua flessibilità, dovuta all'elevato contenuto di acqua e alle sue proprietà viscoelastiche, il disco agisce quasi come un fluido, riducendo ulteriormente l'attrito all'interno dell'articolazione e contribuendo quindi alla lubrificazione. L'attrito tra le superfici articolari in assenza del disco è 2-3 volte maggiore rispetto a quello con il disco in situ.

Il ruolo del disco rispetto alla stabilità dell'articolazione è controverso: alcuni ritengono che un disco deformabile e viscoelastico stabilizzi il condilo all'interno dell'articolazione riempiendo lo spazio articolare, mutevole e irregolare, che si crea durante il movimento. Il disco si sposta in maniera quasi congruente al condilo grazie al controllo esercitato da forze neuromuscolari: il capo superiore del muscolo pterigoideo laterale, in avanti, e il tessuto elastico nella regione bilaminare, indietro, spingono il disco in avanti o indietro, rispettivamente. Inoltre, la forma del disco, con il suo spesso anello "autostabilizzante", aiuta a impedire che il disco scivoli via dal condilo. Una teoria alternativa afferma che la presenza di un disco articolare molto lubrificato raddoppi il numero di superfici di scivolamento, virtualmente prive di attrito, e in tal modo destabilizzi il condilo, proprio come calpestare una buccia di banana

destabilizza il piede. Questi due ruoli non si escludono a vicenda. Un disco deformabile stabilizza il condilo all'interno dell'articolazione, mentre, raddoppiando le superfici prive di attrito, il gruppo disco-condilo scivola liberamente sotto un carico compressivo e viene quindi "destabilizzato".

RAPPORTI

Superiormente, la sottile volta della cavità glenoidea presenta uno spessore medio di 0,9 mm (intervallo 0,2-4 mm) e separa lo spazio articolare superiore dalla fossa cranica media. A volte, questa lamina ossea viene perforata a causa di processi infiammatori oppure inavvertitamente nel corso di interventi chirurgici sull'articolazione, soprattutto nel risolvere un'anchilosì, più raramente in seguito a un violento trauma della mandibola in cui il condilo viene spinto in alto. L'arteria mascellare interna e i suoi rami prossimali, in particolar modo l'arteria meningea media, si trovano medialmente alla capsula articolare. La porzione superiore della capsula parotidea, che racchiude i rami del nervo faciale che innervano i muscoli della parte superiore della faccia, incluso il muscolo orbicolare dell'occhio, è posta lateralmente alla capsula articolare; i sottili rami nervosi sono a rischio di lesione durante gli interventi chirurgici sull'articolazione. La porzione superiore della fossa infratemporale contiene i due capi del muscolo pterigoideo laterale ed è situata anteriormente al condilo (Fig. 24.8); è in questo spazio, posto davanti all'eminanza articolare, che il condilo viene dislocato in seguito a lussazione dell'articolazione temporomandibolare o a frattura, in questo caso, la dislocazione del condilo è dovuta al vettore di trazione proveniente dal muscolo pterigoideo laterale, il quale si inserisce nella parte anteriore del collo del condilo. Posteriormente,

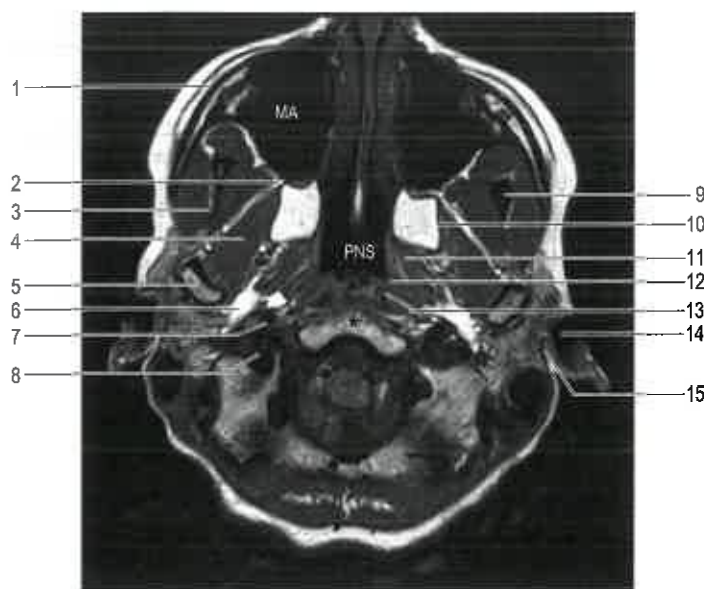


Fig. 24.8 RM assiale T1-pesata a livello del meato acustico esterno. Legenda: 1, corpo dell'osso zigomatico; 2, fossa pterigopalatina; 3, muscolo temporale; 4, muscolo pterigoideo laterale; 5, condilo; 6, strato adiposo parafaringeo; 7, arteria carotide interna; 8, bulbo/foro giugulare; 9, processo coronoideo; 10, lamina laterale del processo pterigoideo; 11, *torus tubarius*; 12, fossetta di Rosenmüller; 13, muscolo lungo del collo; 14, meato acustico esterno; 15, lobo superficiale della parotide. Abbreviazioni: MA, seno mascellare; PNS, spazio retronasale. *, arco posteriore dell'atlante.

la lamina timpanica e il *tegmen tympani* separano l'articolazione dalla cavità dell'orecchio medio. La perforazione di questa sottile parete ossea dell'orecchio medio è una complicanza che può verificarsi durante l'artroscopia dell'articolazione temporomandibolare.

VASCULARIZZAZIONE E INNERVAZIONE

L'innervazione dell'articolazione temporomandibolare è assicurata dai rami mandibolari della branca mandibolare del nervo trigemino, prevalentemente attraverso il ramo auricolotemporale, insieme ai rami dei nervi masseterino e temporali profondi. Al contrario, i tessuti articolari e la parte compatta del disco articolare non presentano innervazione. Le fibre simpatiche postgangliari innervano i tessuti associati al legamento capsulare e alla zona bilaminare posteriore più lassa del disco. La capsula dell'articolazione temporomandibolare, il legamento temporomandibolare laterale e il tessuto retroarticolare contengono meccanocettori e nocicettori. Gli stimoli provenienti dai meccanocettori forniscono la sensibilità propriocettiva che contribuisce al controllo della postura e del movimento della mandibola.

La vascularizzazione dell'articolazione è assicurata da rami provenienti lateralmente dall'arteria temporale superficiale e medialmente dall'arteria mascellare interna. I vasi perforanti che vascularizzano il muscolo pterigoideo laterale possono distribuirsi anche al condilo. Le vene, che drenano la superficie anteriore dell'articolazione e i tessuti a essa associati, si aprono nel plesso che circonda il muscolo pterigoideo laterale, mentre quelle che drenano la regione posteriore sono tributarie del plesso venoso situato nella zona bilaminare del disco. La pressione positiva e negativa generata dai movimenti in avanti e indietro del condilo sposta il sangue tra queste regioni. Il drenaggio linfatico avviene in profondità verso i linfonodi cervicali superiori che circondano la vena giugulare interna.

MOVIMENTI DELLA MANDIBOLA

Movimenti del condilo nell'articolazione temporomandibolare

La funzione principale della mandibola è di esercitare, attraverso i denti, la forza necessaria a frantumare il cibo in particelle più piccole e facilitare in questo modo la digestione. I semplici movimenti verticali dei

denti dell'arcata inferiore creano una forza di schiacciamento insufficiente persino a frantumare del cibo non molto duro. L'uomo utilizza i movimenti di lateralità della mandibola per generare una forza di taglio che aumenta l'efficacia del colpo masticatorio di potenza nella masticazione. I minimi movimenti di scivolamento laterale rispetto al corpo dell'intera mandibola, conosciuti come spostamenti di Bennett, non sono significativi. Un ampio movimento di lateralità è possibile solo quando la mandibola ruota orizzontalmente intorno a un condilo, mentre l'altro condilo scivola in avanti e indietro. L'articolazione temporomandibolare è strutturalmente adatta per compiere sia lo scivolamento/traslazione sia la rotazione/movimento a perno su un piano sagittale. Lo scivolamento/traslazione avviene perché le fibre capsulari che circondano il compartimento superiore dell'articolazione sono lasse, mentre quelle che costituiscono il compartimento inferiore dell'articolazione sono tese e permettono al condilo solo di ruotare sulla depressione all'interno dell'anello del disco articolare. Di norma, la massima escursione di apertura della bocca misurata a livello dei denti incisivi superiori e inferiori è di 35-50 mm; i primi 15-25 mm sono dovuti al movimento a perno del condilo, il resto si deve alla traslazione del condilo. L'escursione dei movimenti dell'adulto si raggiunge intorno ai 10 anni nelle donne e ai 15 anni nell'uomo; le escursioni laterali normalmente raggiungono un'ampiezza di 8-12 mm a livello degli incisivi inferiori. Durante la massima apertura normale, il condilo ha effettuato la traslazione sulla cresta, o appena inferiormente a essa, dell'eminanza articolare; oltre questo punto, la traslazione causa la sublussazione e dislocazione dell'articolazione.

Abbassamento simmetrico

L'abbassamento simmetrico della mandibola è associato al movimento che prepara l'atto masticatorio di incisione. All'inizio, ciascun condilo della mandibola ruota nel compartimento articolare all'interno dell'anello del suo disco. Dopo alcuni gradi di apertura, il condilo continua a ruotare all'interno del suo disco ed entrambi i condili scivolano in avanti, portandosi sotto l'eminanza articolare del compartimento articolare superiore. Senza questo scivolamento in avanti, o traslazione, diventa impossibile proseguire l'apertura in basso della mandibola oltre i 25 mm.

Le opinioni sul perché avvenga questo scivolamento in avanti divergono: il fatto che in un cadavere il condilo scivoli ancora in avanti quando la mandibola viene abbassata suggerisce che non si tratti di un riflesso neuromuscolare, bensì della conseguenza di vincoli meccanici. Quando la mandibola si abbassa, il legamento temporomandibolare si tende rapidamente (Osborn 1995) e il legamento teso agisce come un ostacolo che permette alla mandibola soltanto due movimenti rotatori: l'oscillazione intorno all'inserzione superiore del legamento e la rotazione intorno al compartimento inferiore. L'estremità inferiore del legamento teso agisce come un fulcro per il movimento che converte la spinta in basso e indietro della forza di abbassamento rotatoria (generata in avanti dai muscoli digastrico e geniojoideo) in una forza che guida il condilo in alto e in avanti nella concavità del disco articolare sovrastante. Ciò spinge quindi il disco in avanti. L'oscillazione intorno all'inserzione superiore crea in alto uno spazio affinché il disco scivoli ulteriormente in avanti, cosa resa possibile dalla lassità della porzione superiore della capsula fibrosa. I due movimenti di rotazione e oscillazione sono indissolubilmente connessi dal legamento temporomandibolare teso e, mediante il condilo, si combinano per mantenere il disco a stretto contatto con il tubercolo articolare, mentre la mandibola si abbassa. Il disco è stabilizzato dalla sua robusta inserzione sul condilo e dai margini ispessiti del suo anello che ne evitano lo scivolamento attraverso la più sottile area compressa situata tra il centro del condilo e l'eminanza articolare.

Con il progredire dello scivolamento del condilo in avanti, il controllo esercitato dal legamento temporomandibolare diminuisce. La lingua della mandibola, allontanandosi dalla spina dello sfenoide, tende il legamento sfenomandibolare, che all'inizio era rilassato e che ora agisce allo stesso modo del legamento temporomandibolare, per mantenere il condilo contro il tubercolo articolare. L'apertura simmetrica sembra pertanto essere costituita da almeno tre fasi separate: una fase precoce controllata dal legamento temporomandibolare e dall'eminanza articolare; una fase intermedia breve nella quale entrambi o nessuno dei legamenti temporomandibolare e sfenomandibolare agiscono come limitatori del movimento; e una fase tardiva controllata dal legamento sfenomandibolare e dall'eminanza articolare.

Cambiamenti nella posizione del disco durante i movimenti

Con i denti in occlusione, il condilo è accolto nella cavità glenoidea e il disco intra-articolare è adagiato sulla testa del condilo; la sua banda posteriore è situata a ore 12 dal centro della testa del condilo sul piano sagittale (Fig. 24.9A). Quando la mandibola comincia ad abbassarsi (Fig. 24.9B), il condilo ruota all'interno del compartimento articolare inferiore e il disco rimane fermo. All'incirca a metà dell'abbassamento, il condilo e il disco iniziano a muoversi in avanti insieme, in modo da mantenere la loro posizione relativa (Fig. 24.9C). Nel punto di massimo abbassamento (Fig. 24.9D), la testa del condilo scivola ancora più avanti rispetto al disco; il disco ruota all'indietro rispetto al condilo a causa della trazione della lamina superiore elastica dell'inserzione posteriore, in modo che la banda anteriore del disco articolare si trovi sopra la porzione più rilevata del condilo. Per effetto di questo movimento differenziale, il disco si sposta di una distanza pari soltanto a circa la metà di quella percorsa dal condilo. La chiusura della bocca prevede il movimento indietro di disco e condilo in concomitanza sotto l'influenza delle fibre elastiche nella lamina superiore dell'area bilaminare posteriore al disco stesso (Fig. 24.9E), il quale, a sua volta, ripercorre all'indietro il proprio movimento di rotazione angolare (Fig. 24.9F) per riportarsi alla posizione di partenza del ciclo.

Spesso gli spostamenti del disco possono essere sfasati rispetto a quelli del condilo, causando un'interruzione nel movimento continuo della mandibola. Il disco è normalmente tirato anteromedialmente dal muscolo pterigoideo laterale, evitando così la traslazione in avanti solo del condilo. Quando il disco si trova in questa posizione, la sua banda posteriore è anteriore rispetto al condilo, il che causa un'interruzione nella traslazione in avanti del condilo. Con l'aumentare della forza del condilo sul disco, le inserzioni posteriori elastiche del disco sono stirate fino a che la resistenza al movimento non viene vinta e il disco non recupera un rapporto normale con il condilo, che si associa a uno schiocco udibile (udibile dal paziente e in alcuni casi anche dagli altri). Non appena il normale rapporto disco-condilo viene ristabilito, la bocca è libera di raggiungere la massima apertura (si veda Fig. 24.9C,D) e successivamente, durante la chiusura della bocca, il disco può scattare davanti al condilo; questo fenomeno è noto come *clicking* reciproco o lussazione del disco accompagnata da riduzione. Se il disco rimane completamente in avanti rispetto alla testa del condilo e non recupera un rapporto normale con esso durante l'apertura, il condilo viene ostacolato in un'ulteriore traslazione in avanti e l'apertura della bocca è limitata. Si tratta di una condizione clinica comune, opportunamente conosciuta con il nome di *closed lock* o lussazione del disco senza riduzione (si veda oltre).

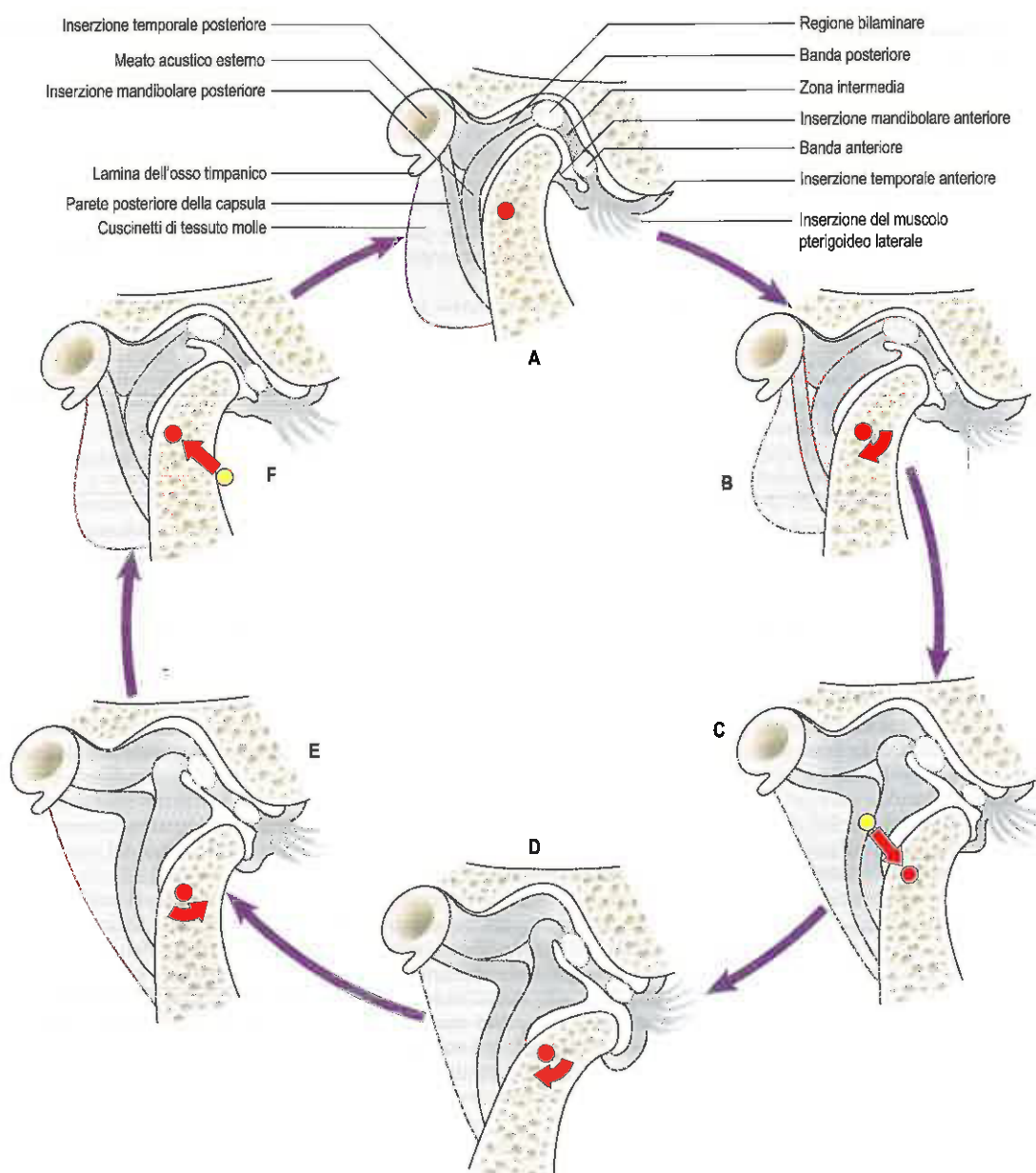


Fig. 24.9 Cambiamenti nei rapporti tra condilo della mandibola, disco articolare e superficie articolare dell'osso temporale durante un ciclo di apertura completa (A → D) e chiusura (D → A) della bocca.

Abbassamento eccentrico della mandibola

Il movimento della mandibola durante la masticazione può essere suddiviso in tre parti: apertura, chiusura e colpi masticatori di potenza. L'abbassamento eccentrico della mandibola è correlato alla preparazione di un colpo masticatorio di potenza. Il condilo della mandibola sul lato di bilanciamento scivola in avanti e indietro durante i movimenti di lateralità associati al colpo masticatorio di potenza sul lato di lavoro. I muscoli masticatori hanno in questo momento un maggiore controllo sui movimenti della mandibola rispetto ai legamenti temporomandibolare e sfenomandibolare, che comunque, durante l'abbassamento, mantengono il condilo fermamente contrapposto al tubercolo articolare.

Innalzamento eccentrico e simmetrico della mandibola

Durante l'innalzamento della mandibola, i muscoli masticatori agiscono sinergicamente, esercitando una forza che riporta le superfici dell'articolazione l'una contro l'altra. Questa forza comprime i tessuti articolari e accorcia potenzialmente i legamenti che a questo punto non limitano più i movimenti della mandibola. In queste condizioni, i movimenti della mandibola e le posizioni dei condili sono controllati da meccanismi neuromuscolari (entro i limiti imposti da tubercolo articolare, superfici di occlusione dei denti e presenza di cibo tra di essi). Si noti che il condilo del lato di bilanciamento si sposta più lontano ed è sottoposto a un carico maggiore, durante ogni forte colpo masticatorio di potenza. I carichi su ciascuna articolazione, quella del lato di lavoro e quella del lato di bilanciamento, guidano ciascun condilo nel modo più efficace sotto il proprio tubercolo articolare.

Schema di movimento (di Posselt)

Lo schema di movimento di Posselt definisce l'ampiezza dello spazio in cui si realizzano tutti i movimenti della mandibola, considerando i limiti imposti dalle caratteristiche anatomiche dell'articolazione, quali forma o dimensioni di arcata mascellare e mandibola, occlusione dei denti, nonché inserzioni muscolari e legamentose. I movimenti mandibolari in corrispondenza di questi estremi prendono il nome di "movimenti di confine".

Nei movimenti volontari forzati della mandibola, a partire dalla posizione di riposo fino al massimo abbassamento, la traiettoria del margine incisivo della mandibola si compie in due fasi. La prima fase è un movimento di rotazione a cerniera durante il quale i condili sono mantenuti all'interno delle fosse mandibolari. Quando l'arcata mandibolare è abbassata di circa 25 mm, si compie la seconda fase dell'apertura attraverso un movimento di scivolamento anteriore o protrusione dei condili al di sotto dei tubercoli articolari, accompagnato quindi da un'ulteriore rotazione.

Se si compie uno sforzo cosciente, è possibile effettuare un movimento di innalzamento della mandibola in cui il contatto tra i denti avviene in una posizione di massima protrusione, alla quale deve far seguito la retrazione per riportare la mandibola alla posizione di partenza. Considerazioni simili si applicano ai movimenti di lateralità: la rotazione della mandibola intorno al condilo retratto e la protrusione del condilo controlaterale rappresentano dei fattori limitanti dal punto di vista anatomico, raramente riscontrati durante la funzione normale.

Sebbene tutti i movimenti della mandibola si compiano lungo i movimenti di confine o all'interno di essi, la conoscenza di questi ultimi fornisce scarse informazioni sulla natura dei movimenti durante la masticazione o sui movimenti abituali liberi ("a vuoto") durante l'innalzamento e l'abbassamento, caratterizzati da una traiettoria più limitata.

Posizione del disco e disordini interni

Le anomalie della posizione del disco (denominate nell'insieme disordini interni) hanno attirato notevole attenzione come causa di rumori articolari (*clicking*), limitazione del movimento mandibolare e/o dolore. La posizione del disco è considerata normale quando, con la mandibola a riposo, la banda posteriore è situata a ore 12 dal centro del condilo sul piano sagittale. La dislocazione del disco anteromedialmente è molto comune. La risonanza magnetica (RM) e l'artrografia hanno dimostrato che, sebbene posizione del disco e sintomi clinici siano spesso correlati, una percentuale notevole di soggetti con una funzionalità dell'articolazione temporomandibolare apparentemente normale presenta una dislocazione del disco e, di converso, pazienti il cui disco è posizionato normalmente possono presentare una grave riduzione dell'apertura della bocca.

Analogamente, gli individui con disco dislocato che hanno subito interventi chirurgici di riposizionamento spesso mostrano un miglioramento funzionale nonostante la persistente dislocazione del disco intra-articolare e viceversa.

Occorre notare che non sempre la limitata apertura della bocca è correlata alla dislocazione del disco o alla non riducibilità, ma può essere la conseguenza di una compromissione della lubrificazione articolare o della mobilità del disco. Si ipotizza inoltre che, in casi asintomatici con movimenti normali, un disco "dislocato" anteriormente possa essere considerato alla stregua di una variante anatomica normale (Stegenga e de Bont 2006) senza indicazione di trattamento.

Sembrerebbe che la capacità adattativa di rimodellamento dell'articolazione (sia del condilo mandibolare sia della fossa mandibolare) oltre alla lubrificazione dell'articolazione, siano importanti per il mantenimento della funzionalità dell'articolazione temporomandibolare.

SVILUPPO DELL'ARTICOLAZIONE TEMPOROMANDIBOLARE

Gli elementi ossei dell'articolazione secondaria della mandibola si sviluppano nella membrana come due distinti addensamenti del mesenchima della cresta neurale tra l'8ª e la 12ª settimana di vita intrauterina. Questo processo è differente da quello che accade nella maggior parte delle articolazioni sinoviali, dove un singolo blastema si cava per dare origine allo spazio articolare e le superfici articolari delle ossa sono derivate dallo stesso addensamento di tessuto. Lo sviluppo distinto delle porzioni temporale e condiloidea dell'articolazione temporomandibolare comporta che la superficie articolare di ciascun osso sia coperta da uno strato di cellule in proliferazione in continuità con il periostio che circonda ogni singolo elemento osseo (Fig. 24.10).

MUSCOLI

I quattro muscoli masticatori principali sono i muscoli pterigoidei mediale e laterale, temporale e massetere; la loro azione provoca i movimenti della mandibola a livello delle articolazioni temporomandibolari.

La fossa infratemporale contiene i muscoli pterigoidei mediale e laterale e il tendine del muscolo temporale. Il muscolo massetere è situato sulla faccia, in particolare sulla superficie laterale del ramo della mandibola, e verrà descritto in questa sede.

Muscolo massetere

Il muscolo massetere (Fig. 24.11) consiste di tre capi che si uniscono anteriormente. Il capo superficiale è il più ampio e si connette mediante una spessa aponeurosi al processo mascellare dell'osso zigomatico e ai due terzi anteriori del margine inferiore dell'arcata zigomatica. Le sue fibre si dirigono in basso e indietro, e vanno a inserirsi sull'angolo e sulla metà inferoposteriore della superficie laterale del ramo della mandibola. Le fibre superficiali formano un angolo di circa 10° sull'asse

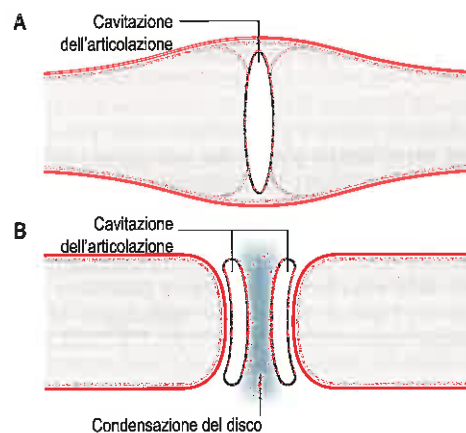


Fig. 24.10 A,B. Sviluppo dell'articolazione temporomandibolare; le componenti temporale e condiloidea dell'articolazione originano da due addensamenti separati di ectomesenchima.

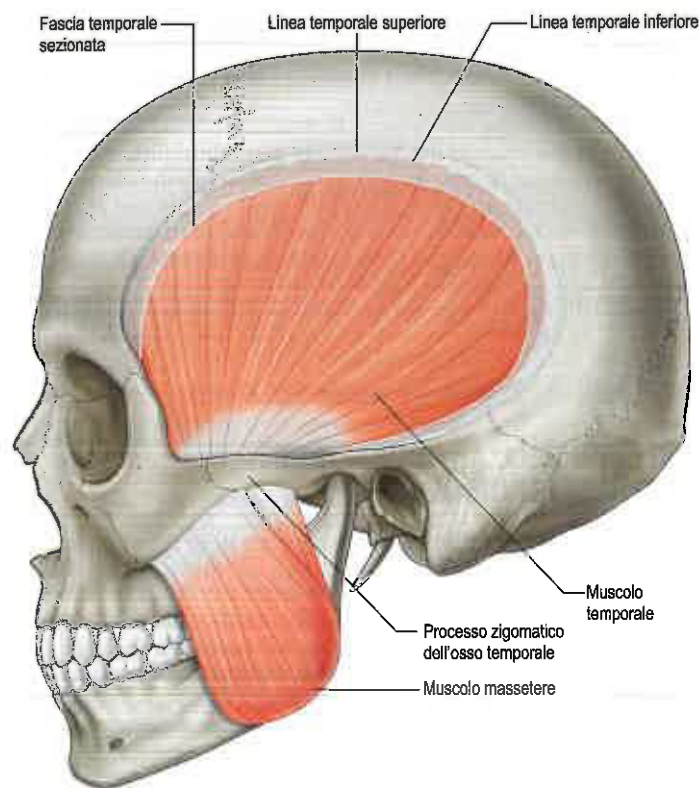


Fig. 24.11 Muscoli massetere e temporale. (Da Drake RL, Vogl AW, Mitchell A [eds], Gray's Anatomy for Students, 2a ed., Elsevier, Churchill Livingstone. Copyright 2010.)

verticale, visibile negli individui magri. Sul piano coronale (frontale), il muscolo forma un angolo di 10° con il ramo mandibolare. Setti tendinei intramuscolari in questo strato sono responsabili dei rilievi sulla superficie del ramo. Lo strato intermedio del massetere origina dalla faccia mediale dei due terzi anteriori dell'arcata zigomatica e dal margine inferiore del terzo posteriore della stessa arcata, andando a inserirsi nella porzione centrale del ramo della mandibola. Il capo profondo origina dalla superficie interna dell'arcata zigomatica e si fissa sulla porzione superiore del ramo della mandibola e sul suo processo coronoideo. Le fibre profonde decorrono verticalmente e sono evidenti appena anteriormente all'articolazione temporomandibolare, punto in cui non sono ricoperte dagli strati più superficiali. È tuttora in corso un dibattito per stabilire se alcune fibre del massetere si inseriscano o meno sulla superficie anterolaterale del disco articolare dell'articolazione temporomandibolare. L'ipertrofia del massetere può presentarsi unilateralmente o bilateralmente. L'eziologia è incerta e può essere associata a una prominente dell'angolo mandibolare. Il trattamento può realizzarsi tramite riduzione chirurgica della porzione inferiore del muscolo per definire il contorno dell'angolo mandibolare o tramite iniezione di tossina botulinica per paralizzare i nervi motori.

Rapporti Superficialmente il muscolo massetere è in rapporto con cute, platysma, muscoli risorio e grande zigomatico, parotide e rispettivo dotto, rami del nervo faciale e rami dei vasi traversi della faccia (rami dei vasi temporali superficiali). Profondamente sono situati il muscolo temporale e il ramo della mandibola. Il margine anteriore del muscolo massetere è separato dal muscolo buccinatore e dal ramo buccale del nervo mandibolare da un cuscinetto adiposo buccale (corpo adiposo) ed è incrociato dalla vena faciale; il margine posteriore è coperto dalla parotide. Il nervo e l'arteria masseterina raggiungono la superficie profonda del muscolo massetere passando sopra l'incisura mandibolare.

Vascolarizzazione Il muscolo massetere è vascolarizzato dal ramo masseterino dell'arteria mascellare interna, dall'arteria faciale e dal ramo trasverso della faccia dell'arteria temporale superficiale.

Innervazione Il muscolo massetere è innervato dal ramo masseterino del tronco anteriore del nervo mandibolare.

Azioni Il muscolo massetere, durante la masticazione, innalza la mandibola e determina l'occlusione dentaria, mentre ha un effetto ridotto sui movimenti di lateralità, protrusione e retrazione. Quando la mandibola è in posizione di riposo, la sua attività elettrica è minima.

Infezioni dello spazio submasseterino Lo spazio submasseterino è uno spazio potenziale (si veda sopra "Spazio masticatorio") creato dalla robusta inserzione del muscolo massetere al ramo. Talvolta, un'infezione a livello del terzo dente molare della mandibola può diffondersi indietro, lateralmente al ramo della mandibola, e il pus si accumula profondamente all'inserzione del muscolo massetere nello spazio submasseterino. Tale ascesso, situato profondamente a questo muscolo spesso, provoca un rigonfiamento poco visibile, accompagnandosi però a un forte spasmo del muscolo e a un'importante limitazione dell'abbassamento della mandibola (trisma).

Muscolo temporale

Il muscolo temporale (si veda Fig. 24.11; Fig 24.12) origina dall'intera fossa temporale giungendo fino alla linea temporale inferiore – a eccezione della parte formata dall'osso zigomatico – e dalla superficie profonda della fascia temporale. Le sue fibre convergono e discendono in un tendine che decorre attraverso lo spazio delimitato tra l'arcata zigomatica e la superficie laterale del cranio. Tra la fascia temporale, che si inserisce sulla superficie superiore dell'arcata zigomatica, e il muscolo, che passa sotto l'arcata, si delimita un piano attraverso il quale è possibile introdurre un elevatore, praticando un'incisione sopra la linea dei capelli, allo scopo di ridurre una frattura dell'arcata zigomatica o dell'osso zigomatico (approccio di Gilles). Il muscolo temporale si inserisce sulla superficie mediale, sull'apice, sui margini anteriore e posteriore del processo coronoideo e sul margine anteriore del ramo della mandibola, fin quasi al terzo dente molare. Le sue fibre anteriori sono orientate verticalmente, quelle più posteriori quasi orizzontalmente, e le fibre intermedie sono orientate con gradi di inclinazione graduati, a mo' di ventaglio. In alcuni casi, le fibre del muscolo temporale possono inserirsi sul disco articolare. L'ipertrofia del muscolo temporale, meno rispetto a quella masseterina, può svilupparsi unilateralmente o bilateralmente, generando una prominente della fossa temporale che può essere considerata antiestetica. Il trattamento preferito per questa condizione è l'iniezione di tossina botulinica che paralizzava i nervi motori.

Rapporti Superficialmente al muscolo temporale si trovano cute, muscoli auricolari anteriore e superiore, fascia temporale, vasi temporali superficiali, nervo auricolotemporale, rami temporali del nervo faciale, nervo zigomaticotemporale, galea aponeurotica (epicranio), arcata zigomatica e muscolo massetere. Profondamente il muscolo è in rapporto con la fossa temporale, in alto, e le strutture che occupano la fossa infratemporale, in basso. Dietro il tendine del muscolo si trovano i nervi e i vasi masseterini che sorpassano l'incisura mandibolare. Il margine anteriore è separato dall'osso zigomatico da un cuscinetto di tessuto adiposo.

Vascolarizzazione Il muscolo temporale è vascolarizzato dai rami temporali profondi del secondo segmento dell'arteria mascellare interna, che penetrano nella sua faccia profonda, e dai rami temporali medi dell'arteria temporale superficiale, che penetrano nella sua faccia laterale. L'arteria temporale profonda anteriore vascolarizza il 20% del muscolo (porzione anteriore), mentre l'arteria temporale profonda posteriore, che penetra nella porzione intermedia, ne vascolarizza il 40% (porzione intermedia); infine, l'arteria temporale media, che penetra nel muscolo posteriormente, ne vascolarizza il restante 40% (porzione posteriore). All'interno del muscolo si realizzano numerose anastomosi vascolari (Cheung 1996).

Innervazione Il muscolo temporale è innervato dai rami temporali profondi anteriore, medio e posteriore del tronco anteriore del nervo mandibolare.

Azioni Il muscolo temporale innalza la mandibola e, in questo modo, chiude la bocca e porta in occlusione i denti. Questo movimento richiede sia la spinta verso l'alto delle fibre anteriori sia la spinta all'indietro delle fibre posteriori, perché il condilo della mandibola, quando la bocca è aperta, poggia sull'eminanza articolare. Il muscolo contribuisce an-

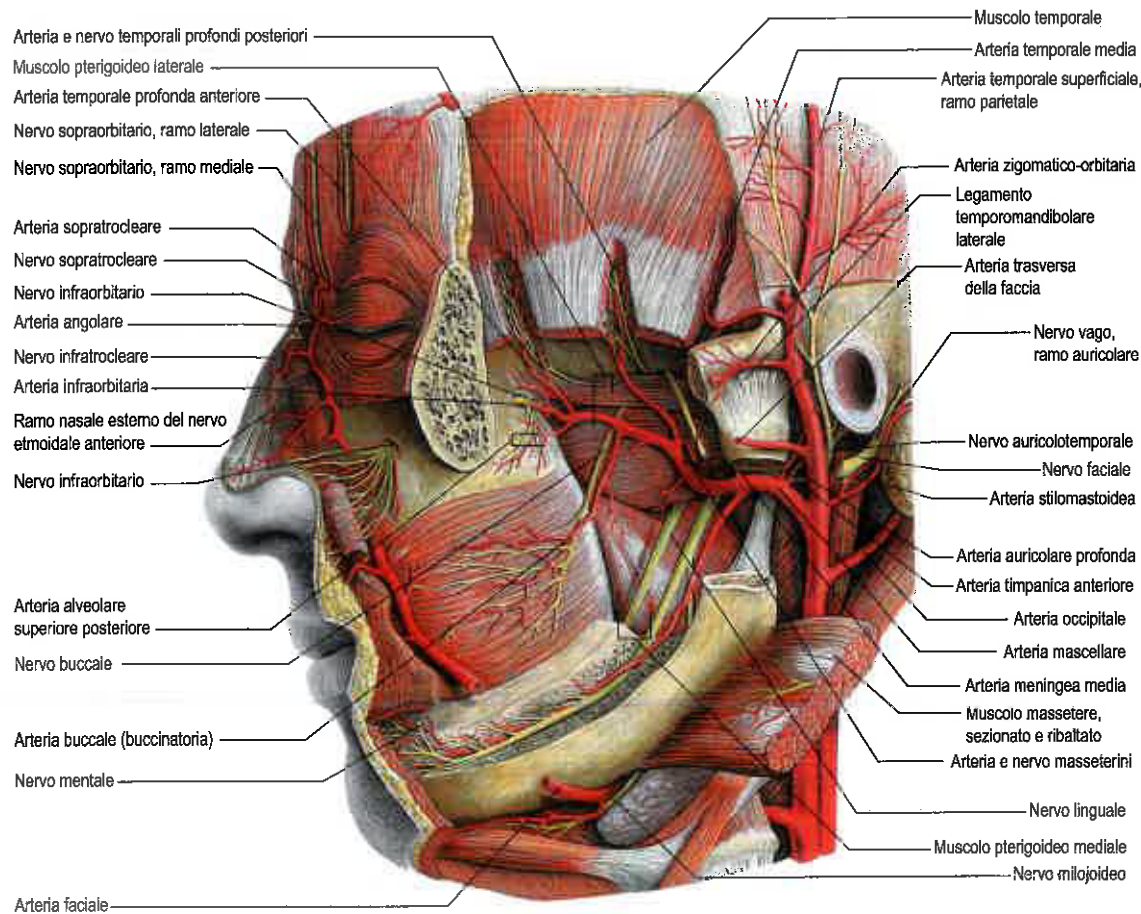


Fig. 24.12 Arterie e nervi della testa, regioni laterali profonde. La maggior parte dell'arcata zigomatica, il ramo e il corpo della mandibola sono stati asportati; il muscolo massetere è stato sezionato e spostato lateralmente. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15a ed., Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

che ai movimenti di lateralità per la triturazione. Le fibre posteriori orizzontali retraggono la mandibola dopo che è stata protrusa e, pertanto, sono le uniche in grado di retrarre la mandibola.

Muscolo pterigoideo laterale

Il muscolo pterigoideo laterale (si veda Fig. 24.12) è un muscolo breve e spesso, che presenta due capi. Il capo superiore origina dalla superficie infratemporale e dalla cresta infratemporale della grande ala dell'osso sfenoide. Il capo inferiore origina dalla superficie laterale della lamina pterigoidea laterale. Dalle due origini, le fibre convergono e si dirigono indietro e lateralmente per andare a inserirsi su una piccola depressione situata sulla parte anteromediale del collo del condilo della mandibola (fossetta pterigoidea). A differenza degli altri muscoli masticatori, il muscolo pterigoideo laterale non è pennato e presenta pochi organi muscolotendinei di Golgi a livello delle sue inserzioni.

Rapporti Superficialmente, il muscolo è in rapporto con il ramo della mandibola e con il muscolo massetere, con l'arteria mascellare interna, che può incrociarlo sia profondamente sia superficialmente, e con il capo superficiale del muscolo pterigoideo mediale e con il tendine del muscolo temporale. Profondamente al muscolo si trovano il capo profondo del muscolo pterigoideo mediale, il legamento sfenomandibolare, l'arteria meningea media e il nervo mandibolare. Il margine superiore è in rapporto con i rami temporali e masseterini del nervo mandibolare e il margine inferiore con i nervi linguale e alveolare inferiore. È stato evidenziato che un blocco praticato profondamente e posteriormente al nervo alveolare superiore anestetizza anche il nervo linguale. Tra i due capi del muscolo si impegnano il nervo buccinatore e l'arteria mascellare interna. In alcune disfunzioni dell'articolazione temporomandibolare, gli spasmi del muscolo pterigoideo laterale possono provocare fastidio quando si palpa dietro la tuberosità mascellare in alto nel solco buccale (segno pterigoideo).

Vascularizzazione Il muscolo pterigoideo laterale è vascularizzato dai rami pterigoidei dell'arteria mascellare interna che si staccano quando l'arteria incrocia il muscolo e dal ramo palatino ascendente dell'arteria faciale.

Innervazione I nervi per il muscolo pterigoideo laterale (uno per ogni capo) originano, profondamente al muscolo, dal tronco anteriore del nervo mandibolare. Il capo superiore e la porzione laterale del capo inferiore sono innervati da un ramo del nervo buccinatore, mentre la porzione mediale del capo inferiore riceve un ramo che origina direttamente dal tronco anteriore del nervo mandibolare.

Azioni Il muscolo pterigoideo laterale ha assunto un ruolo specializzato nell'apertura della mandibola, mediato dalle sue fibre orientate in senso orizzontale. La contrazione contemporanea dei due muscoli destro e sinistro provoca lo spostamento in avanti e leggermente in basso del condilo. Da solo, questo movimento protrusivo serve a poco o a nulla, se non a contribuire all'abbassamento della mandibola. I muscoli principali che determinano l'abbassamento della mandibola sono i muscoli digastrico e genioioideo, i quali, a differenza del muscolo pterigoideo laterale, agendo da soli, ruotano la mandibola abbassandola, a patto che gli altri muscoli inseriti sull'osso ioide ne impediscano lo spostamento in avanti. La contrazione di un solo muscolo pterigoideo laterale provoca la rotazione della mandibola intorno a un asse verticale passante quasi a livello del condilo controlaterale e lo spostamento in direzione mediale verso il lato opposto. Questa contrazione, insieme a quella dell'adiacente muscolo pterigoideo mediale (entrambi originano sulla lamina laterale del processo pterigoideo), fornisce la componente maggiore della forza, diretta medialmente, utilizzata quando il cibo viene triturato tra le emiarcate dentarie omolaterali. Si può quindi supporre che questa sia la funzione principale del capo inferiore del muscolo pterigoideo laterale, mentre quella del capo superiore sarebbe di tirare in avanti il disco articolare quando la mandibola è abbassata. Gli studi elettromiografici (McNamara 1973, Juniper 1981) hanno dimostrato che il capo superiore e quello inferiore sono innervati reciprocamente, di modo che, nel movimento di abbassamento della mandibola, il capo inferiore si contrae e quello superiore si rilassa, per poi invertire i ruoli durante il movimento di innalzamento. Tale sorprendente attività può essere spiegata nel modo seguente (Osborn 1995). La maggior parte della potenza della forza di innalzamento si deve alle contrazioni dei muscoli massetere e temporale. Poiché la spinta indietro esercitata dal muscolo tem-

porale è maggiore di quella in avanti del muscolo massetere (porzione superficiale), l'azione combinata di innalzamento della mandibola a opera dei due muscoli potrebbe spingere indietro il condilo. Ciò è impedito però dalla simultanea contrazione del capo superiore del muscolo pterigoideo laterale, il quale stabilizza la testa del condilo contro l'eminanza articolare durante l'innalzamento, soprattutto durante l'azione del mordere e del masticare.

Muscolo pterigoideo mediale

Il muscolo pterigoideo mediale (si veda Fig. 24.12) è un muscolo spesso, di forma quadrangolare che origina con due capi. Analogamente al muscolo massetere (che giace lateralmente), le sue fibre discendono posteroinferiormente a un angolo di circa 10° rispetto all'asse verticale. Nel piano coronale, forma un angolo di 30° con il ramo. L'elemento principale è il capo profondo che origina dalla superficie mediale della lamina laterale del processo pterigoideo dell'osso sfenoide e risulta quindi situato profondamente rispetto al capo inferiore del muscolo pterigoideo laterale. Il piccolo capo superficiale origina dalla tuberosità dell'osso mascellare e dal processo piramidale dell'osso palatino e si trova quindi situato sulla superficie inferiore del capo inferiore del muscolo pterigoideo laterale. Le fibre discendono indietro e lateralmente, e si inseriscono, per mezzo di una robusta lamina tendinea, alla porzione posteroinferiore della faccia mediale del ramo e dell'angolo della mandibola, fino al foro mandibolare, in alto, e fin quasi al solco miloideo, in avanti. Quest'area di inserzione si presenta spesso rugosa. Talvolta il blocco anestetico del nervo alveolare inferiore causa emorragia nel muscolo, e ciò può provocare un trisma doloroso. Il muscolo pterigoideo mediale e il massetere, che formano la fionda pterigomasseterina, agiscono di concerto per sostenere l'angolo della mandibola. Le loro robuste inserzioni muscolari resistono all'allungamento chirurgico del ramo mandibolare.

Rapporti La superficie laterale del muscolo è in rapporto con il ramo della mandibola, dal quale è separato, superiormente alla sua inserzione, dal muscolo pterigoideo laterale, dal legamento sfenomandibolare, dall'arteria mascellare interna, dai vasi e dal nervo alveolari inferiori, dal nervo linguale e da un processo della parotide. La superficie mediale è in rapporto con il muscolo tensore del velo palatino ed è separata dal muscolo costrittore superiore della faringe per l'interposizione dei muscoli stiloglosso e stilofaringeo e da una quantità variabile di tessuto areolare.

Vascolarizzazione Il muscolo pterigoideo mediale è vascolarizzato principalmente dai rami pterigoidei dell'arteria mascellare.

Innervazione Il muscolo pterigoideo mediale è innervato dal ramo pterigoideo mediale del nervo mandibolare.

Azioni Il muscolo pterigoideo mediale coopera a innalzare la mandibola. Insieme ai muscoli pterigoidei laterali, contribuisce alla sua proiezione in avanti. Quando i muscoli pterigoidei, mediale e laterale, omolaterali si contraggono insieme, il corrispondente lato della mandibola viene spostato in avanti, mentre sul lato opposto, il condilo controlaterale agisce da asse verticale. L'alternarsi dell'azione dei muscoli di destra e di sinistra genera i movimenti di lateralità, necessari per tritare il cibo.

Legamento pterigospinoso

Il legamento pterigospinoso, che a volte è costituito da fibre muscolari, si estende dalla spina angolare dell'osso sfenoide al margine posteriore della lamina pterigoidea laterale, vicino alla sua estremità superiore. Talvolta è ossificato e contribuisce a delimitare un foro in cui passano i rami del nervo mandibolare che si distribuiscono ai muscoli temporale, massetere e pterigoideo laterale.

VASCOLARIZZAZIONE E DRENAGGIO LINFATICO

Arteria mascellare interna

L'arteria mascellare interna, il ramo terminale di maggior calibro dell'arteria carotide esterna, origina dietro il collo della mandibola e inizialmente è accolta nella parotide. Attraversa poi la fossa infratem-

porale per entrare, attraverso la fessura pterigomassellare, nella fossa pterigopalatina. L'arteria ha un vasto territorio di distribuzione che comprende mandibola, osso mascellare, denti, muscoli masticatori, palato, cavità nasali e dura madre cranica (si veda Fig. 24.12; Fig. 24.13). Sarà descritta suddividendola in tre segmenti: mandibolare, pterigoideo e pterigopalatino.

Il segmento mandibolare si dirige orizzontalmente lungo la superficie mediale del ramo. Decorre tra il collo della mandibola e il legamento sfenomandibolare, parallelamente e leggermente in basso rispetto al nervo auricolotemporale. Incrocia poi il nervo alveolare inferiore e rasenta il margine inferiore del muscolo pterigoideo laterale. Il segmento pterigoideo risale obliquamente e in avanti, situandosi medialmente al muscolo temporale, e, solitamente, è disposto superficialmente rispetto al capo inferiore del muscolo pterigoideo laterale. Qualora l'arteria decorra profondamente al muscolo pterigoideo laterale, si trova compresa tra il muscolo stesso e i rami del nervo mandibolare e normalmente sporge come ansa laterale tra i due capi muscolari. Talvolta si riscontra un'asimmetria nello schema di distribuzione tra le fosse infratemporali destra e sinistra ed è stata riferita l'esistenza di differenze tra le varie etnie. Quando l'arteria mascellare interna decorre superficialmente al capo inferiore del muscolo pterigoideo laterale, il caso più frequente è che decorra lateralmente ai nervi alveolare inferiore, linguale e buccinatore; con minore frequenza, il solo nervo buccinatore la incrocia lateralmente e, raramente, l'arteria decorre profondamente a tutti i rami del nervo mandibolare. Il segmento pterigopalatino si impegna tra i due capi del muscolo pterigoideo laterale e raggiunge la fessura pterigomassellare prima di passare nella fossa pterigopalatina, dove termina costituendo il terzo segmento dell'arteria mascellare interna.

Il segmento mandibolare presenta cinque rami che penetrano tutti nelle ossa: le arterie auricolare profonda, timpanica anteriore, meningea media, meningea accessoria e alveolare inferiore; altri cinque rami non penetrano nelle ossa ma vascolarizzano la muscolatura e comprendono le arterie temporali profonde, pterigoidea, masseterina e buccinatoria. I rami del segmento pterigopalatino accompagnano i rami omonimi del nervo mascellare (compresi quelli correlati al ganglio pterigopalatino) e sono descritti oltre.

Arteria auricolare profonda

L'arteria auricolare profonda perfora le pareti ossea e cartilaginea del meato acustico esterno e vascolarizza la cute del meato acustico esterno e parte della membrana del timpano. Un piccolo ramo contribuisce alla vascolarizzazione dell'articolazione temporomandibolare.

Arteria timpanica anteriore

L'arteria timpanica anteriore passa attraverso la fessura petrotimpanica per vascolarizzare parte della mucosa dell'orecchio medio e accompagna la corda del timpano.

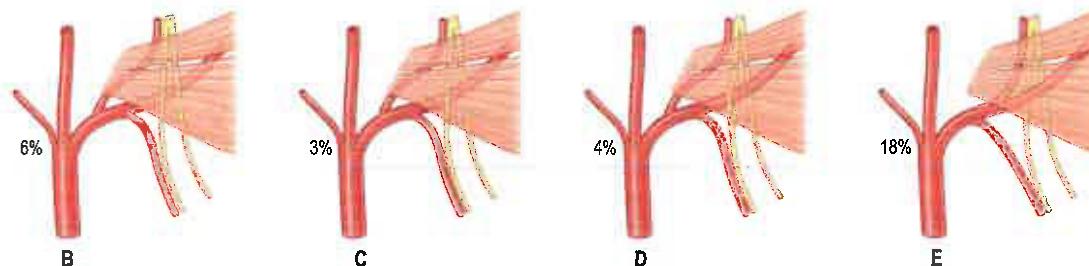
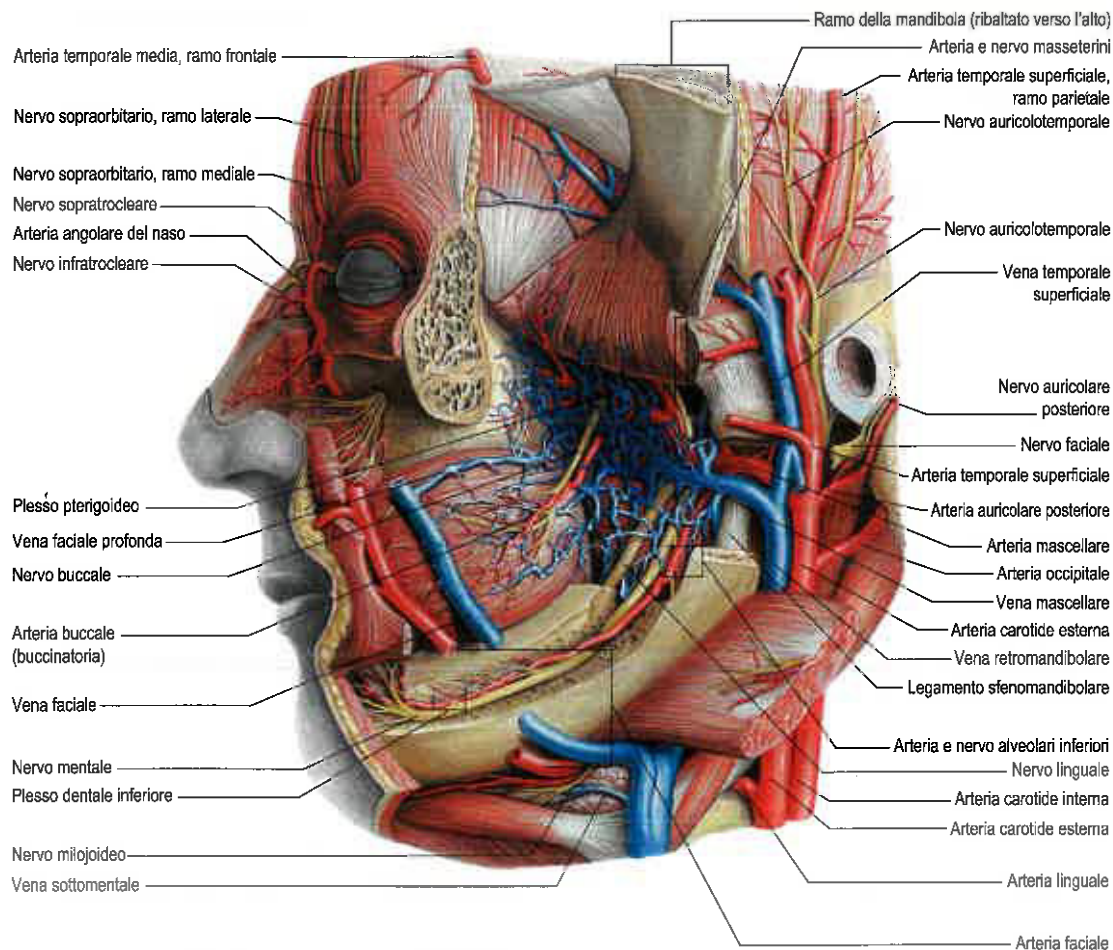
Arteria meningea media

L'arteria meningea media è la principale sorgente di sangue per le ossa della volta cranica (Fig. 24.14). Può originare direttamente dal primo segmento dell'arteria mascellare interna o da un tronco comune con l'arteria alveolare inferiore. Quando l'arteria mascellare interna decorre superficialmente al muscolo pterigoideo laterale, l'arteria meningea media è di solito il primo ramo. Ciò non accade quando l'arteria mascellare interna è disposta profondamente al muscolo. L'arteria meningea media risale tra il legamento sfenomandibolare e il muscolo pterigoideo laterale, passa tra le due radici del nervo auricolotemporale, abbandona la fossa infratemporale per attraversare il foro spinoso ed entrare nella cavità cranica, medialmente al punto medio dell'osso zigomatico. Il restante decorso è descritto a pagina 418.

Arteria meningea accessoria

L'arteria meningea accessoria può originare direttamente dall'arteria mascellare interna o dall'arteria meningea media e attraversare il foro ovale per entrare nella fossa cranica media. Nel suo decorso nella fossa infratemporale è in stretto rapporto con i muscoli tensore ed elevatore del velo palatino e decorre, nella maggioranza dei casi, profondamente rispetto al nervo mandibolare. Sebbene la sua destinazione sia intracranica, la sua distribuzione principale è extracranica; irrorerà infatti i muscoli pterigoideo mediale, pterigoideo laterale (capo superiore) e tensore del velo palatino, la grande ala e il processo

A



pterygoideo dello sfenoide, i rami del nervo mandibolare e il ganglio otico. L'arteria meningea accessoria è alle volte sostituita da diverse piccole arterie.

Arteria alveolare inferiore

L'arteria alveolare inferiore discende nella fossa infratemporale dietro il nervo alveolare inferiore ed è situata tra la mandibola, lateralmente, e il legamento sfenomandibolare, medialmente. Cede due rami anteriori prima di entrare nel foro mandibolare. Il decorso successivo dell'arteria è descritto a pagina 514.

Arterie temporali profonde

La vascolarizzazione arteriosa al muscolo temporale sul piano coronale si realizza principalmente sulle sue facce mediale e laterale. Le arterie temporali profonde anteriore e posteriore decorrono tra il muscolo temporale e il pericranio, lasciando solchi poco profondi sull'osso, e si anastomizzano con il ramo temporale medio dell'arteria temporale superficiale, situata lateralmente (Cheung 1996). L'arteria temporale profonda anteriore si anastomizza con l'arteria lacrimale tramite piccoli rami che perforano l'osso zigomatico e la grande ala dello sfenoide.

Arteria masseterina

L'arteria masseterina, di piccolo calibro, accompagna il nervo masseterino nel suo decorso passando dietro il tendine del muscolo temporale attraverso l'incisura mandibolare per entrare nella porzione profonda del massetere (si veda Fig. 24.12). Alcuni rami possono anche vascolarizzare l'articolazione temporomandibolare. Si anastomizza infine con i rami masseterini dell'arteria faciale e con il ramo trasverso della faccia dell'arteria temporale superficiale.

Arterie pterigoidee

Le arterie pterigoidee sono irregolari per numero e origine, e provvedono a irrorare i muscoli pterigoidei laterale e mediale.

Arteria buccale

L'arteria buccale (buccinatoria) decorre obliquamente in avanti tra il muscolo pterigoideo mediale e l'inserzione del muscolo temporale, e vascolarizza la cute e la mucosa che riveste il muscolo buccinatore, accompagnando il segmento inferiore del ramo buccale del nervo mandibolare (si veda Fig. 24.13A). Si anastomizza con i rami delle arterie faciale e infraorbitaria. Un piccolo ramo linguale talvolta accompagna il nervo linguale e vascolarizza le strutture del pavimento della bocca.

Fig. 24.13 A. Vasi e nervi della testa, a un livello più profondo rispetto a quello mostrato nella Figura 24.12. Si noti il plesso venoso pterigoideo. **B-E.** Variazioni nel decorso dell'arteria mascellare. **B.** L'arteria mascellare decorre medialmente al muscolo pterigoideo laterale e ai nervi linguale e alveolare inferiore. **C.** L'arteria decorre tra i nervi linguale e alveolare inferiore. **D.** L'arteria decorre attraverso un'ansa formata dal nervo alveolare inferiore. **E.** L'arteria meningea media origina distalmente all'arteria alveolare inferiore. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15a ed., Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

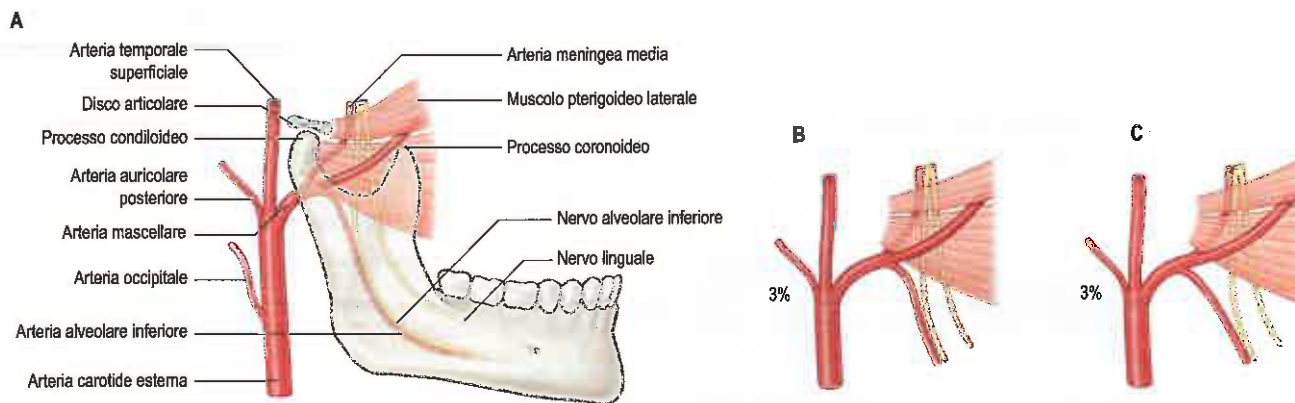


Fig. 24.14 Varianti anatomiche dell'origine dell'arteria meningea media. **A.** L'arteria meningea media origina prossimalmente all'arteria alveolare inferiore. **B.** L'arteria origina dal versante opposto rispetto all'arteria alveolare inferiore. **C.** L'arteria origina distalmente all'arteria alveolare inferiore. (Da Waschke J, Pausen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15a ed., Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

Vene mascellari e plesso venoso pterigoideo

Vena mascellare

La vena mascellare è un tronco corto che accompagna il primo segmento dell'arteria mascellare interna (si veda Fig. 24.13A). Si forma dalla confluenza delle vene del plesso pterigoideo e decorre indietro tra il legamento sfenomandibolare e il collo della mandibola, per entrare nella parotide; all'interno del parenchima ghiandolare, si unisce con la vena temporale superficiale a formare la vena retromandibolare.

Plesso venoso pterigoideo

Il plesso venoso pterigoideo è costituito da numerose vene di grande calibro che circondano il segmento pterigoideo dell'arteria mascellare interna e che è situato in parte tra i muscoli temporale e pterigoideo laterale, e in parte tra i due muscoli pterigoidei. Riceve il sangue dalle vene sfenopalatina, temporali profonde, pterigoidee, masseterina, buccinatoria, alveolare (dentaria), palatina maggiore e meningea media, e uno o più rami della vena oftalmica inferiore. Il plesso si connette con la vena faciale attraverso la vena faciale profonda, con il seno cavernoso mediante vene che attraversano il foro emissario sfenoidale (di Vesalio), il foro ovale e il foro lacero, e con l'orbita attraverso una o più vene oftalmiche inferiori. Le vene temporali profonde spesso si anastomizzano con le vene diploiche anteriori e, tramite queste, con le vene meningee medie.

Drenaggio linfatico

Il drenaggio linfatico della fossa infratemporale (e della fossa temporale) è diretto ai linfonodi cervicali profondi superiori.

INNERVAZIONE

La fossa infratemporale contiene i principali rami mandibolari del nervo trigemino, la corda del timpano, che entra nella fossa e si unisce al nervo linguale, e il ganglio otico, correlato funzionalmente alla parotide. I rami sensitivi principali del nervo mandibolare si estendono oltre la fossa infratemporale; la loro distribuzione a livello della faccia è descritta a pagina 487.

Nervo mandibolare

Il nervo mandibolare è il ramo più voluminoso del nervo trigemino ed è un nervo misto. I rami sensitivi innervano i denti e le gengive della mandibola, la cute della regione temporale, parte dell'orecchio - incluso il meato esterno e la membrana del timpano - il labbro inferiore, la parte inferiore della faccia e la mucosa dei due terzi anteriori della lingua (parte presulcale) e il pavimento della cavità orale (si vedano Figg. 24.12 e 24.13A; Fig. 24.15). I rami motori innervano i muscoli masticatori. La cospicua radice sensitiva emerge dalla porzione laterale del ganglio trigemino (o semilunare di Gasser) ed esce dalla cavità cranica attraverso il foro ovale. La piccola radice motoria passa sotto il ganglio e at-

traversa il foro ovale, per unirsi con la radice sensitiva appena fuoriuscita dal cranio. Discendendo dal foro ovale, il nervo si trova in genere a circa 4 cm dalla superficie, leggermente in avanti rispetto al collo della mandibola. Decorre tra il muscolo tensore del velo palatino, situato medialmente, e il muscolo pterigoideo laterale, posto lateralmente, ed emette un ramo meningeo e il nervo pterigoideo interno, che si distribuisce alla superficie mediale del muscolo omonimo. Il nervo si divide quindi in un tronco anteriore, piccolo, e in un tronco posteriore, voluminoso. Il tronco anteriore dà origine ai rami per i quattro muscoli masticatori principali e al ramo buccale (buccinatore), ramo sensitivo per la guancia. La divisione posteriore fornisce tre rami sensitivi principali, i nervi auricolotemporale, linguale e alveolare inferiore, e fibre motorie per il muscolo milioideo e il ventre anteriore del muscolo digastrico.

Come per i muscoli extraoculari, i muscoli masticatori agiscono in gruppo e le loro azioni individuali o l'assenza delle stesse diventano evidenti solo in caso di patologia. La perdita della funzionalità dei muscoli masticatori, particolarmente evidente nella fossa temporale, si verifica nel caso di tumori che interessano la radice motoria del nervo mandibolare, in tal caso la mandibola devia verso il lato colpito dalla patologia come conseguenza dell'azione incontrastata dei muscoli pterigoidei laterali e mediali controlaterali.

Ramo meningeo (nervo spinoso)

Il ramo meningeo rientra nel cranio attraverso il foro spinoso con l'arteria meningea media. Si divide nei rami anteriore e posteriore, che accompagnano le divisioni principali dell'arteria meningea media e si distribuiscono alla dura madre della fossa cranica media e, in misura minore, a quella della fossa cranica anteriore e alla calvaria.

Nervo pterigoideo interno

Il nervo pterigoideo interno è un ramo sottile che penetra nel muscolo dalla superficie profonda. Emette uno o due ramuscoli che attraversano il ganglio otico senza interrompersi e innervano i muscoli tensore del timpano e tensore del velo palatino.

Tronco anteriore del nervo mandibolare

Dal tronco anteriore del nervo mandibolare originano il nervo buccinatore, sensitivo, e i nervi masseterino, temporale profondo e pterigoideo esterno, tutti motori.

Nervo buccale

Il nervo buccale (buccinatore) decorre tra i due capi del muscolo pterigoideo laterale (si veda Fig. 24.15), discende profondamente al tendine del muscolo temporale, si dirige lateralmente davanti al muscolo massetere, e infine si anastomizza con i rami buccali del nervo faciale. Trasporta inoltre fibre motorie destinate al muscolo pterigoideo laterale, che si distaccano quando il nervo buccinatore passa tra i due capi del muscolo. Può anche dare origine al nervo temporale profondo anteriore. Il nervo buccinatore è responsabile della sensibilità della cute che ricopre la parte anteriore del muscolo buccinatore e della mucosa della cavità orale, compresa la superficie vestibolare della gengiva adiacente al secondo e al terzo dente molare.

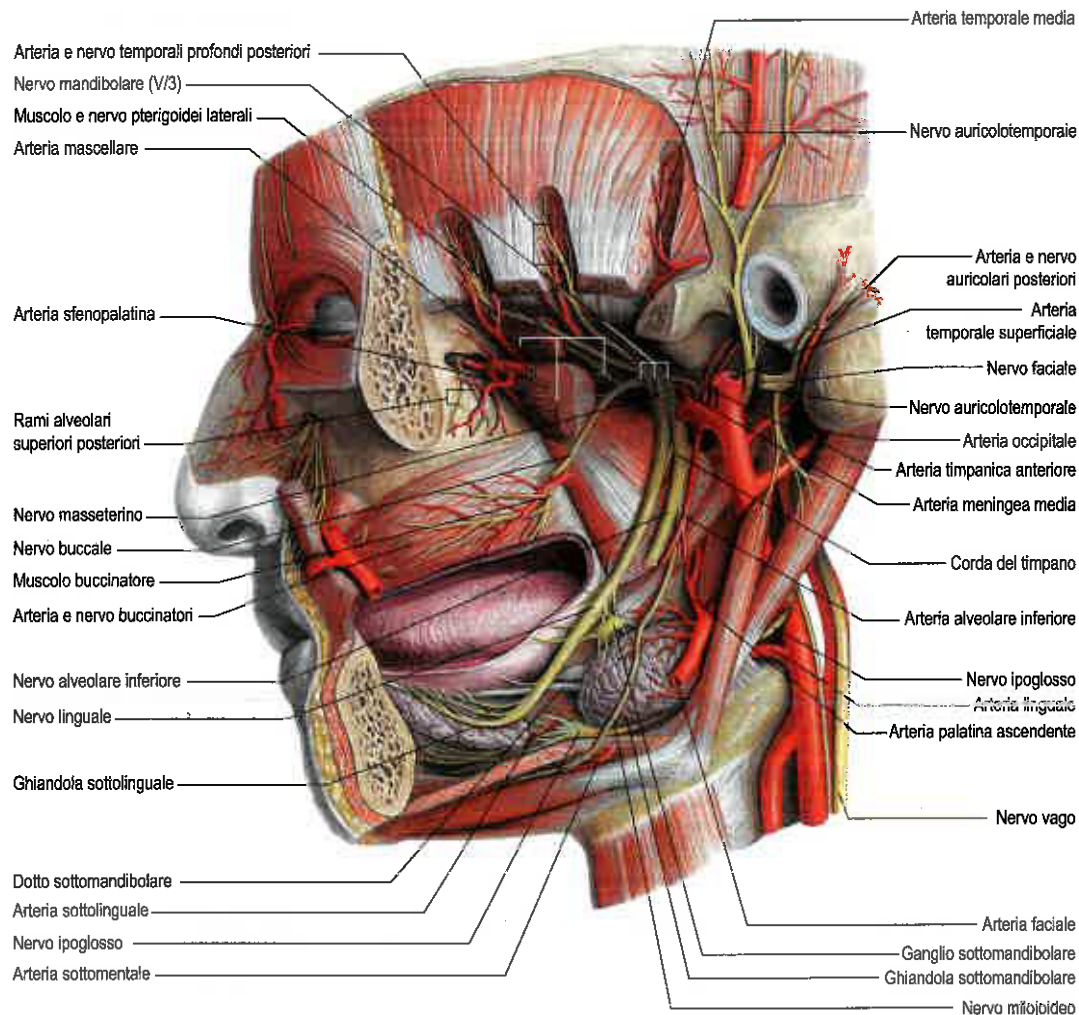


Fig. 24.15 Arterie e nervi della testa, regioni laterali più profonde. Si confronti con le Figure 24.12 e 24.13A. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15a ed., Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

Nervo masseterino

Il nervo masseterino passa lateralmente sopra il muscolo pterigoideo laterale, appoggiato sulla base cranica, anteriormente all'articolazione temporomandibolare e posteriormente al tendine del muscolo temporale. Supera la parte posteriore dell'incisura mandibolare insieme all'arteria masseterina, si ramifica e penetra nella faccia profonda del muscolo massetere. Fornisce anche rami articolari che innervano l'articolazione temporomandibolare.

Nervi temporali profondi

I nervi temporali profondi consistono in genere di due rami, anteriore e posteriore; spesso vi è anche un ramo intermedio. Decorrono sopra il muscolo pterigoideo laterale e penetrano nel muscolo temporale perforando la sua faccia profonda. Il nervo anteriore di frequente origina come un ramo del nervo buccale, mentre il piccolo nervo posteriore, in alcuni casi, nasce da un ramo comune con il nervo masseterino.

Nervo pterigoideo esterno

Il nervo pterigoideo esterno penetra nel muscolo dalla sua superficie profonda. Origina separatamente dal tronco anteriore del nervo mandibolare o da un ramo comune con il nervo buccinatore.

Tronco posteriore del nervo mandibolare

Il tronco posteriore del nervo mandibolare è più voluminoso dell'anteriore ed è prevalentemente sensitivo, sebbene trasporti fibre provenienti dalla radice motoria per il nervo miloioideo. Si divide nei nervi auricolotemporale, linguale e alveolare inferiore (dentario) (si veda Fig. 24.12A).

Nervo auricolotemporale

Il nervo auricolotemporale presenta normalmente due radici che formano un occhiello intorno all'arteria meningea media. Decorre indietro, coperto dal muscolo pterigoideo laterale, adagiato sulla superficie

del muscolo tensore del velo palatino, passa tra il legamento sfenomandibolare e il collo della mandibola, si porta poi lateralmente dietro l'articolazione temporomandibolare a contatto con la porzione superiore della parotide. Emerge dietro l'articolazione, risale adagiato sopra la radice posteriore del processo zigomatico, dietro ai vasi temporali superficiali, e si divide nei rami temporali superficiali. Si anastomizza con il nervo faciale ed è connesso con il ganglio otico. I rami per il nervo faciale, di solito due, si dirigono in avanti e lateralmente, dietro il collo della mandibola, per unirsi al nervo faciale a livello del margine posteriore del muscolo massetere. Alcuni ramuscoli provenienti dal ganglio otico si uniscono alle radici del nervo auricolotemporale in prossimità dell'origine di queste ultime. La distribuzione sensitiva del nervo auricolotemporale sulla faccia è descritta a pagina 489.

Nervo linguale

Il nervo linguale è responsabile della sensibilità della mucosa dei due terzi anteriori della lingua, del pavimento della cavità orale e della gengiva linguale dell'arcata mandibolare. Origina dal tronco posteriore del nervo mandibolare e, inizialmente, decorre coperto dal muscolo pterigoideo laterale, adagiato sul muscolo tensore del velo palatino, dove vi si unisce alla corda del timpano del nervo faciale e, spesso, a un ramo del nervo alveolare inferiore. Dopo l'emergenza dal muscolo pterigoideo laterale, il nervo linguale si dirige in basso e in avanti, sulla superficie del muscolo pterigoideo mediale (si veda Fig. 24.15), e si porta quindi progressivamente in prossimità della faccia mediale del ramo della mandibola; si adagia sull'osso alcuni millimetri, al di sotto e dietro la giunzione del ramo verticale con il corpo orizzontale della mandibola. In questo punto è situato anteriormente e leggermente in profondità rispetto al nervo alveolare inferiore (dentario). Passa quindi sotto l'inserzione mandibolare del muscolo costrittore superiore della faringe e del rafe pterigomandibolare, strettamente aderente al perio-

stio della faccia mediale della mandibola, fino a che non si situa davanti alla radice posteriore del terzo dente molare, dove è coperto solo dal mucoperiostio gengivale. A questo punto, si trova a circa 3 mm sotto la cresta alveolare, con una distanza media dall'osso di 2 mm. È significativo che, in più del 25% dei casi, in corrispondenza di questo sito il nervo può essere direttamente a contatto con l'osso, anche se, a volte, si situa sopra la cresta alveolare. Decorre quindi medialmente all'inserzione mandibolare del muscolo miloioideo e ciò lo porta ad allontanarsi progressivamente dalla mandibola e a essere separato dall'osso alveolare che riveste la radice mesiale del terzo dente molare (Pogrel et al. 1995). La restante parte del nervo è descritta, insieme alla bocca e alla cavità orale, a pagina 514.

Nervo alveolare inferiore

Il nervo alveolare inferiore discende dietro il muscolo pterigoideo laterale, quindi, in corrispondenza del suo margine inferiore, passa tra il legamento sfenomandibolare e il ramo della mandibola, ed entra nel canale mandibolare attraverso il foro omonimo (Barker e Davies 1972). Sotto il muscolo pterigoideo laterale, è accompagnato dall'arteria alveolare inferiore (si veda Fig. 24.15), un ramo del primo segmento dell'arteria mascellare, che penetra anch'essa nel canale insieme alle vene associate. Il decorso successivo del nervo alveolare inferiore è descritto a pagina 527.

Ganglio otico

Il ganglio otico è un piccolo ganglio (diametro maggiore 3-4 mm), ovale e appiattito, di colore grigio-rossastro, situato immediatamente sotto il foro ovale. Si tratta di un ganglio parasimpatico periferico in rapporto topografico con il nervo mandibolare, ma connesso funzionalmente con il nervo glossofaringeo (si veda Fig. 29.13). Il nervo mandibolare, a livello del sito di giunzione con la sua radice motoria, si trova lateralmente al ganglio, mentre il muscolo tensore del velo palatino è collocato medialmente al ganglio, separandolo dalla porzione cartilaginea della tuba uditiva; infine, l'arteria meningea media è situata posteriormente. Il ganglio otico circonda di solito l'origine del nervo pterigoideo interno.

Come in tutti i gangli parasimpatici, vi sono tre radici: motoria, simpatica e sensitiva. Solo le fibre parasimpatiche contraggono sinapsi nel ganglio (si veda Fig. 18.7). La radice motoria, parasimpatica, è il nervo piccolo petroso, in cui transitano fibre pregangliari provenienti dal nervo glossofaringeo che originano dai neuroni del nucleo salivatorio inferiore. Il nervo piccolo petroso decorre nella fossa cranica media sulla faccia anteriore della porzione petrosa dell'osso temporale prima di passare attraverso il foro ovale, o la fessura sfenopetrosa o il canale innominato di Arnold (un canale nell'ala grande dello sfenoide in prossimità del foro spinoso), per unirsi al ganglio otico. Il nervo contrae sinapsi nel ganglio otico, e le fibre postgangliari passano attraverso un ramo comunicante al nervo auricolotemporale e quindi si distribuiscono alla parotide. La radice simpatica deriva dal plesso dell'arteria meningea media e contiene le fibre postgangliari, provenienti dal ganglio simpatico cervicale superiore, che attraversano il ganglio otico senza contrarre sinapsi ed emergono, insieme alle fibre parasimpatiche, nella connessione con il nervo auricolotemporale, per distribuirsi infine ai vasi sanguigni nella parotide. Le fibre sensitive provenienti dalla ghiandola derivano dal nervo auricolotemporale. Dati clinici nell'uomo suggeriscono che la parotide sia raggiunta anche da fibre eccitosecretorie veicolate dalla corda del timpano.

Rami

Dal ganglio otico emergono inoltre due rami: uno lo connette alla corda del timpano, mentre l'altro risale per unirsi al nervo del canale pterigoideo. Questi rami possono costituire un percorso alternativo attraverso il quale le fibre gustative provenienti dai due terzi anteriori della lingua raggiungono il ganglio facciale senza attraversare l'orecchio medio, e senza contrarre sinapsi nel ganglio otico. I rami motori per i muscoli tensore del velo palatino e tensore del timpano, che provengono dal nervo pterigoideo interno, passano anch'essi attraverso il ganglio senza interrompersi. (Per ulteriori approfondimenti, si veda Senger et al. 2014.)

Corda del timpano

La corda del timpano entra nella fossa infratemporale passando attraverso l'estremità mediale della fessura petrotimpanica, dietro la capsula

dell'articolazione temporomandibolare. Il nervo discende medialmente alla spina angolare dell'osso sfenoide – sulla quale alle volte crea un solco – situandosi posterolateralmente al muscolo tensore del velo palatino. È incrociata medialmente dall'arteria meningea media, dalle radici del nervo auricolotemporale e dal nervo alveolare inferiore (si veda Fig. 24.15). La corda del timpano si unisce, ad angolo acuto, al margine posteriore del nervo linguale. Contiene fibre gustative per i due terzi anteriori della lingua e fibre parasimpatiche pregangliari efferenti (eccitosecretorie) destinate al ganglio sottomandibolare nel pavimento della bocca.

DIFFUSIONE DELLE INFEZIONI DALLA FOSSA INFRATEMPORALE

Le infezioni che originano dalla maggior parte dei denti dell'arcata alveolare superiore o della porzione anteriore dell'arcata alveolare inferiore drenano di solito nella cavità orale senza causare danni, attraverso il vestibolo della bocca, o il palato o la cavità orale dal lato linguale. Al contrario, una pericoronite a carico del terzo dente molare mandibolare inferiore, in comunicazione con la cavità orale, oppure, meno comunemente, un ascesso dentario di questo dente o un'infezione postoperatoria possono diffondere tra i piani tissutali. La diffusione può raggiungere la cavità orale, gli spazi sottomasseterino, parafaringeo, sottomandibolare, e, più raramente, la fossa infratemporale. Il principale sintomo provocato dall'infezione nella regione pterigomandibolare è il trisma (uno spasmo muscolare riflesso doloroso) che normalmente coinvolge il muscolo pterigoideo interno. Vi sono poche barriere anatomiche alla diffusione di un'infezione proveniente dallo spazio pterigomandibolare tra gli spazi tissutali adiacenti. Quando l'infezione si diffonde nelle aree sottomandibolare, sottolinguale e sottomentale, unilateralmente o bilateralmente (l'interessamento bilaterale è noto come angina di Ludwig), vi può essere il rischio di ostruzione delle vie aeree. L'infezione può (potenzialmente) diffondersi ulteriormente, in genere lungo gli spazi parafaringei, e occasionalmente lungo quelli retrofaringei o nei piani tissutali della faccia, in alto, da dove può persino raggiungere l'orbita attraverso la fessura orbitaria inferiore. La trombosi del seno cavernoso, potenzialmente letale, costituisce una possibilità remota solo nel caso in cui l'infezione si sia diffusa all'orbita, con ulteriore diffusione direttamente attraverso la fessura orbitale superiore nella cavità cranica. L'infezione può anche diffondersi al seno cavernoso attraverso il plesso pterigoideo e le vene oftalmiche (Smyth 2007, Guidera et al. 2014).

FOSSA PTERIGOPALATINA

La fossa pterigopalatina è un piccolo spazio piramidale situato sotto l'apice della cavità orbitaria, sulla faccia laterale del cranio, compresa tra la fossa infratemporale, lateralmente, e la rinofaringe, medialmente. Ha la funzione di condotto neurovascolare. La volta è formata dal corpo dello sfenoide, il margine posteriore è costituito dalla base del processo pterigoideo e dall'adiacente superficie anteriore della grande ala dello sfenoide, e la parete anteriore è rappresentata dalla porzione superomediale della superficie infratemporale (parete posteriore dell'osso mascellare. La parete mediale è data dalla lamina perpendicolare dell'osso palatino, con i suoi processi orbitario e sfenoidale, mentre quella laterale corrisponde alla fessura pterigomascellare. Nella parete posteriore della fossa pterigopalatina si aprono il foro rotondo, che dà passaggio al nervo mascellare, e il canale pterigoideo, che è attraversato dal nervo del canale pterigoideo (nervo Vidiano). Esaminando la faccia anteriore della base del processo pterigoideo in uno sfenoide disarticolato, è possibile notare che il foro rotondo è situato sopra e lateralmente al canale pterigoideo (si veda Fig. 24.2A,B).

La fossa comunica con la cavità nasale attraverso il foro sfenopalatino, con la cavità orbitaria tramite l'estremità mediale della fessura orbitaria inferiore, e con la fossa infratemporale attraverso la fessura pterigomascellare, che si trova tra la porzione posteriore dell'osso mascellare e il processo pterigoideo dello sfenoide, e consente il passaggio dell'arteria mascellare interna. Comunica inoltre con la fossa media tramite il foro rotondo e il canale pterigoideo, e con la cavità orale tramite

il canale palatino maggiore, che si apre nella parte posterolaterale del palato duro. Queste connessioni consentono la facile diffusione di tumori e infezioni.

La fossa pterigopalatina contiene il terzo segmento dell'arteria mascellare interna, il nervo mascellare e molti dei suoi rami, e il ganglio pterigopalatino.

Arteria mascellare

L'arteria mascellare interna attraversa la fessura pterigomascellare per penetrare nella fossa pterigopalatina, dove termina costituendo il terzo segmento. Presenta un decorso variabile e tortuoso nel suo breve passaggio attraverso la fossa pterigopalatina, laddove cede numerosi rami, che comprendono le arterie alveolare superiore posteriore, infraorbitaria, faringea e l'arteria del canale pterigoideo (arteria Vidiana) per poi terminare nelle arterie sfenopalatina e palatina maggiore.

Arteria alveolare superiore posteriore

L'arteria alveolare superiore posteriore origina dall'arteria mascellare interna all'interno della fossa pterigopalatina, dalla quale fuoriesce attraverso la fessura pterigomascellare sopra la tuberosità mascellare. Da origine a numerosi rami che penetrano nell'osso a questo livello per vascolarizzare i denti molari e premolari superiori e il seno mascellare, nonché ad altri rami che si distribuiscono alla mucosa della cavità orale. In alcuni casi, l'arteria alveolare superiore posteriore origina dall'arteria infraorbitaria.

Arteria infraorbitaria

L'arteria infraorbitaria penetra nella cavità orbitaria attraverso la fessura orbitaria inferiore, decorre inizialmente sul pavimento dell'orbita adagiata nel solco infraorbitario e in seguito nel canale infraorbitario. Emerge infine sulla faccia, a livello del foro infraorbitario, per vascolarizzare la palpebra inferiore, parte della guancia, la porzione laterale esterna del naso e il labbro superiore. Durante il suo decorso all'interno del canale infraorbitario, dà origine all'arteria alveolare superiore anteriore che si dirige in basso per distribuirsi ai denti anteriori e alla porzione anteriore del seno mascellare. Spesso viene descritta anche un'arteria alveolare superiore media che, quando presente, origina dall'arteria infraorbitaria all'interno del canale infraorbitario e si porta inferiormente, decorrendo lungo la parete laterale del seno mascellare, verso la regione dei denti canino e incisivo laterale, dove si anastomizza con le arterie alveolari superiori anteriore e posteriore.

Arteria del canale pterigoideo

L'arteria del canale pterigoideo (arteria Vidiana) origina in genere come un ramo del segmento distale dell'arteria mascellare oppure, in alcuni casi, come un ramo del segmento petroso dell'arteria carotide interna. Attraversa il canale pterigoideo e si anastomizza con le arterie faringea, etmoidale e sfenopalatina nella fossa pterigopalatina e con le arterie faringea ascendente, meningea accessoria, palatina ascendente e palatina discendente nell'orofaringe e nella rinofaringe intorno alla tuba uditiva. Grazie a queste complesse anastomosi, l'arteria del canale pterigoideo contribuisce a vascolarizzare parte della tuba uditiva, della cavità timpanica e la porzione superiore della faringe. Può anche anastomizzarsi con l'arteria del foro rotondo e, quindi, comunicare con i rami della porzione cavernosa dell'arteria carotide interna.

Arteria faringea

Il ramo faringeo decorre attraverso il canale faringeo, accompagnando il nervo omonimo, e si distribuisce alla mucosa del tetto delle cavità nasali, della rinofaringe, del seno sfenoidale e della tuba uditiva.

Arteria palatina maggiore (discendente)

L'arteria palatina maggiore lascia la fossa pterigopalatina attraverso il canale palatino maggiore (anteriore), all'interno del quale dà origine a due o tre arterie palatine minori. L'arteria palatina maggiore vascolarizza il pavimento delle cavità nasali, poi si porta sul tetto del palato duro attraversando il canale palatino maggiore e decorre in avanti per irrorare il palato duro e la gengiva palatale dell'arcata superiore. Emette infine un ramo che penetra nel canale incisivo dove si anastomizza con l'arteria sfenopalatina e contribuisce in questo modo alla vascolarizza-

zione del setto nasale. Le arterie palatine minori emergono sul palato attraverso il foro - o i fori - palatino minore (posteriore) e si distribuiscono al palato molle.

Arteria sfenopalatina

L'arteria sfenopalatina e l'arteria palatina maggiore sono i rami terminali dell'arteria mascellare. L'arteria sfenopalatina è l'arteria principale che vascolarizza la mucosa del naso ed entra nella cavità nasale attraverso il foro sfenopalatino posteriormente al meato superiore. Da qui emette i rami nasali laterali, che si distribuiscono ai cornetti nasali e ai meati e si anastomizzano con le arterie etmoidali e i rami nasali dell'arteria palatina maggiore per vascolarizzare i seni frontale, mascellare, etmoidale e sfenoidale. L'arteria sfenopalatina si dirige quindi in avanti, incrociando la superficie inferiore dello sfenoide, e termina sul setto nasale in una serie di rami settali posteriori che si anastomizzano con le arterie etmoidali (si veda Fig. 25.9).

Disposizione spaziale del contenuto neurovascolare nella fossa pterigopalatina

L'arteria mascellare e i suoi rami si dispongono su un piano anteriore al nervo mascellare, al ganglio pterigopalatino e al nervo del canale pterigoideo. Tale disposizione spaziale è particolarmente importante negli approcci endoscopici alla fossa pterigopalatina. Le vene che accompagnano il terzo segmento (segmento pterigopalatino) dell'arteria mascellare, insieme a quelle che accompagnano il secondo segmento (segmento pterigoideo), formano un plesso venoso, il plesso venoso pterigopalatino, che può andare incontro a profuse emorragie.

Nervo mascellare

Il ramo mascellare del nervo trigemino è interamente sensitivo (Fig. 24.16). Esce dal cranio attraverso il foro rotondo ed entra nella parte superiore della fossa pterigopalatina, dalla quale derivano tutti i suoi rami extracranici. Il ramo meningeo si stacca nella fossa media. Nell'attraversare la fossa pterigopalatina, il nervo emette due voluminosi rami gangliari, contenenti fibre destinate alla cavità nasale, al palato e alla faringe, che attraversano il ganglio pterigopalatino senza contrarre sinapsi. Il nervo piega poi lateralmente in modo brusco e si applica sulla superficie posteriore del processo orbitario dell'osso palatino e sulla porzione superiore della faccia posteriore dell'osso mascellare a livello della fessura orbitaria inferiore (che comunica posteriormente con la fossa pterigopalatina), dove si trova esternamente al periostio dell'orbita e dà origine al ramo zigomatico e ai rami alveolari superiori posteriori. Il nervo mascellare piega quindi medialmente per penetrare, come nervo infraorbitario, nel canale infraorbitario. Il decorso successivo è descritto a pagina 489.

Il nervo mascellare emette molti dei suoi rami nella fossa pterigopalatina, i quali possono essere suddivisi in rami che originano direttamente dal nervo e in rami che sono connessi al ganglio parasimpatico pterigopalatino. I rami derivanti dal tronco principale sono i nervi meningeo, gangliari, zigomatico, infraorbitario e gli alveolari superiori anteriore, medio e posteriore. I rami che originano dal ganglio pterigopalatino sono i nervi orbitari, nasopalatino, nasale superiore posteriore, palatino maggiore (anteriore), palatino minore (posteriore) e faringeo.

Nervo meningeo

Il ramo meningeo del nervo mascellare origina all'interno della fossa cranica media e decorre con i vasi meningei medi. Fornisce l'innervazione alla dura madre.

Rami gangliari

Esistono di solito due rami gangliari che connettono il nervo mascellare al ganglio pterigopalatino.

Nervo zigomatico

Il nervo zigomatico lascia la fossa pterigopalatina attraverso la fessura orbitaria inferiore insieme al nervo mascellare. Il decorso successivo è descritto a pagina 489.

Nervo alveolare superiore posteriore

Il nervo alveolare superiore posteriore si distacca dal nervo mascellare nella fossa pterigopalatina. Il decorso successivo e la sua distribuzione sono descritti a pagina 515.

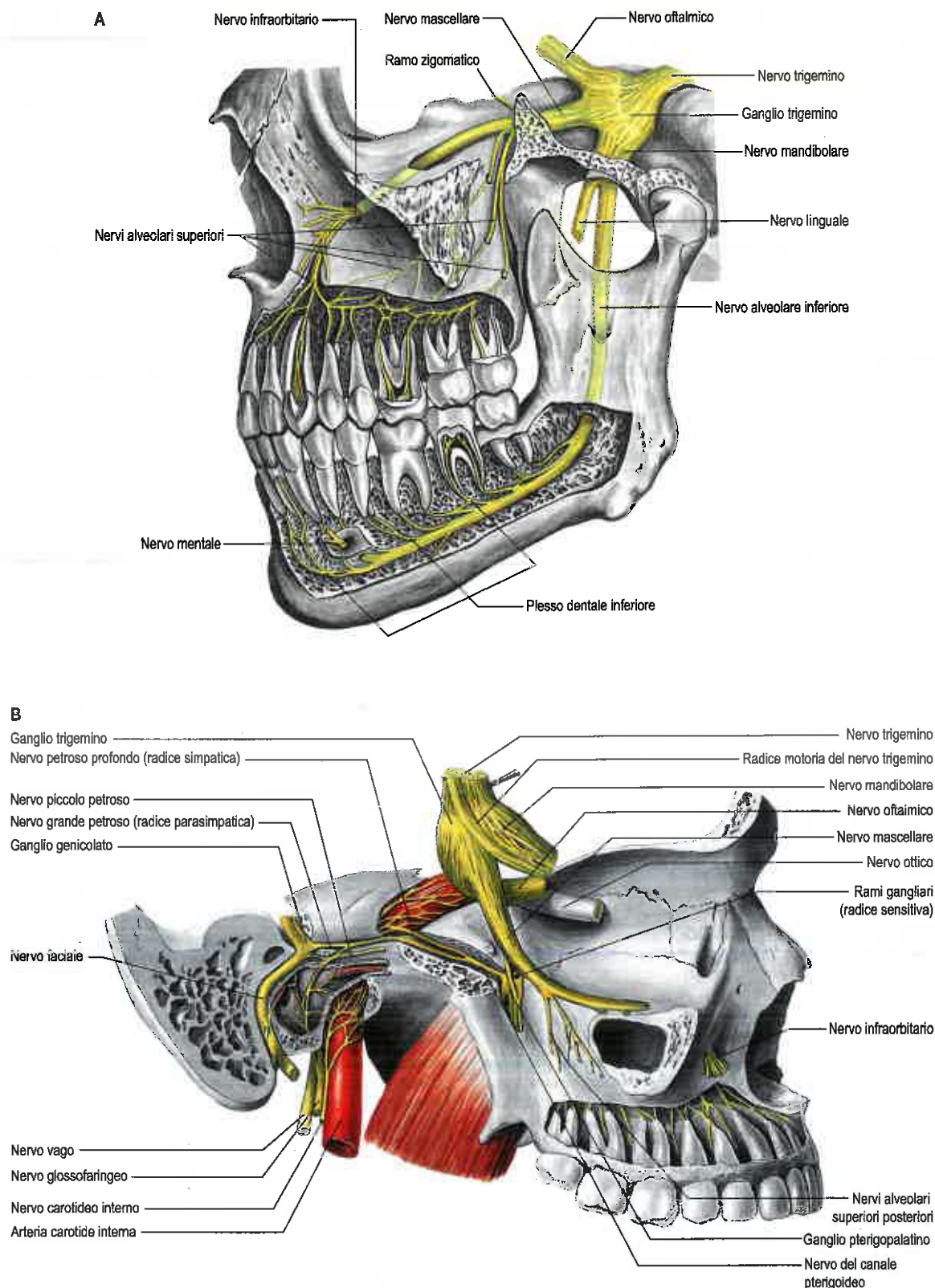


Fig. 24.16 A. Nervi mascellare e mandibolare. **B.** Nervi del canale pterigoideo e del ganglio pterigopalatino. Il ganglio trigemino è stato sollevato. Si noti il plesso simpatico sull'arteria carotide interna. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15a ed., Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

Nervo infraorbitario

Il nervo infraorbitario è considerato il ramo terminale del nervo mascellare. Abbandona la fossa pterigopalatina per entrare nella cavità orbitaria a livello della fessura orbitaria inferiore. Il decorso successivo e la sua distribuzione sono descritti a pagina 489.

Rami orbitali

Alcuni sottili rami orbitali entrano nella cavità orbitaria attraverso la fessura orbitaria inferiore e innervano il periostio dell'orbita. Alcune fibre passano attraverso il foro etmoidale posteriore e innervano i seni sfenoidali e etmoidali. I rami orbitali si uniscono probabilmente a

rami del nervo carotideo interno per formare un plesso "retro-orbitario" che provvede all'innervazione autonoma della ghiandola lacrimale e del muscolo (Ruskell 2004).

Nervo nasopalatino

Il nervo nasopalatino abbandona la fossa pterigopalatina attraverso il foro sfenopalatino, entra nella cavità nasale, la attraversa e raggiunge la parte posteriore del setto nasale. Decorre quindi verso il basso e in avanti adagiato sul setto e in un solco sul vomere, poi piega verso il basso e penetra nella fossa incisiva, situata nella parte anteriore del palato duro, per portarsi sul tetto della cavità orale (si veda Fig. 25.11). Quando sono presenti il foro incisivo anteriore e quello posteriore, il nervo nasopalatino di sinistra passa attraverso il foro anteriore, mentre il nervo nasopalatino di destra attraverso il foro posteriore. Il nervo nasopalatino innerva la porzione inferiore del setto nasale e la porzione anteriore del palato duro, dove si anastomizza con il nervo palatino maggiore. L'arteria nasopalatina, ramo dell'arteria mascellare, accompagna il nervo nasopalatino e termina nel canale incisivo, dove si anastomizza con l'arteria palatina maggiore e con il ramo settale dell'arteria labiale superiore.

Nervi nasali superiori posteriori (esterno e interno)

I nervi alveolari superiori posteriori entrano nella porzione posteriore della cavità nasale attraverso il foro sfenopalatino. I nervi nasali superiori posteriori esterni (circa sei) si distribuiscono alla mucosa che riveste la porzione posteriore dei cornetti nasali medio e superiore e ai seni etmoidali posteriori. Due o tre nervi nasali superiori posteriori interni incrociano il tetto della cavità nasale, inferiormente all'apertura del seno sferoidale, per distribuirsi alla mucosa della porzione posteriore del tetto e del setto nasale.

Nervi palatini (maggiore e minore)

I nervi palatini maggiore e minore, subito dopo la loro origine dal ganglio pterigopalatino, si dirigono in basso e attraversano il canale palatino maggiore. Il nervo palatino maggiore discende attraverso il canale palatino maggiore, emerge sul palato duro dal foro palatino maggiore, e decorre in avanti in un solco sulla superficie inferiore del palato osseo, fin quasi agli incisivi. Innerva la gengiva, la mucosa e le ghiandole del palato duro e comunica inoltre con i ramuscoli terminali del nervo nasopalatino. Nel canale palatino maggiore dà origine anche ai rami nasali inferiori posteriori che emergono da piccoli fori della lamina perpendicolare dell'osso palatino e si distribuiscono al cornetto nasale inferiore e alle pareti dei meati nasali medio e inferiore. Nel lasciare il canale palatino maggiore, dà origine ad alcuni rami che si distribuiscono a entrambe le superfici delle porzioni adiacenti di palato molle (si veda Fig. 23.3).

I nervi palatini minori (medio e posteriore) sono molto più piccoli del nervo palatino maggiore. Discendono attraverso il canale palatino maggiore, dal quale divergono verso il basso per emergere attraverso i fori palatini minori nel tubercolo o nel processo piramidale dell'osso palatino, e innervano l'ugola, la tonsilla e il palato molle.

Le fibre che trasmettono gli impulsi gustativi dal palato decorrono probabilmente attraverso i nervi palatini sino al ganglio pterigopalatino, lo attraversano senza contrarre sinapsi ed escono attraverso il nervo grande petroso. I loro corpi cellulari sono situati nel ganglio faciale e le loro terminazioni centrali passano attraverso la radice sentiva del nervo faciale (nervo intermedio) fino al nucleo gustativo del nucleo del tratto solitario.

Nervo faringeo

Il ramo faringeo del nervo mascellare lascia il ganglio pterigopalatino posteriormente. Attraversa il canale faringeo con il ramo faringeo dell'arteria mascellare interna e innerva la mucosa della rinofaringe dietro la tuba uditiva.

Ganglio pterigopalatino

Il ganglio pterigopalatino, il più grosso dei gangli parasimpatici periferici, è ben protetto, situato in profondità nella fossa pterigopalatina. Appena davanti al canale pterigoideo, il ganglio giace al di sotto e mediale al foro rotondo e al nervo mascellare, e laterale al foro sfenopalatino (si veda Fig. 24.16B). È appiattito, di colore grigio-rossastro ed è si-

tuato subito sotto il nervo mascellare. La maggior parte dei suoi "rami" è connessa con il nervo da un punto di vista morfologico ma non funzionale, perché si tratta principalmente di rami sensitivi del nervo mascellare, che attraversano il ganglio senza contrarre sinapsi. Veicolano alcune fibre parasimpatiche destinate alle ghiandole mucose palatine, faringee e nasali.

Le fibre parasimpatiche pregangliari, destinate al ganglio pterigopalatino, decorrono inizialmente nel ramo grande petroso del nervo faciale e poi nel nervo del canale pterigoideo (nervo Vidiano), dopo che è avvenuta la confluenza del nervo grande petroso con il nervo petroso profondo. Il nervo del canale pterigoideo penetra nel ganglio posteriormente. Le fibre parasimpatiche postgangliari abbandonano il ganglio; alcune possono unirsi al nervo mascellare tramite un ramo gangliare e quindi decorrono tramite i rami zigomatico e zigomaticotemporale del nervo mascellare fino alla ghiandola lacrimale; si ritiene però che molte raggiungano la ghiandola lungo i rami orbitali (si veda sopra). L'innervazione parasimpatica della porzione preoculare dell'arteria centrale della retina deriva probabilmente in gran parte dal ganglio pterigopalatino ed è vasodilatatrice (Cap. 34). Nel nervo del canale pterigoideo decorrono inoltre alcune fibre eccitosecrettrici pregangliari di origine incerta, che contraggono sinapsi nel ganglio pterigopalatino; le fibre postgangliari si distribuiscono alle ghiandole mucose palatine, faringee e nasali attraverso i rami palatini e nasali del nervo mascellare.

Le fibre simpatetiche postgangliari attraversano il ganglio senza contrarre sinapsi, innervando i vasi sanguigni e il muscolo orbitario. Esse originano nel ganglio cervicale superiore e decorrono attraverso il plesso carotideo interno e il nervo petroso profondo per entrare nel ganglio pterigopalatino veicolate all'interno del nervo del canale pterigoideo.

Le fibre per la sensibilità generale dei territori di distribuzione dei rami orbitali, nasopalatino, alveolare superiore, palatino e faringeo del ramo mascellare del nervo trigemino decorrono attraverso il ganglio senza contrarre sinapsi.

Bibliografia

- Barker BCW, Davies PL 1972 The applied anatomy of the pterygomandibular space. *Br J Surg* 10:43-55.
A description of the relationships of the structures within the pterygomandibular space, with particular reference to anaesthesia associated with an inferior alveolar nerve block.
- Cavallo LM, Messina A, Gardner P et al 2005 Extended endoscopic endonasal approach to the pterygopalatine fossa: anatomical study and clinical considerations. *Neurosurg Focus* 19:1-7.
A detailed description of the anatomy of the pterygopalatine fossa and its bony landmarks and contents, when approached endoscopically.
- Cawood J, Howell RA 1988 A classification of the edentulous jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg* 17:232-6.
Analysis of the pattern of bone resorption in edentulous maxillae and mandibles in 300 dried skulls, from which a classification system of alveolar resorption is derived.
- Cheung LK 1996 The vascular anatomy of the human temporalis muscle: implications for surgical splitting techniques. *Int J Oral Maxillofac Surg* 25:414-21.
A cadaveric study of 15 cadavers/30 temporalis muscle specimens to assess the territory supplied by each of the three principal nutrient arteries (angiosomes) and the clinical implications of the results.
- Guidera AK, Dawes PJD, Fong A et al 2014 Head and neck fascia and compartments: no space for spaces. *Head Neck* 36:1058-68.
A comprehensive review of the fascia of the head and neck and its associated compartments, aiding the understanding of the variable and, at times, misleading terminology.
- Juniper RP 1981 The superior pterygoid muscle. *Br J Oral Surg* 19:121-8.
An electromyographic study in human subjects demonstrating that the superior and inferior heads of the lateral pterygoid have opposing (antagonistic) action. The superior head is active during closure - particularly the terminal closing phase and on clenching, stabilizing the condyle against the articular eminence.

Lang J 1995 Mandible. In: Clinical Anatomy of the Masticatory Apparatus and Peripharyngeal Spaces. New York: Thieme; pp. 19–41.

Detailed anatomical descriptions – including measurements – of the maxilla and mandible, the infratemporal fossa and its contents, and the temporomandibular joint, relating these to clinical practice.

Nitzan DW 2001 The process of lubrication impairment and its involvement in temporomandibular joint disc displacement. J Oral Maxillofac Surg 59:36–45.

An overview of the lubrication of the temporomandibular joint and its possible role in disc displacement.

Romanos GE, Gupta B, Crespi R 2012 Endosseous arteries in the anterior mandible: literature review. Int J Oral Maxillofac Implants 27:90–4.

A review of the literature on the blood supply of the anterior mandible (symphysis), in particular via nutrient arteries entering the midline and lateral lingual foramina; its relevance to clinicians is discussed.

Stegenga B, de Bont LGM 2006 TMJ disc derangements. In: Laskin DM, Greene CS, Hylander WL (eds) TMDs: An Evidence-Based Approach to Diagnosis and Treatment. Hanover Park: Quintessence; pp. 125–36.

An analysis of the possible aetiology and mechanism of disc derangement/internal derangement of the temporomandibular joint and its clinical course.

Naso, cavità nasale e seni paranasali

Box 25.1 Nota sulla terminologia

“L'avvento della chirurgia endoscopica sinusale ha portato a un rinnovato interesse nei confronti dell'anatomia dettagliata delle cavità nasali e dei seni paranasali. Tuttavia, la *Terminologia Anatomica* ufficiale utilizzata dagli anatomisti omette molte delle strutture di importanza chirurgica. Ciò ha portato alla pubblicazione di molti articoli di anatomia clinica e a molte discussioni riguardanti nomi e definizioni esatti per le strutture di pertinenza chirurgica. È stato redatto un documento europeo sulla terminologia anatomica della cavità nasale e dei seni paranasali per rivalutare i termini anatomici di uso comune da parte dei chirurghi endoscopici sinusali e metterli a confronto con la *Terminologia Anatomica* ufficiale” (Lund et al. 2014).

Laddove appropriato, i termini adottati in questo capitolo sono quelli comunemente utilizzati nella pratica chirurgica, come esposto nel “documento europeo sulla terminologia anatomica della cavità nasale e dei seni paranasali”. Indubbiamente, potranno sorgere dei conflitti, ma si auspica che siano stati ridotti al minimo. I termini “cornetto” e “turbinato” spesso sono usati come sinonimi, tuttavia gli anatomisti raramente usano quest'ultimo termine, mentre i medici usano raramente il primo; in questo capitolo, “cornetto” è utilizzato per descrivere la struttura ossea osservata nei crani conservati a secco, mentre “turbinato” è utilizzato per descrivere le strutture ossee insieme al relativo tessuto molle e alla tonaca mucosa soprastante, che si riscontrano nel corso di un intervento chirurgico. “Etmoturbinato” non appare nella *Terminologia Anatomica*, tuttavia è il termine collettivo per i turbinati superiori e medi, occasionalmente integrato con “turbinato supremo”. Per quanto riguarda i termini “base del cranio” e “base cranica”, nonostante spesso vengano utilizzati come sinonimi (il termine “base cranica” è preferito nel documento europeo), si considera che la dicitura “base del cranio anteriore” includa la superficie inferiore dello scheletro facciale e quindi sarà distinta dalla base cranica anteriore, che invece è delimitata dalle superfici interne ed esterne della fossa cranica anteriore (Cap. 19).

Il Box 25.1 fornisce un'indicazione riguardante la terminologia relativa alle strutture descritte in questo capitolo.

NASO

Il naso rappresenta la prima porzione delle vie respiratorie superiori ed è responsabile del riscaldamento, dell'umidificazione e, in parte, della filtrazione dell'aria inspirata. Presenta, inoltre, l'epitelio olfattivo che, grazie ai recettori olfattivi, è responsabile della percezione delle molecole odorose.

Il naso può essere suddiviso in naso esterno, che si apre anteriormente sulla faccia attraverso le narici; in una camera interna, divisa sagittalmente da un setto in due cavità, destra e sinistra, che si aprono posteriormente nella rinofaringe attraverso le aperture nasali posteriori, o coane. Le cavità nasali sono delimitate da ossa e cartilagini fibroelastiche. Le ossa più voluminose presentano internamente delle cavità pneumatiche rivestite da mucosa respiratoria, indicate nell'insieme con il termine di seni paranasali. I seni e i condotti nasolacrimali drenano nella cavità nasale attraverso orifizi a livello delle pareti laterali (Fig. 25.1).

NASO ESTERNO

Il naso esterno è una struttura a forma di piramide situata nella parte centrale della faccia, connessa allo splanocranio. Il suo angolo superiore, o radice, è in continuità con la fronte e la sua punta libera forma

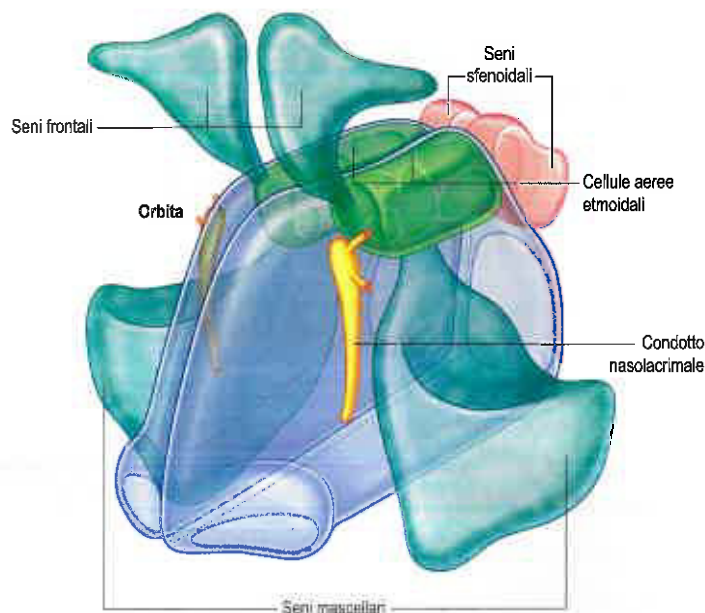


Fig. 25.1 Visione d'insieme delle relazioni spaziali tra cavità nasale, seni paranasali e condotti nasolacrimali. (Da Drake RL, Vogl AW, Mitchell A [eds], *Gray's Anatomy for Students*, 2nd ed, Elsevier, Churchill Livingstone. Copyright 2010.)

l'apice che sporge anteriormente. La forma complessiva del naso esterno è molto variabile. Le facce laterali si uniscono sulla linea mediana a formare il dorso del naso, che è più stretto in corrispondenza del canto mediale. Il lobulo è un'area contenente l'apice del naso. La sua base presenta due aperture ellissoidali, le narici esterne, che si aprono sulla sua superficie inferiore, separate dal setto nasale e dalla columella. Solitamente, la columella si proietta al di sotto del margine alare. Il solco alare è un solco cutaneo che circonda le ali del naso superiormente e si continua con il solco nasolabiale. Inferiormente, piega verso la punta del naso senza raggiungerla.

CUTE E TESSUTI MOLLI

La cute e i tessuti molli, che ricoprono il naso, hanno uno spessore variabile. Solitamente sono sottili sopra la superficie dorsale nel terzo medio, soprattutto in corrispondenza della giunzione osteocartilaginea, il rhinion, e lassamente connessi all'aponeurosi nasale e alle fibre muscolari, che dipartono a ventaglio in essa. La cute è più spessa sull'angolo nasofrontale e in corrispondenza dell'apice, dove è più aderente e vi sono grandi e numerose ghiandole sebacee. Tali varianti influenzano aspetto finale e profilo del naso dopo l'intervento di rinoplastica.

Tra la cute del naso e lo scheletro osteocartilagineo sottostante vi sono quattro strati: il pannicolo adiposo superficiale; lo strato fibromuscolare, continuazione del sistema muscolo-aponeurotico superficiale della faccia (SMAS; Cap. 22); lo strato adiposo profondo; e il periostio, o pericondrio.

Aree di tessuti molli del naso

Vi sono quattro aree di tessuti molli del naso dove manca lo scheletro cartilagineo. Sono state associate a numerosi eponimi e descrizioni, ma nel 2003 sono state riclassificate da Huizing.

Area dei tessuti molli parasettale

L'area soprapapale contiene le cartilagini laterali, pari, che si separano gradualmente dal setto appena al di sopra dell'angolo settale. Tale separazione è variabile e delimita un piccolo triangolo di tessuto molle parasettale su ciascun lato del setto.

Area dei tessuti molli laterale

Il margine laterale della cartilagine laterale, l'apertura piriforme e il margine superiore della branca laterale della cartilagine alare maggiore delimitano un triangolo contenente tessuto fibroareolare lasso, la porzione trasversa del muscolo nasale e una o più piccole cartilagini sesamoidi.

Incisura lobulare caudale

Il segmento intermedio della cartilagine alare maggiore presenta una piccola incisura. L'apice della narice è un triangolo di tessuto molle in cui la cute interna ed esterna è separata da scarso tessuto molle. Le incisure in quest'area possono causare cicatrici antiestetiche e deformità.

Area dei tessuti molli alare

La branca laterale, che non si estende fino al margine laterale del lobulo, forma la quarta area di tessuti molli.

OSSA E CARTILAGINI**Scheletro osseo del naso esterno**

L'apertura piriforme ha margini taglienti, è delimitata inferiormente e lateralmente dalle ossa mascellari, e superiormente dalle ossa nasali (Fig. 25.2). La porzione laterale del margine inferiore dell'apertura piriforme è in continuità con la parete laterale, formata dal processo frontale dell'osso mascellare. Quest'ultimo è completato in alto dalla porzione nasale dell'osso frontale e, superomedialmente a questa, dal margine inferiore dell'osso nasale.

Le ossa nasali differiscono per spessore e larghezza, e questi sono elementi significativi da considerare attentamente nelle osteotomie. Normalmente sono più spesse e più larghe a livello della sutura nasofrontale, più ristrette a livello dell'angolo nasofrontale e, infine, ampie e sottili, alla distanza circa di 9-12 mm sotto l'angolo nasofrontale. Hanno una lunghezza media di 25 mm, ma questa può variare ampiamente. La lamina perpendicolare dell'osso etmoide (parte del setto nasale osseo) si articola con la superficie profonda delle ossa nasali e fornisce supporto al dorso del naso. Una spina ossea mediana sporge in basso dalle ossa nasali per articolarsi con la lamina perpendicolare dell'osso etmoide.

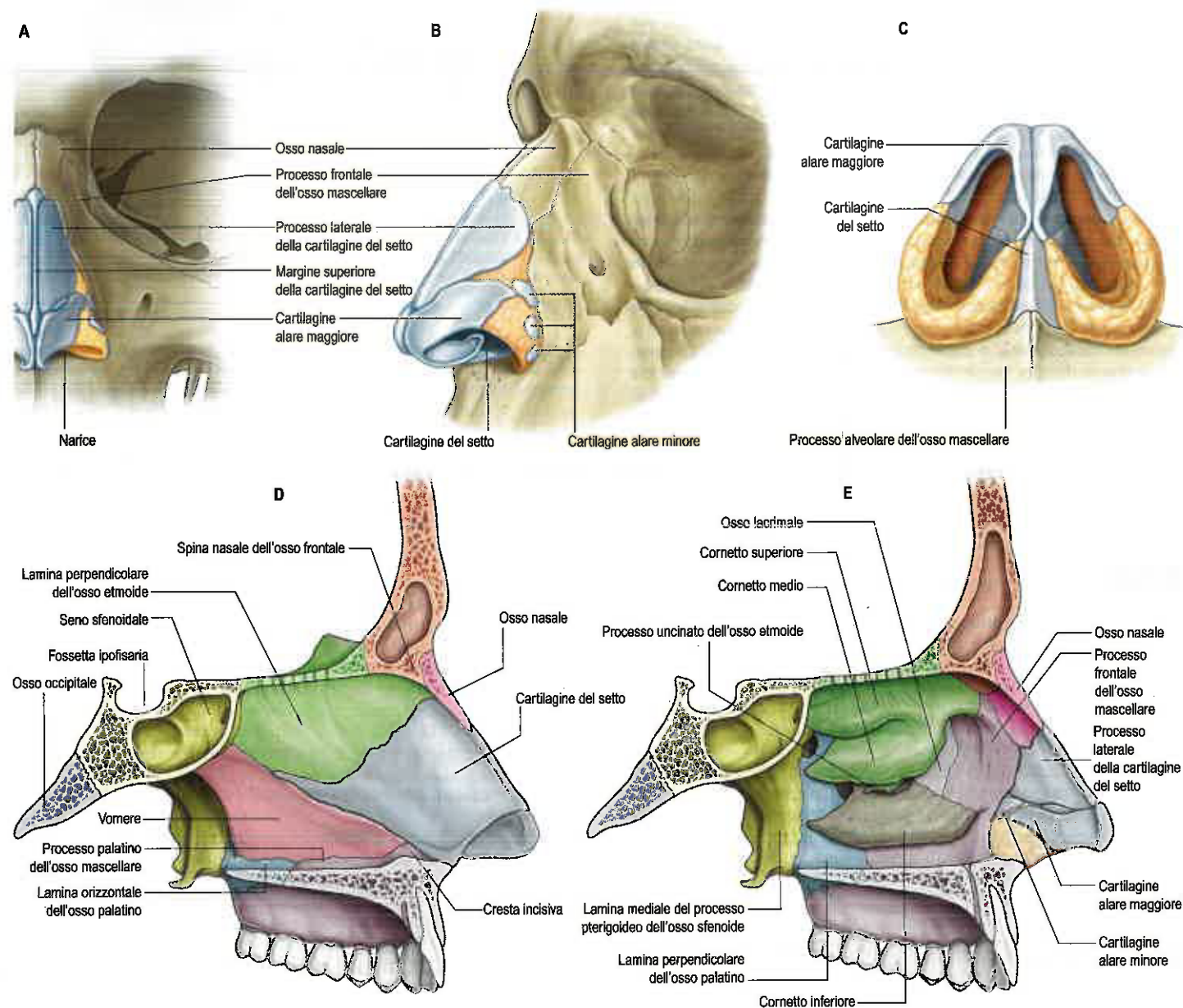


Fig. 25.2 Scheletro osseo e cartilagini del naso. **A.** Naso esterno, veduta frontale. **B.** Naso esterno, veduta laterale. **C.** Veduta inferiore delle cartilagini. **D.** Cavità nasale, parete mediale. **E.** Cavità nasale, parete laterale (lato sinistro).

de, e si fonde con il tessuto fibroso che connette le cartilagini nasali laterali con la porzione cartilaginea del setto. Questa è nota come zona trapezoidale e fornisce un supporto essenziale al dorso nasale.

Fratture delle ossa nasali L'infortunio più comune allo scheletro facciale è la frattura delle ossa nasali. Nelle fratture semplici spesso la rottura si verifica tra le porzioni di osso più spesso prossimalmente e quello più sottile distalmente. Le fratture scomposte richiedono una riduzione per evitare qualsiasi deformità estetica. Qualora i traumi coinvolgano il dorso del naso, il ramo terminale del nervo etmoidale anteriore e i vasi satelliti possono essere lesi.

Scheletro cartilagineo del naso esterno

L'impalcatura cartilaginea è formata dalle cartilagini laterali e alari maggiori e da diverse cartilagini alari minori (si veda Fig. 25.2).

Cartilagine nasale laterale (superiore/laterale superiore)

La cartilagine laterale è di forma triangolare e il suo margine anteriore è più spesso di quello posteriore. La porzione superiore si fonde con la cartilagine del setto, mentre in basso ne è separata da una sottile fessura. Il margine superiore della cartilagine nasale laterale si articola con l'osso nasale e con il processo frontale dell'osso mascellare; il margine inferiore è connesso da tessuto fibroso alla branca laterale della cartilagine alare maggiore. Lateralmente, la cartilagine è fissata indirettamente ai margini dell'apertura piriforme mediante tessuto connettivo fibroareolare lasso, che può contenere anche una o più piccole cartilagini sesamoidi. L'angolo formato tra l'estremità caudale della cartilagine laterale e il setto, definito valvola nasale interna, solitamente è compreso tra 10 e 15° e rappresenta l'area di sezione trasversale più stretta e la zona con maggiore resistenza all'aria. È probabile che anomalie strutturali in quest'area siano in grado di determinare un'ostruzione nasale sintomatica.

Cartilagine alare maggiore (cartilagine laterale inferiore)

La cartilagine alare maggiore è una lamina sottile e flessibile, molto compiessa, che è parte integrante del lobulo nasale. Si trova inferiormente alla cartilagine laterale e piega, formando un angolo acuto, intorno alla porzione anteriore della narice. La porzione mediale, detta branca mediale, è stretta (processo settale), lassamente connessa da tessuto fibroso alla controlaterale e alla porzione anteroinferiore della cartilagine del setto. La branca intermedia forma il margine dell'apice della narice. Le cupole danno origine ai punti che definiscono l'apice del naso. La branca laterale si trova lateralmente e si dirige in alto e lateralmente allontanandosi dal margine dell'ala del naso. Il margine superiore della branca laterale è fissato, mediante tessuto fibroso, al margine inferiore della cartilagine nasale laterale. Il margine laterale è unito al processo frontale dell'osso mascellare attraverso una robusta membrana fibrosa, contenente tre o quattro cartilagini alari minori. La giunzione tra le branche laterali delle cartilagini alari maggiori e le cartilagini laterali è variabile; i due margini possono formare una "voluta", in cui la cartilagine laterale è convessa e incontra la concavità della cartilagine alare maggiore, caso in cui la branca laterale è più laterale in corrispondenza della giunzione. La branca laterale è più corta del margine laterale della narice; quasi tutta la parte laterale del margine della narice è formata da tessuto fibroadiposo coperto da cute.

Anteriormente, le angolazioni, o "cupole", tra le branche mediale e laterale sono separate da un'incisura palpabile a livello della punta del naso.

MUSCOLI

I muscoli del naso comprendono i muscoli procero, nasale, dilatatore anteriore della narice, depressore del setto ed elevatore del labbro superiore e dell'ala del naso (Fig. 25.3; si vedano Figg. 22.17 e 22.18). Questi muscoli sono coinvolti nella respirazione e nell'espressione facciale. Alcuni di questi muscoli, o tutti, possono essere assenti in alcune malformazioni delle labbra, con inevitabili conseguenze funzionali ed estetiche.

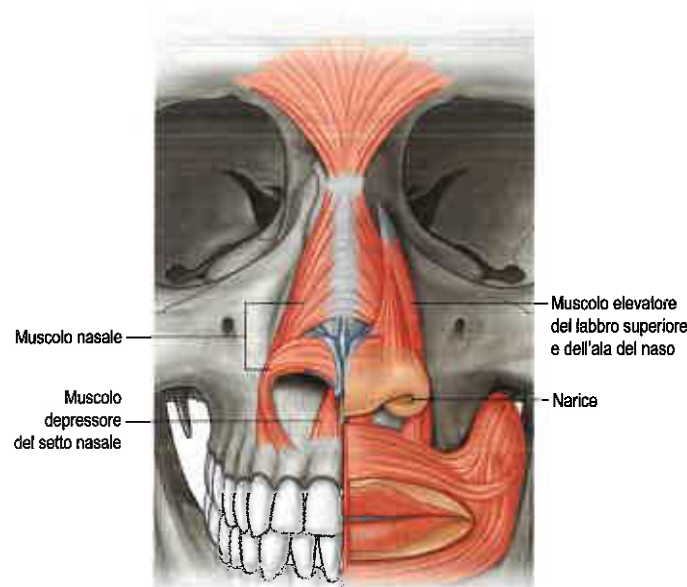


Fig. 25.3 Muscolatura nasale. (Da Drake RL, Vogl AW, Mitchell A [eds], Gray's Anatomy for Students, 2nd ed, Elsevier, Churchill Livingstone. Copyright 2010.)

Muscolo procero

Il muscolo procero è un piccolo muscolo piramidale che si trova in prossimità del lato mediale della porzione frontale del muscolo occipitofrontale ed è spesso parzialmente fuso con esso. Origina dall'aponeurosi della fascia adesa al perostio della porzione inferiore dell'osso nasale, al pericondrio della parte superiore della cartilagine nasale laterale e all'aponeurosi della porzione trasversa del muscolo nasale. Si inserisce sulla cute della glabella, sulla porzione inferiore della fronte tra le sopracciglia.

Vascolarizzazione Il muscolo procero è vascolarizzato principalmente da rami dell'arteria faciale.

Innervazione Il muscolo procero è innervato dai rami temporale e zigomatico inferiore del nervo faciale (è stato descritto anche un contributo dal ramo buccale).

Azioni Il muscolo procero sposta in basso l'angolo mediale della rima palpebrale e determina pieghe trasversali sul ponte nasale. Si contrae nel corrugare le sopracciglia e nell'atto della "concentrazione", e contribuisce a ridurre l'abbagliamento da luce solare troppo intensa. Non a caso, rappresenta un obiettivo comune nelle tecniche non chirurgiche, che utilizzano la tossina botulinica.

Muscolo nasale

Il muscolo nasale è costituito dalle componenti trasversa e alare. La porzione trasversa (muscolo compressore della narice) è fissata all'osso mascellare superiormente, alla fossa incisiva lateralmente ed è laterale alla porzione alare. Le fibre si dirigono in alto, espandendosi, e si continuano medialmente in una sottile aponeurosi, che si fonde con la controlaterale sul ponte del naso, con le aponeurosi del muscolo procero, e con le fibre del muscolo elevatore del labbro superiore e dell'ala del naso. Le fibre dalla porzione trasversa possono inoltre unirsi alla cute delle pieghe nasolabiale e alare. La porzione alare (o muscolo dilatatore posteriore della narice) si inserisce sull'osso mascellare superiormente ai denti incisivo laterale e canino, lateralmente all'inserzione del muscolo depressore del setto e medialmente alla porzione trasversa, con cui in parte si fonde. Le sue fibre si dirigono in alto e anteriormente, e si fissano in parte alla cute, che copre l'ala del naso sopra la parte laterale della cartilagine laterale, e in parte alla porzione mobile del setto. La porzione alare concorre a determinare la cresta superiore del filtro.

Il muscolo dilatatore anteriore della narice (noto anche come apice nasale o piccolo muscolo dilatatore del naso) è un muscolo molto piccolo attaccato alla porzione superiore della cartilagine laterale e alla

porzione alare del muscolo nasale, al margine inferiore e alla superficie della branca laterale della cartilagine alare maggiore. Circonda la narice e agisce come dilatatore principale.

Vascularizzazione Il muscolo nasale è vascularizzato da rami dell'arteria faciale e dal ramo infraorbitario dell'arteria mascellare interna.

Innervazione Il muscolo nasale è innervato dal ramo buccale del nervo faciale. Talvolta vi è il contributo del ramo zigomatico del nervo faciale.

Azioni La porzione trasversa comprime l'apertura nasale a livello del passaggio tra vestibolo e cavità nasale. Le porzioni alari trascinano le ali e la parte posteriore della columella verso il basso e lateralmente, contribuendo così a dilatare le narici e ad allungare il naso. Si contraggono immediatamente prima dell'inspirazione. Il muscolo dilatatore anteriore della narice e la porzione alare del muscolo nasale (muscolo dilatatore posteriore della narice) probabilmente servono a prevenire il collasso della valvola nasale durante l'inspirazione. La loro attività EMG è direttamente proporzionale alla resistenza ventilatoria ed è modificata da un arco riflesso originato da impulsi provenienti da meccanici e barocettori polmonari, condotti attraverso la via afferente vagale ai centri respiratori del tronco cerebrale, mentre la via efferente dell'arco riflesso decorre nel nervo faciale.

Muscolo depressore del setto nasale

Il muscolo depressore del setto nasale si trova profondamente alla mucosa che riveste il labbro superiore. In genere si inserisce sul periostio che ricopre l'osso mascellare sopra i denti incisivi centrali e laterali, la spina nasale anteriore, e si intreccia alle fibre del muscolo orbicolare della bocca all'altezza del dente incisivo centrale. Le sue fibre si portano alla columella, alla parte mobile del setto nasale e alla base della branca mediale della cartilagine alare. Alcuni fascetti possono passare tra le branche mediali fino alla punta del naso. Il muscolo depressore del setto nasale può mancare o essere rudimentale.

Vascularizzazione Il muscolo depressore del setto è vascularizzato dal ramo labiale superiore dell'arteria faciale.

Innervazione Il muscolo depressore del setto è innervato dal ramo buccale del nervo faciale e, talvolta, da quello zigomatico.

Azioni Il muscolo depressore del setto nasale spinge in basso la columella, la punta del naso e il setto nasale. Tende il setto nasale all'inizio dell'inspirazione e, con la porzione alare del muscolo nasale, dilata la narice; in alcuni individui provoca un "abbassamento" del naso durante il sorriso.

Muscolo elevatore del labbro superiore e dell'ala del naso

Il muscolo elevatore del labbro superiore e dell'ala del naso origina dalla porzione superiore del processo frontale dell'osso mascellare e, dirigendosi obliquamente in basso e lateralmente, si divide nei fasci mediale e laterale. Il fascio mediale si unisce al pericondrio della branca laterale della cartilagine alare maggiore del naso e sulla cute sopra di essa. Il fascio laterale si prolunga nella porzione laterale del labbro superiore, dove si intreccia con i muscoli elevatore del labbro superiore e orbicolare della bocca. Fibre superficiali del fascio laterale piegano lateralmente, incrociano anteriormente il muscolo elevatore del labbro superiore e si uniscono alla porzione profonda del derma a livello della porzione superiore del solco e della cresta nasolabiale.

Vascularizzazione Il muscolo elevatore del labbro superiore e dell'ala del naso è vascularizzato dall'arteria faciale e dal ramo infraorbitario dell'arteria mascellare interna.

Innervazione Il muscolo elevatore del labbro superiore e dell'ala del naso è innervato dai rami zigomatico e buccale superiore del nervo faciale.

Azioni Il fascio laterale solleva ed estroflette il labbro superiore; inoltre, rende più profonda e aumenta la curvatura dell'apice del solco na-

solabiale. Il fascio mediale spinge verso l'alto la branca laterale della cartilagine alare maggiore, sposta lateralmente il solco circumalare e ne modifica la curvatura, provocando la dilatazione della narice. Il muscolo depressore del setto nasale e il fascio mediale del muscolo elevatore del labbro superiore e dell'ala del naso sono considerati muscoli dilatatori accessori; non vi sono prove che uno di questi muscoli abbia un'influenza diretta sulla valvola nasale.

Muscoli nasali incostanti

Sono stati descritti muscoli nasali anomali e incostanti. Includono il muscolo anomalo del naso che è fissato al processo frontale dell'osso mascellare, al muscolo procerico, alla porzione trasversa del muscolo nasale e alla cartilagine laterale (ovvero in una regione normalmente priva di muscolatura); e il muscolo compressore minore delle narici, che decorre tra la porzione inferiore della cartilagine alare maggiore e la cute vicino ai margini delle narici. Non è chiara l'esistenza del piccolo muscolo elevatore del setto nasale.

VASCULARIZZAZIONE CUTANEA E DRENAGGIO LINFATICO

La cute del naso è vascularizzata da rami delle arterie faciale, oftalmica e infraorbitaria. Le ali e la porzione inferiore del setto nasale sono vascularizzate dai rami nasale laterale e settale dell'arteria faciale, mentre le facce laterali e il dorso del naso sono vascularizzati dal ramo dorsale del naso dell'arteria oftalmica e dal ramo infraorbitario dell'arteria mascellare interna. Il ritorno venoso non decorre parallelamente alle arterie, ma corrisponde ai territori arterovenosi della faccia. La regione frontomediana della faccia, incluso il naso, drena nella vena faciale e l'area orbitopalpebrale della faccia, inclusa la radice del naso, drena nella vena oftalmica. Le anastomosi venose delle regioni di naso, labbro superiore e guancia (il "triangolo pericoloso del viso") con l'area che drena nelle vene oftalmiche sono clinicamente significative perché costituiscono potenziali vie di diffusione di infezioni, che potrebbero provocare trombosi dei seni intracranici maggiori. Il drenaggio linfatico è diretto principalmente verso i linfonodi sottomandibolari, mentre la linfa che drena la radice del naso giunge ai linfonodi parotidici superficiali.

INNERVAZIONE CUTANEA

La cute del naso è innervata dai rami infratrocleari e nasali esterni del nervo nasociliare (divisione oftalmica, nervo trigemino) e dal ramo nasale del nervo infraorbitario (branca mascellare, nervo trigemino).

CAVITÀ NASALE

La cavità nasale è uno spazio irregolare delimitato, in basso, dalla volta della cavità orale e, in alto, dalla base cranica. In senso trasversale risulta più ampia nella porzione inferiore rispetto alla superiore, mentre è più estesa verticalmente e più profonda nella sua regione centrale, dove è divisa da un setto verticale osteocartilagineo, approssimativamente in posizione mediana. La parte ossea del setto raggiunge il limite posteriore della cavità.

La cavità nasale comunica con i seni paranasali e si apre nella rinofaringe attraverso due aperture ovalari, dette aperture nasali posteriori o coane. Le coane sono divise dal margine posteriore del vomere e ciascuna è delimitata superiormente dal processo vaginale della lamina mediale del processo pterigoideo, lateralmente dalla lamina perpendicolare dell'osso palatino e dalla lamina mediale del processo pterigoideo, e inferiormente dalla lamina orizzontale dell'osso palatino (Fig. 25.4). I parametri degli spazi intranasali dipendono da età e sesso: solitamente la crescita è completa a 16 anni di età (Samoliński et al. 2007). Tipicamente, la coana adulta ha un'altezza verticale di 2,5 cm e un'estensione trasversale di 1,3 cm; tali dimensioni non sono alterate dalle deviazioni del setto nasale. I piccoli canali vomerovaginale e palatovaginale si trovano nella volta di questa regione.

Ogni metà della cavità nasale ha un vestibolo, una volta (o tetto), un pavimento e pareti mediali (setтали) e laterali.

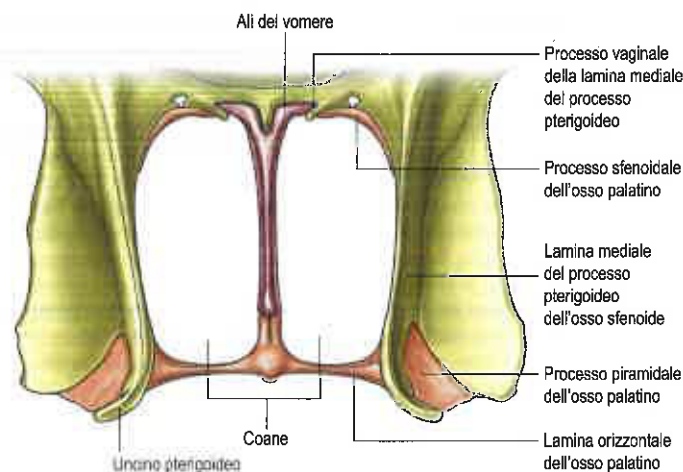


Fig. 25.4 Veduta posteriore delle coane.

VESTIBOLO NASALE

Il vestibolo nasale fa immediatamente seguito alla narice. È limitato in alto e indietro da un rilievo ricurvo, il *limen nasi*, che si solleva dove la branca laterale della cartilagine alare maggiore si sovrappone al margine inferiore della cartilagine laterale da ogni lato. Sul lato settale della cavità nasale la parte superiore della branca mediale della cartilagine alare maggiore segna il confine tra il vestibolo e la cavità nasale. La parete mediale del vestibolo è costituita dalla porzione mobile del setto, formata dalla columella (che non contiene cartilagine) e dalle sottostanti branche mediali delle cartilagini alari.

VOLTA

La volta (o tetto) è orizzontale nella sua porzione centrale e si inclina verso il basso sia anteriormente sia posteriormente (si veda Fig. 25.2D,E). La porzione anteriore, inclinata in basso e in avanti, è formata dalla spina nasale dell'osso frontale e dalle ossa nasali. La regione centrale orizzontale è costituita dalla lamina cribrosa dell'osso etmoide, che separa la cavità nasale dal pavimento della fossa cranica anteriore. Presenta numerosi piccoli fori che lasciano passare i filuzzi olfattivi e le loro radici meninge, e un foro anteriore separato per il passaggio del nervo etmoidale anteriore e dei vasi omonimi. L'altezza della base cranica è massima anteriormente; di conseguenza, è più sicuro effettuare una dissezione lungo la base cranica durante un intervento chirurgico del seno in senso anteroposteriore, affrontando prima la regione posteriore inferiore al fine di evitare una penetrazione intracranica accidentale. Posteriormente, la volta della cavità nasale è formata dalla faccia anteriore del corpo dell'osso sfenoide, caratterizzata dalla presenza su ogni lato dell'orifizio del seno sfenoidale e dei cornetti sfenoidali.

PAVIMENTO

Il pavimento della cavità nasale è liscio, concavo trasversalmente e leggermente inclinato in alto in direzione anteroposteriore. La maggior parte di esso è costituita dai processi palatini delle ossa mascellari, che si articolano posteriormente con le lamine orizzontali delle ossa palatine nella sutura palatomascellare (si veda Fig. 25.2D,E). Anteriormente, vicino al setto, si apre un piccolo orifizio infundibolare che conduce nei canali incisivi che si portano in basso nella fossa incisiva; questa apertura è messa in evidenza da una leggera depressione nella mucosa di rivestimento.

Il pavimento della cavità nasale può essere deformato come conseguenza di malformazioni congenite del palato duro e/o molle.

PARETE MEDIALE

La parete mediale di ciascuna cavità nasale è costituita dal setto nasale, una sottile lamina ossea posteriormente e cartilaginea anteriormente, situata tra la volta e il pavimento della cavità (si vedano Figg. 22.4 e 25.2D).

Porzione ossea del setto

La porzione ossea del setto normalmente è abbastanza piatta, ma a volte presenta creste ossee o speroni. La parte posterosuperiore del setto e il suo margine posteriore sono formati dal vomere, che si estende dal corpo dello sfenoide alla cresta nasale delle ossa palatine e dell'osso mascellare (si veda Fig. 22.3). La sua superficie è solcata dai nervi nasopalatini e dai relativi vasi. (L'arteria nasopalatina, nota anche come arteria settale, è un ramo dell'arteria mascellare interna. Lascia la fossa pterigopalatina attraverso il foro sfenopalatino, decorre parallelamente al nervo nasopalatino e termina nel canale incisivo, dove si anastomizza con l'arteria palatina maggiore.)

La porzione anterosuperiore del setto è formata dalla lamina perpendicolare dell'osso etmoide, che si continua superiormente con la lamina cribrosa e l'osso frontale. Altre ossa, che contribuiscono in modo minimo alla formazione del setto a livello delle estremità superiori e inferiori, sono le ossa nasali e la spina nasale dell'osso frontale (anterosuperiormente), il rostro e la cresta dello sfenoide (posterosuperiormente), e le creste nasali dell'osso mascellare e delle ossa palatine (inferiormente).

Porzione cartilaginea del setto

La cartilagine del setto ha forma quadrangolare e può prolungarsi posteriormente (specialmente nei bambini) tra vomere e lamina perpendicolare dell'osso etmoide. La porzione superiore del margine anterosuperiore si articola con il margine posteriore della sutura internasale, mentre la restante parte continua con le cartilagini laterali superiori. Il margine anteroinferiore è connesso tramite tessuto fibroso su ogni lato alle branche mediali delle cartilagini alari maggiori. Anteroinferiormente, la porzione cartilaginea del setto si inserisce nella spina nasale anteriore, che è formata dalle sporgenze anteriori di ciascuna cresta mascellare, e stabilisce una forte inserzione con l'osso mascellare e il vomere. La porzione cartilaginea del setto anteriore alla spina è essenziale nel supporto della punta del naso e non deve essere asportata durante una chirurgia settale per evitare la retrazione columellare o la perdita di supporto dell'apice. Il margine posterosuperiore si unisce alla lamina perpendicolare dell'osso etmoide, mentre il margine posteroinferiore si articola con il vomere e, anteriormente a esso, alla cresta e alle spine nasali anteriori dell'osso mascellare. La porzione anteroinferiore del setto nasale, situata tra le narici, è priva di cartilagine ed è quindi detta setto membranoso; anteriormente si continua con la columella.

Sopra i canali incisivi, a livello della porzione inferiore della cartilagine del setto, si trova una depressione rivolta in basso e in avanti, residuo del canale nasopalatino, che metteva in comunicazione le cavità nasale e orale durante la vita fetale. In prossimità di questo recesso, un piccolo orifizio, per ciascun lato, immette in un canalino cieco, lungo 2-6 mm, che contiene il residuo dell'organo vomeronasale (si veda oltre).

PARETE LATERALE

La parete laterale della cavità nasale è costituita anteroinferiormente dall'osso mascellare e, raramente, dalle fontanelle anteriori e posteriori (anomalie ossee nella parete mediale dell'osso mascellare che sono obliterate per vari gradi da tessuto fibroso), posteriormente dalla lamina perpendicolare dell'osso palatino e superiormente dal labirinto dell'osso etmoide (Fig. 25.5; si vedano Figg. 25.2E e 22.5). Presenta tre sporgenze di dimensioni variabili, che prendono il nome di cornetti o conche o turbinati nasali inferiore, medio e superiore.

I cornetti piegano inferomedialmente e ciascuno delimita un meato, che si apre nella cavità nasale. Il cornetto medio, inoltre, può piegare inferolateralmente o, meno frequentemente, presentarsi slargato per la presenza al suo interno di una cellula aerea etmoidale, e dar luogo alla cosiddetta "concha bullosa", oppure occasionalmente può presentare una faccia mediale concava, nota come cornetto paradossale. Le principali caratteristiche della parete nasale laterale sono una prominenza rotondeggiante, la bolla etmoidale, e un solco ricurvo, lo iato semilunare, formato dal margine posteriore del processo uncinato e dalla faccia anteriore della bolla etmoidale. Questa costituisce il limite mediale dell'infundibolo etmoidale e un sottile spazio che conduce verso l'ostio del seno mascellare. Normalmente l'ostio mascellare si trova lateralmente alla faccia anteroinferiore del processo uncinato. Quest'ultimo si articola con

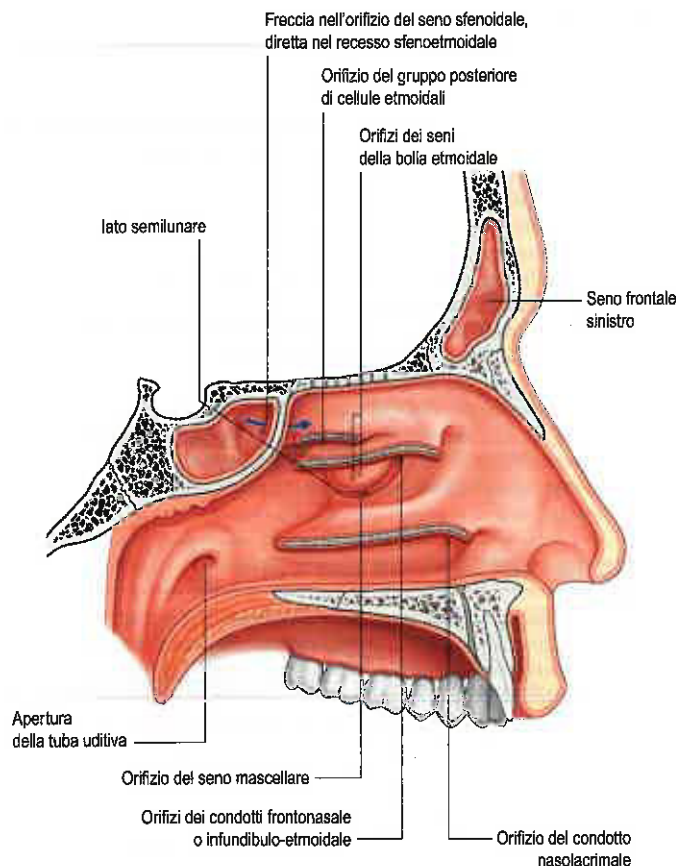


Fig. 25.5 Parete laterale della cavità nasale. Le conche sono state rimosse per mostrare le posizioni degli osti dei seni paranasali e il condotto nasolacrimale. (Da Drake RL, Vogl AW, Mitchell A [eds], Gray's Anatomy for Students, 2nd ed, Elsevier, Churchill Livingstone. Copyright 2010.)

la parete nasale laterale (50%), con la bolla etmoidale (25%) o con il cornetto medio (25%). Il punto di articolazione del processo uncinato determina se il seno frontale si apra lateralmente all'infundibolo etmoidale o al suo interno. Se il processo uncinato si inserisce alla parete laterale, il seno frontale sfocerà nel meato medio e non nell'infundibolo etmoidale, mentre in tutte le altre configurazioni si aprirà nell'infundibolo e, quindi, vicino o dentro l'ostio del seno mascellare. Le cellule aeree dell'*aggr nasi* sono cellule aeree etmoidali anteriori che si trovano anteriormente alla bolla etmoidale (si veda Fig. 25.5). La fontanella posteriore si trova posteriormente al processo uncinato e completa parzialmente la parete mediale del seno mascellare, inferoposteriormente allo iato; di frequente è presente un'apertura accessoria.

Cornetto inferiore e meato inferiore

Il cornetto inferiore è una laminetta ossea indipendente, sottile e ricurva (per maggiori dettagli, si veda a pagina 467), che si articola con la faccia nasale dell'osso mascellare e con la lamina perpendicolare dell'osso palatino. Il margine libero inferiore si ripiega leggermente in basso e medialmente. Il meato inferiore è il più grande e si estende lungo quasi tutta la parete nasale laterale. È più profondo a livello dell'unione del suo terzo anteriore con il medio, dove presenta la confluenza del condotto nasolacrimale. Il condotto si costituisce dalle articolazioni tra solco lacrimale dell'osso mascellare, processo discendente dell'osso lacrimale e processo lacrimale del cornetto inferiore. Durante lo sviluppo postnatale, l'ostio del condotto nasolacrimale si porta verso l'alto e viene sempre più nascosto sotto la curvatura del cornetto inferiore. In corrispondenza della sua apertura distale possono rimanere pieghe epiteliali poco consistenti (valvola di Hasner).

Cornetto medio e meato medio

Il cornetto medio è un processo del labirinto etmoidale e talvolta può essere pneumatico (seno della conca). Si dirige indietro per articularsi

con la lamina perpendicolare dell'osso palatino. La regione sottostante corrisponde al meato medio, più profondo anteriormente che posteriormente, e situato sotto e lateralmente al cornetto medio, e si continua anteriormente in una fossa localizzata sopra il vestibolo, definita atrio del meato medio.

Foro sfenopalatino

Il foro sfenopalatino, che in realtà è una fessura, dà passaggio all'arteria sfenopalatina e ai nervi nasali superiori e nasopalatini provenienti dalla fossa pterigopalatina. È posteriore al meato medio e delimitato superiormente dal corpo e dal cornetto dell'osso sfenoide, inferiormente dal margine superiore della lamina perpendicolare dell'osso palatino, anteriormente e posteriormente dai processi orbitario e sfenoidale dell'osso palatino, rispettivamente. La cresta etmoidale, una piccola cresta ossea formata dall'inserzione della lamella basale del turbinato medio nell'osso palatino ascendente, si trova anteriormente al foro ed è un punto di riferimento chirurgico affidabile.

Etmoturbinati

Gli etmoturbinati sono turbinati superiori e medi, occasionalmente integrati da un turbinato supremo. Appaiono durante la 9ª e la 10ª settimana di gestazione come pieghe multiple sulla parete nasale laterale in sviluppo; successivamente si fondono in tre o quattro creste, ciascuna con un ramo anteriore (ascendente) e posteriore (discendente), separati da solchi. La prima cresta si sviluppa nell'*aggr nasi* e nel processo uncinato. La seconda si ritiene diventi la bolla etmoidale e la quarta, se presente, si sviluppa nei turbinati superiori e supremi. La terza è nota come lamella basale del turbinato medio.

Inserzioni della lamella basale del cornetto medio

La comprensione dell'inserzione del cornetto medio nella volta e nella parete laterale del naso è essenziale quando si intraprende una chirurgia del seno. Anteriormente, si inserisce nella cresta etmoidale dell'osso mascellare e, posteriormente, nella cresta etmoidale dell'osso palatino, anteriormente al foro sfenopalatino. Tra questi punti l'inserzione si trova su tre piani differenti. Il terzo anteriore si inserisce quasi verticalmente. Il terzo medio piega lateralmente verso la lamina papiracea, dove curva inferiormente; può essere dentellato per la presenza di cellule etmoidali anteriori o posteriori, ma separa i due gruppi di cellule. Il terzo posteriore decorre orizzontalmente, inserendosi nella lamina e nella parete mediale del cornetto medio.

Cornetto superiore e meato superiore

Il cornetto superiore è un processo del labirinto etmoidale e si presenta come una piccola lamina ricurva, situata posterosuperiormente al cornetto medio. È il cornetto più piccolo e più profondo dei tre e sovrasta il meato superiore. Superiormente al cornetto superiore, il seno sfenoidale si apre nel recesso sfenoetmoidale, un piccolo spazio triangolare che separa il cornetto superiore dalla faccia anteriore del corpo dell'osso sfenoide. Il meato superiore è un corto passaggio obliquo, che si estende all'incirca dalla metà posteriore del margine superiore del cornetto medio. A livello della sua porzione anteriore, attraverso un numero variabile di orifizi, si aprono le cellule aeree etmoidali posteriori.

Cornetto nasale supremo

Talvolta dalla parete laterale del recesso sfenoetmoidale sporge un quarto cornetto, il cornetto nasale supremo. Il passaggio immediatamente sottostante è detto meato nasale supremo e può presentare l'apertura del seno etmoidale posteriore.

Funzioni dei cornetti nasali

In vivo, i cornetti sono rivestiti da uno spesso strato di tessuto ghiandolare e vascolare rivestito da un epitelio cilindrico pseudostratificato. Contengono tessuto erettile, correlato all'innervazione trigeminale che rileva il flusso e la temperatura dell'aria; la congestione e decongestione dei seni venosi regolano la resistenza nasale. Inoltre, i cornetti sono essenziali per la filtrazione, il riscaldamento e l'umidificazione dell'aria inspirata. Indirizzano il flusso di aria verso il solco olfattivo, dove alcu-

ne aree di mucosa sono innervate da fibre dirette al bulbo olfattivo. L'ipertrofia dei cornetti, in una sindrome allergica o nell'irritazione di origine ambientale, comporta ostruzione nasale.

Ostruzione nasale

Alterazioni del normale meccanismo di flusso di aria, prodotte da cambiamenti mucocutanei o scheletrici all'interno della cavità nasale, influenzano la normale respirazione e vengono in genere percepite come ostruzione nasale.

Il setto può subire una dislocazione a causa di traumi o della crescita sproporzionata della cartilagine che ne provocano la deviazione; talvolta, tale deviazione può causare ostruzione nasale unilaterale. Varianti anatomiche della parete nasale laterale, normalmente associate a modificazioni di dimensioni e di posizione delle cellule etmoidali anteriori, possono ostacolare il drenaggio dei seni frontale o mascellare. Ciò avviene, ad esempio, in caso di variazioni delle cellule frontali, etmoidali sopraorbitarie e infraorbitarie, o delle cellule di Haller, che rappresentano un'estesa pneumatizzazione etmoidale anteriore lungo il margine infraorbitario, a volte all'interno della volta del seno mascellare (si veda oltre).

MUCOSE NASALE E OLFATTIVA

Mucosa nasale

Il rivestimento mucoso della porzione anteriore della cavità nasale e del vestibolo è in continuità con la cute e consiste di un epitelio pavimentoso composto cheratinizzato e di una lamina propria di tessuto connettivo. Inferiormente, la cute presenta peli spessi (vibrisse) che piegano verso la narice e contribuiscono a impedire il passaggio di particelle grossolane nell'aria inspirata. Negli uomini, dopo la mezza età, questi peli aumentano considerevolmente di dimensioni. Ancora più posteriormente, a livello del *limen nasi*, la mucosa comincia a modificarsi: inizialmente l'epitelio di rivestimento è pavimentoso composto non cheratinizzato, poi diviene gradualmente epitelio pseudostratifica-

to ciliato (respiratorio), ricco di cellule mucipare caliciformi (si veda Fig. 2.2D). L'epitelio respiratorio riveste la maggior parte della superficie della cavità nasale: cornetti, meati, setto, pavimento e volta, eccetto la porzione superiore della volta, dove è presente l'epitelio olfattivo. La mucosa respiratoria è aderente al perostio o al pericondrio delle strutture scheletriche adiacenti. In alcune aree, le cellule dell'epitelio respiratorio possono essere cilindriche o cubiche; il rapporto tra le cellule ciliate e non ciliate è variabile.

La lamina propria della mucosa nasale accoglie numerose ghiandole sieromucose. Le loro secrezioni, stratificandosi sulla superficie epiteliale, la rendono appiccicosa; in questo modo, le particelle presenti nell'aria inalata vi restano intrappolate. Il film mucoso è continuamente rimosso dall'azione ciliare (clearance mucociliare o corrente di rimozione) diretta posteriormente verso la rinofaringe alla velocità di 6 mm al minuto. I movimenti del palato molle spostano il muco e le particelle in esso intrappolate nell'orofaringe per essere deglutite, ma a volte una piccola parte passa anteriormente nel vestibolo nasale. Le secrezioni delle ghiandole sieromucose contengono sostanze battericide come lisozima, β -difensina e lattoferrina, oltre a immunoglobuline di secrezione (IgA). La mucosa respiratoria è in continuità con la mucosa della rinofaringe attraverso le coane; con la congiuntiva attraverso il condotto nasolacrimale e i canalicoli lacrimali; e con la mucosa dei seni sfenoidali, etmoidali, frontale e mascellare attraverso le loro aperture nei meati.

La mucosa respiratoria è più spessa e più vascolarizzata a livello dei cornetti nasali, soprattutto alle loro estremità, e anche sulle parti anteriore e posteriore del setto nasale e sulla parete laterale tra i cornetti. La mucosa è invece molto sottile nei meati, sul pavimento del naso e nei seni paranasali. Il suo spessore riduce in modo significativo il volume della cavità nasale e dei suoi orifici. La lamina propria contiene un tessuto cavernoso vascolarizzato con ampi sinusoidi venosi.

Mucosa olfattiva

La mucosa olfattiva (Fig. 25.6) ricopre circa 5 cm² della porzione superoposteriore della parete nasale laterale, inclusa la parte superiore della porzione verticale del cornetto medio (dove si frammischia all'epitelio respiratorio creando una sorta di scacchiera), del cornetto superiore,

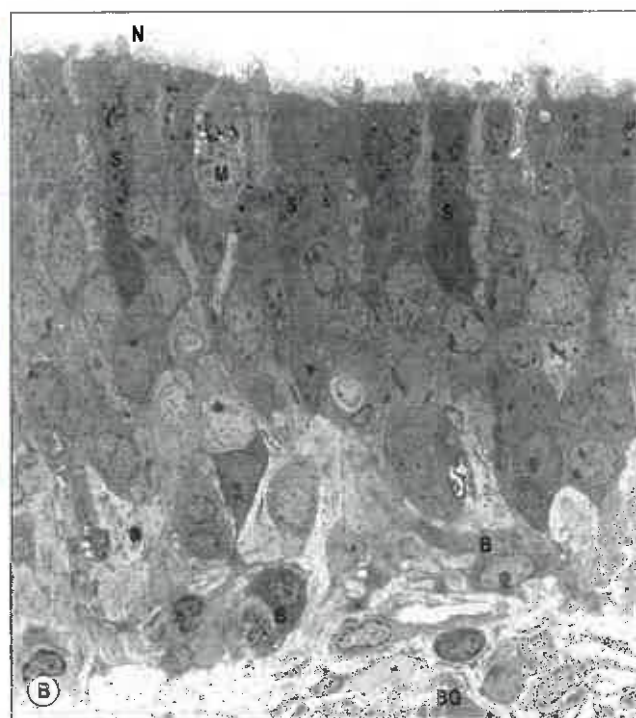
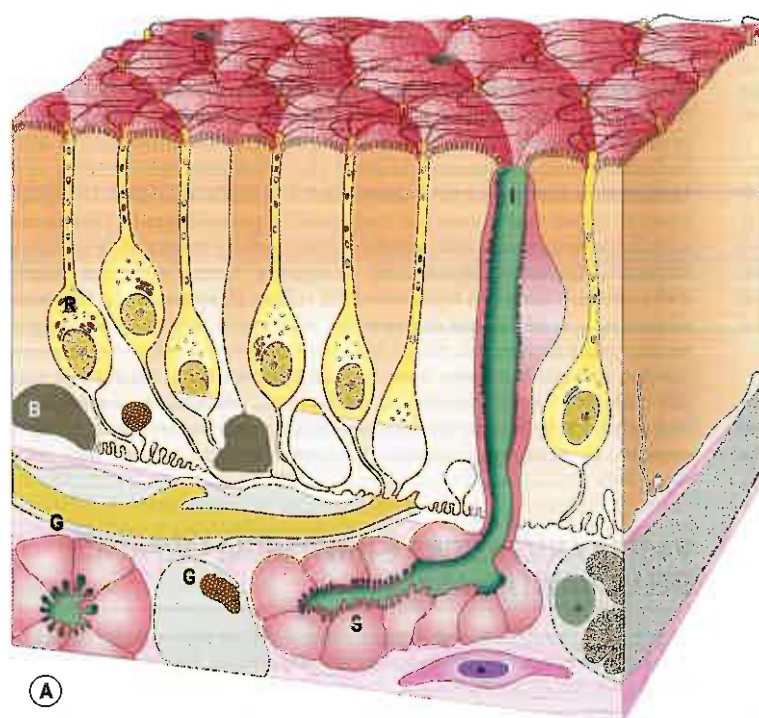


Fig. 25.6 A. Principali caratteristiche citologiche dell'epitelio olfattivo. I neuroni olfattivi (R) sono situati tra le cellule cilindriche di sostegno. Gli assoni dei neuroni olfattivi emergono dall'epitelio in fascicoli rivestiti da prolungamenti di cellule gliali (G). Sulla lamina basale si trovano cellule basali globose rotondeggianti (B) e cellule basali orizzontali appiattite (non mostrate), nella lamina propria vi sono le ghiandole di Bowman (S) che riversano in superficie il secreto attraverso i dotti intraepiteliali (I). Sulla superficie si trovano le ciglia dei neuroni olfattivi e i microvilli delle cellule di sostegno. **B.** Neuroni olfattivi ciliati con le caratteristiche terminazioni espanse (N) che si proiettano nel lume nasale. Margine di una ghiandola di Bowman (BG) situata in profondità nella lamina propria. Altre abbreviazioni: B, cellule basali che poggiano sulla lamina basale; M, cellule dotate di microvilli; S, cellule di sostegno o sustentacolari contenenti materiale elettron-denso. (B. Per gentile concessione del Prof. Bruce Jafek, Department of Otolaryngology, University of Colorado, Denver, USA.)

del recesso sfenoetmoidale, della porzione superiore della lamina perpendicolare dell'osso etmoide e della porzione di volta nasale compresa tra setto e parete laterale, inclusa la faccia inferiore della lamina cribrosa (che costituisce il solco olfattivo). È costituita da un epitelio pseudostratificato pigmentato, giallastro-marrone, contenente neuroni olfattivi, cellule di sostegno (o sustentacolari) e due tipi di cellule basali, e da una lamina propria connettivale contenente le ghiandole olfattive di Bowman e i fasci di assoni dei neuroni olfattivi che vi decorrono per raggiungere la lamina cribrosa. Le ghiandole di Bowman secernono un fluido prevalentemente sieroso, drenato da dotti che si aprono sulla superficie epiteliale. Queste secrezioni formano un sottile film liquido nel quale sono immersi le ciglia sensitive e i microvilli delle cellule di sostegno.

Neuroni olfattivi I neuroni olfattivi sono bipolari. I corpi cellulari e i nuclei sono localizzati nella zona centrale dell'epitelio olfattivo. Ogni neurone presenta un singolo dendrite apicale non ramificato, di 2 µm di diametro, che si porta fino alla superficie epiteliale, e un assoni demielinizzato di 0,2 µm di diametro, che si dirige in direzione opposta, attraversa la lamina basale subepiteliale ed entra nella lamina propria. Le porzioni apicali dei dendriti sporgono nel liquido secreto sovrastante e si espandono nelle loro caratteristiche terminazioni (a vescicola) (si veda Fig. 25.6B). Gruppi di circa 20 ciglia, di notevole lunghezza, emergono dalla circonferenza di ogni terminazione e si estendono parallelamente alla superficie epiteliale. Ciascun ciglio, nella porzione proximale, contiene internamente microtubuli con la classica disposizione "9 + 2" tipica delle ciglia mobili, mentre la porzione terminale, più lunga e sottile, contiene solo la coppia centrale. Le ciglia olfattive mancano dei bracci di dineina e si ritiene siano immobili; quindi, la funzione principale sarebbe quella di aumentare la superficie di membrana disponibile per la percezione delle molecole odorose che vengono trasferite attraverso il film sieroso da proteine vettrici. I neuroni olfattivi maturi esprimono una proteina marker olfattiva (OMP), proteina citoplasmatica di grandi dimensioni, coinvolta nella trasduzione del segnale olfattivo. Ogni neurone olfattivo esprime recettori per una singola (o per poche) molecola odorosa. Nell'uomo, più di 1.000 geni codificano per i recettori delle sostanze odorose; il loro numero aumenta negli animali macrosomici (Buck e Axel 1991). Sebbene neuroni con la stessa specificità recettoriale siano distribuiti casualmente all'interno dell'epitelio, i loro assoni convergono tutti sullo stesso glomerulo nel bulbo olfattivo. Specifici odori attivano un unico spettro di neuroni olfattivi, che attivano, a loro volta, gruppi ristretti di glomeruli e i successivi neuroni di secondo ordine.

Gli assoni si riuniscono in piccoli fascicoli intraepiteliali tra i processi delle cellule di sostegno e basali. I fascicoli penetrano nella lamina basale e sono subito avvolti dalle cellule olfattive di rivestimento. Gruppi di circa 50 fascicoli si uniscono a formare i ramuscoli del nervo olfattivo, più grandi, che attraversano la lamina cribrosa dell'osso etmoide, avvolti nelle guaine meninge. Immediatamente entrano nei bulbi olfattivi, dove contraggono sinapsi con le cellule mitrali dei glomeruli e, in misura minore, con le più piccole cellule a ciuffo.

Cellule con microvilli Le cellule con microvilli occupano una posizione superficiale nell'epitelio olfattivo. Hanno forma a fiasca e sono elettrolucenti; l'estremità apicale dà origine a un ciuffo di microvilli che si proiettano nel film sieroso che ricopre l'epitelio (si veda Fig. 25.6B). La conta cellulare ha permesso di rilevare che queste cellule sono approssimativamente un decimo dei neuroni olfattivi; la loro funzione e la loro origine non sono ancora state chiarite.

Cellule di sostegno o sustentacolari Le cellule di sostegno o sustentacolari sono cellule cilindriche che separano e avvolgono parzialmente i neuroni olfattivi. I grandi nuclei formano uno strato superficiale, mentre i nuclei dei neuroni si trovano più internamente. Le superfici apicali presentano numerosi, lunghi e irregolari microvilli immersi nel film sieroso stratificato sulla superficie dell'epitelio, e intercalati con le estremità delle ciglia dei neuroni olfattivi. Le porzioni basali espanse contengono numerosi densi corpi lamellari, residui di lisosomi secondari, che contribuiscono significativamente alla pigmentazione della mucosa olfattiva. I granuli si accumulano gradualmente con l'avanzare dell'età e, poiché queste cellule hanno un'emivita lunga, anche l'intensità della pigmentazione aumenta con l'età. Cellule di sostegno adia-

centi sono unite tra loro e alla superficie epiteliale da desmosomi, organizzazione che contribuisce a stabilizzare meccanicamente l'epitelio. Le cellule di sostegno e i neuroni olfattivi a livello della superficie luminale sono uniti da *tight junction*.

Cellule basali Vi sono cellule basali orizzontali e globose. Le cellule basali orizzontali sono appiattite contro la lamina basale. Presentano nuclei condensati e citoplasma fortemente colorato, contenente numerosi filamenti intermedi della famiglia delle citocheratine, inseriti nei desmosomi tra le cellule basali e le cellule di sostegno adiacenti. Le cellule globose sono di forma rotondeggiante o ellissoidale, hanno nuclei pallidi, eucromatici e citoplasma pallido scarsamente colorato. Esse formano una zona distinta, leggermente interna alla superficie basale dell'epitelio, caratterizzata da elementi in mitosi; le cellule globose basali sono considerate gli elementi staminali dei neuroni olfattivi.

Cellule olfattive di rivestimento Le cellule olfattive di rivestimento mostrano caratteristiche simili agli astrociti e alle cellule di Schwann; possiedono inoltre caratteristiche distintive a dimostrazione del fatto che sono una classe separata di glia. Dal punto di vista dello sviluppo embriologico, esse derivano dal placode olfattivo anziché dalla cresta neurale. Rivestono gli assoni dei neuroni olfattivi singolarmente lungo tutto il loro percorso e li accompagnano nel bulbo olfattivo, dove contribuiscono alla formazione delle lamine limitanti gliali. Negli ultimi anni, queste cellule sono state oggetto di approfonditi studi sperimentali finalizzati alla ricerca di una fonte di cellule gliali trapiantabili in grado di supportare la rigenerazione neuronale nel sistema nervoso centrale da utilizzare, ad esempio, nel trattamento della paraplegia.

Ghiandole olfattive Le ghiandole olfattive (di Bowman) sono tubuloalveolari, situate nella lamina propria dell'epitelio, e secernono i loro prodotti sulla superficie epiteliale attraverso sottili dotti verticali. Le secrezioni ricoprono le terminazioni dendritiche e le ciglia dei neuroni olfattivi e contengono sia sostanze di difesa, come lisozima, lattoferrina, IgA e proteoglicani solfati, sia proteine che, legando le molecole odorose, aumentano l'efficienza della percezione olfattiva. Il secreto agisce come solvente per le molecole odorose, permettendo la loro diffusione ai recettori sensitivi.

Turnover dei neuroni olfattivi Nel corso della vita, i neuroni olfattivi degenerano e vengono sostituiti. Le singole cellule recettoriali sono funzionali, in media, da 1 a 3 mesi. Le cellule staminali localizzate nella porzione basale dell'epitelio vanno periodicamente incontro a mitosi, formando nuovi neuroni olfattivi che sviluppano un dendrite verso la superficie luminale e un assoni diretto al bulbo olfattivo. I corpi cellulari di questi nuovi neuroni recettoriali si portano gradualmente verso la regione centrale dell'epitelio subito sotto i nuclei delle cellule di sostegno. Quando degenerano, i neuroni morti vengono rimossi dall'epitelio o vengono fagocitati dalle cellule di sostegno. La frequenza di perdita e sostituzione dei neuroni olfattivi aumenta dopo l'esposizione a stimoli dannosi, ma si riduce lentamente con l'età, un fenomeno che, presumibilmente, contribuisce alla diminuzione della sensibilità olfattiva nella vecchiaia. Campioni biotipici provenienti da individui adulti hanno rivelato che la sostituzione in piccole aree di epitelio, da olfattivo a respiratorio, avviene anche nei giovani adulti sani (Paik et al. 1992, Holbrook et al. 2005).

VASCULARIZZAZIONE E DRENAGGIO LINFATICO DELLA CAVITÀ NASALE

La maggior parte dei vasi e dei nervi che si distribuiscono alle cavità nasali origina all'interno della fossa pterigopalatina; la descrizione è contenuta nel Capitolo 24.

Arterie

Rami delle arterie oftalmica, mascellare interna e faciale vascolarizzano territori differenti nelle pareti, nel pavimento e nella volta delle cavità nasali (Fig. 25.7). Si ramificano a formare plessi anastomotici situati profondamente e nella mucosa nasale. Si formano inoltre anastomosi tra i rami di alcune arterie più grandi. I rami etmoidali anteriori e

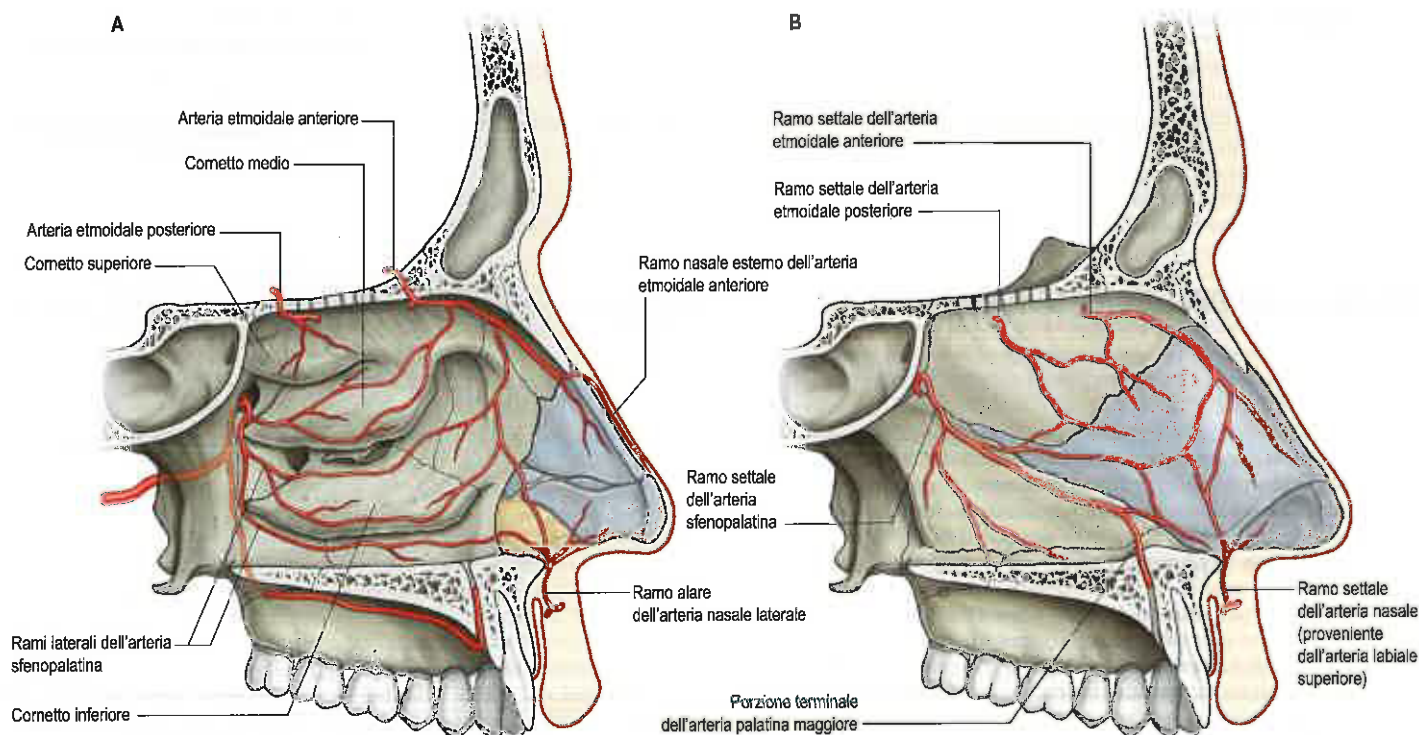


Fig. 25.7 Vascolarizzazione arteriosa della cavità nasale. **A.** Parete laterale della cavità nasale sinistra. **B.** Parete mediale della cavità nasale sinistra. (Da Drake RL, Vogl AW, Mitchell A [eds], Gray's Anatomy for Students, 2nd ed, Elsevier, Churchill Livingstone. Copyright 2010.)

posteriori dell'arteria oftalmica vascolarizzano i seni etmoidale e frontale, e la volta delle cavità nasali (incluso il setto). L'arteria etmoidale anteriore decorre in genere nello spessore osseo della base cranica anteriore, salvo nel caso in cui vi sia una cellula sopraorbitaria voluminosa; in tal caso l'arteria si allontana dalla base cranica e ha maggiori probabilità di essere soggetta a lesioni nel corso di interventi chirurgici. Il ramo sfenopalatino dell'arteria mascellare interna vascolarizza la mucosa dei cornetti, dei meati e la porzione posteroinferiore del setto nasale: è quindi il vaso principale della mucosa nasale. L'arteria emerge da una fessura (erroneamente definita foro) e, prima di entrare nella cavità nasale, in genere si divide, dietro la cresta etmoidale, nei rami settale posteriore e nasale laterale posteriore. A volte, l'arteria può dividersi prima di lasciare il foro. Il numero e la distribuzione dei suoi rami sono molto variabili, con una media di tre o quattro rami (Babin et al. 2003). Il ramo palatino maggiore dell'arteria mascellare interna vascolarizza la regione del meato inferiore. Un ramo incrocia il rostro sfenoidale, sotto il suo ostio naturale, per vascolarizzare il setto nasale. Questo è utilizzato per fornire lembi nasosettali vascolarizzati e pedunculizzati nella ricostruzione della base cranica. La sua porzione terminale ascende attraverso il canale incisivo, dove si anastomizza con i rami delle arterie sfenopalatina ed etmoidale anteriore sul setto, e con il ramo settale dell'arteria labiale superiore. Questa regione del setto (zona di Little o plesso di Kiesselbach) è un sito comune di epistassi. L'arteria infraorbitaria e i rami alveolare superiore, anteriore e posteriore dell'arteria mascellare interna vascolarizzano la tonaca mucosa del seno mascellare. Il ramo faringeo dell'arteria mascellare interna vascolarizza il seno sfenoidale.

Vene

Le vene costituiscono un fitto plesso cavernoso sottomucoso, particolarmente denso nella porzione posteriore del setto e nei cornetti medio e inferiore (Fig. 25.8). Nello strato profondo della mucosa e tra le ghiandole mucose sono presenti numerose anastomosi arterovenose. I plessi cavernosi dei cornetti somigliano a quelli del tessuto erettile e, quando diventano congesti, la cavità nasale va incontro a ostruzione. La porzione posteriore della cavità nasale viene drenata generalmente da vene tributarie della vena sfenopalatina che decorre attraverso il foro sfenopalatino per aprirsi nel plesso venoso pterigoideo. La porzione anteriore del naso è drenata principalmente da vene che accompagnano le arterie etmoidali anteriori e che, successivamente, drenano nelle

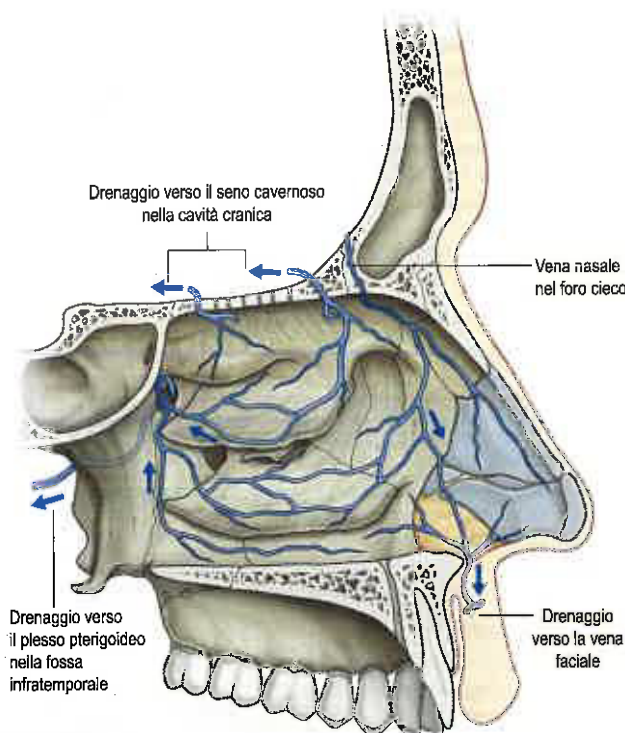


Fig. 25.8 Drenaggio venoso della cavità nasale: parete laterale della cavità nasale sinistra. (Da Drake RL, Vogl AW, Mitchell A [eds], Gray's Anatomy for Students, 2nd ed, Elsevier, Churchill Livingstone. Copyright 2010.)

vene oftalmiche o faciali. L'iniezione di agenti vasocostrittori o corticosteroidi durante un intervento chirurgico, in particolare ai cornetti inferiori, può permettere l'accesso alle circolazioni intracranica e oftalmica. In rari casi è stata riportata cecità a seguito delle iniezioni. Qualche ramo venoso decorre attraverso la lamina cribrosa per unirsi alle vene della superficie orbitaria dei lobi frontali del telencefalo. Quando il foro cieco è pervio, dà passaggio a una vena dalla cavità nasale che si apre nel seno sagittale superiore.

Drenaggio linfatico

Dalla regione anteriore della cavità nasale, i vasi linfatici decorrono superficialmente per unirsi a quelli che drenano la cute del naso e terminano nei linfonodi sottomandibolari. La restante parte della cavità nasale, i seni paranasali, la rinofaringe e l'estremità faringea della tuba uditiva drenano tutti nei linfonodi cervicali profondi superiori direttamente oppure attraverso i linfonodi retrofaringei. La porzione posteriore del pavimento drena probabilmente nei linfonodi parotidei.

INNERVAZIONE DELLA CAVITÀ NASALE

La sensibilità olfattiva è trasmessa dai nervi olfattivi. La sensibilità generale (tattile, dolorifica e termica) della mucosa nasale è trasportata dai rami delle branche oftalmica e mascellare del nervo trigemino (Fig. 25.9). Le fibre del nervo trigemino giungono all'interno o profondamente alla mucosa, e sono sensibili a sostanze chimiche come l'ammoniaca e il diossido solforico. Le fibre autonome innervano le ghiandole della mucosa e controllano l'attività vasomotoria ciclica e reattiva.

Innervazione trigeminale

Il ramo etmoidale anteriore del nervo nasociliare lascia la cavità cranica attraverso una piccola fessura in prossimità della *crista galli* ed entra nella volta della cavità nasale dove decorre in un solco sulla superficie interna dell'osso nasale, innervando la parte anteriore della volta. Dà origine a un ramo laterale interno che innerva la porzione anteriore della parete laterale e a un ramo mediale interno per le porzioni anteriore e superiore del setto; emerge poi, decorrendo sul margine inferiore dell'osso nasale, come nervo nasale esterno e innerva la cute fino alla punta del naso; un danno a seguito di un trauma nasale può causare la parestesia dell'apice. Il nervo infraorbitario innerva il vestibolo nasale. Il nervo alveolare superiore anteriore innerva parte del setto, il pavimento vicino alla spina nasale anteriore e la porzione anteriore della parete laterale, giungendo sino all'apertura del seno mascellare; i rami nasali laterali posteriore superiore e posteriore inferiore del nervo palatino maggiore innervano insieme i tre quarti posteriori della parete laterale, della volta e del pavimento; i nervi nasali mediali posteriori superiori e il nervo nasopalatino innervano la por-

zione inferiore del setto nasale; rami provenienti dal nervo del canale pterigoideo si distribuiscono alle porzioni superiore e posteriore della volta e del setto.

Innervazione autonoma

Il nervo petroso profondo (fibre simpatiche postgangliari) e il nervo grande petroso (fibre parasimpatiche pregangliari) convergono per formare il nervo del canale pterigoideo (nervo Vidiano). Il canale si apre nella fossa pterigopalatina e il nervo entra nel ganglio pterigopalatino, dove le fibre parasimpatiche contraggono sinapsi, mentre le fibre simpatiche passano senza contrarre alcuna sinapsi (Cap. 24). Il nervo del canale pterigoideo rappresenta un punto di repere importante per la porzione petrosa dell'arteria carotide interna, e raramente viene sezionato per il trattamento della rinorrea intractabile. Le fibre parasimpatiche postgangliari provenienti dal ganglio pterigopalatino hanno azione eccitosecretoria sulle ghiandole mucose nasali e sono distribuite dai rami dei nervi mascellari. Le fibre simpatiche postgangliari vasomotorie si distribuiscono ai vasi nasali.

Nervi olfattivi

I nervi olfattivi sono fasci di assoni molto piccoli che derivano dai neuroni olfattivi nella mucosa olfattiva. Gli assoni sono demielinizzati e presentano diversi stadi di maturità, a riprova del costante turnover dei neuroni olfattivi che avviene nell'epitelio olfattivo. Piccoli fasci di assoni, circondati da cellule olfattive di rivestimento, formano una rete plessiforme nella lamina propria della mucosa. I fascicoli si uniscono per costituire circa 20 ramuscoli che attraversano la lamina cribrosa e, suddivisi in gruppi laterali e mediali, penetrano nel bulbo olfattivo sovrastante dove terminano nei glomeruli. Nel passare attraverso la lamina cribrosa, ogni ramuscolo è avvolto da dura madre, aracnoide e pia madre (Fig. 25.10). Successivamente, la dura diventa continua con il periostio nasale, e aracnoide e pia si uniscono al tessuto connettivo che circonda i ramuscoli nervosi. Questa disposizione potrebbe favorire la diffusione di infezioni dalla cavità nasale alla cavità cranica.

Nelle lesioni gravi che coinvolgono la fossa cranica anteriore, il bulbo olfattivo può essere distaccato dai nervi olfattivi o i nervi possono essere lacerati, provocando in entrambi i casi anosmia, ovvero perdita dell'olfatto. Talvolta le fratture coinvolgono le meningi; in tale evenien-

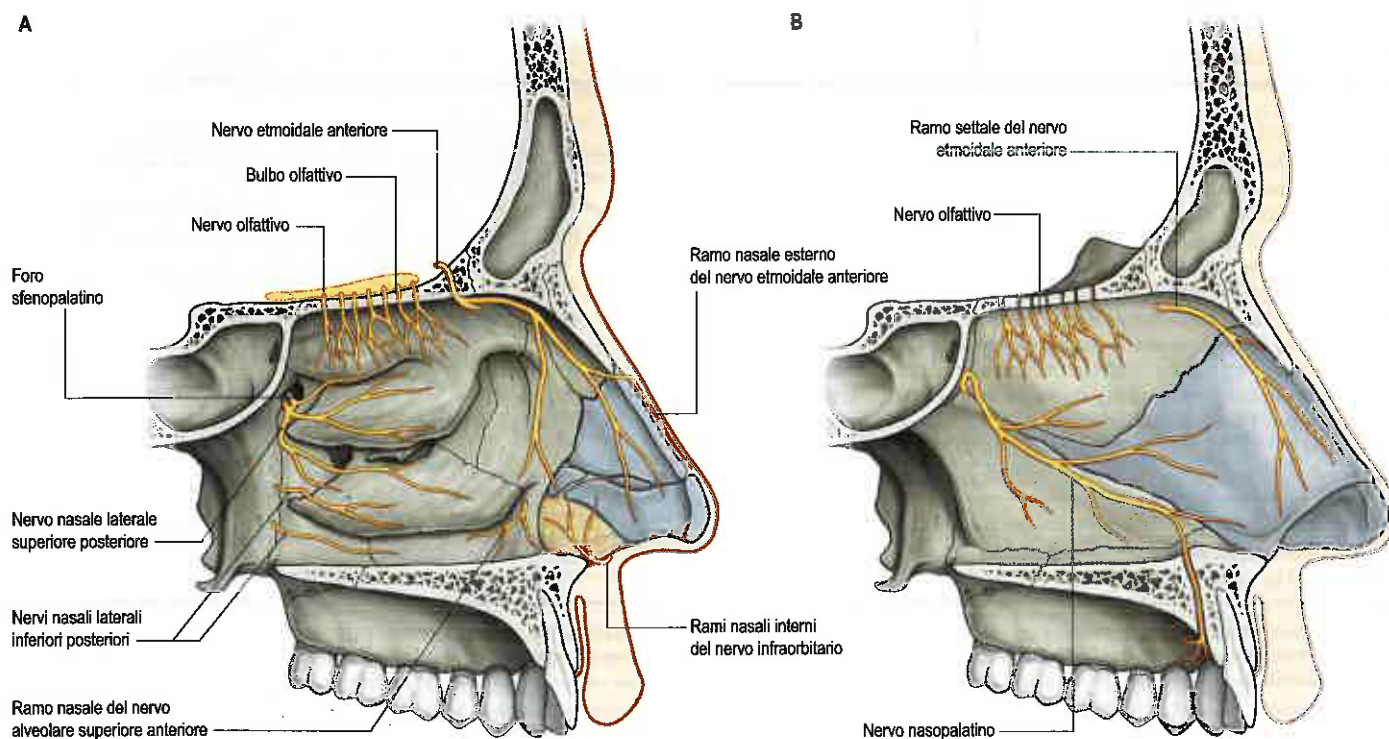


Fig. 25.9 Innervazione della cavità nasale. A. Parete laterale della cavità nasale sinistra. B. Parete mediale della cavità nasale sinistra. (Da Drake RL, Vogl AW, Mitchell A [eds], Gray's Anatomy for Students, 2nd ed, Elsevier, Churchill Livingstone. Copyright 2010.)

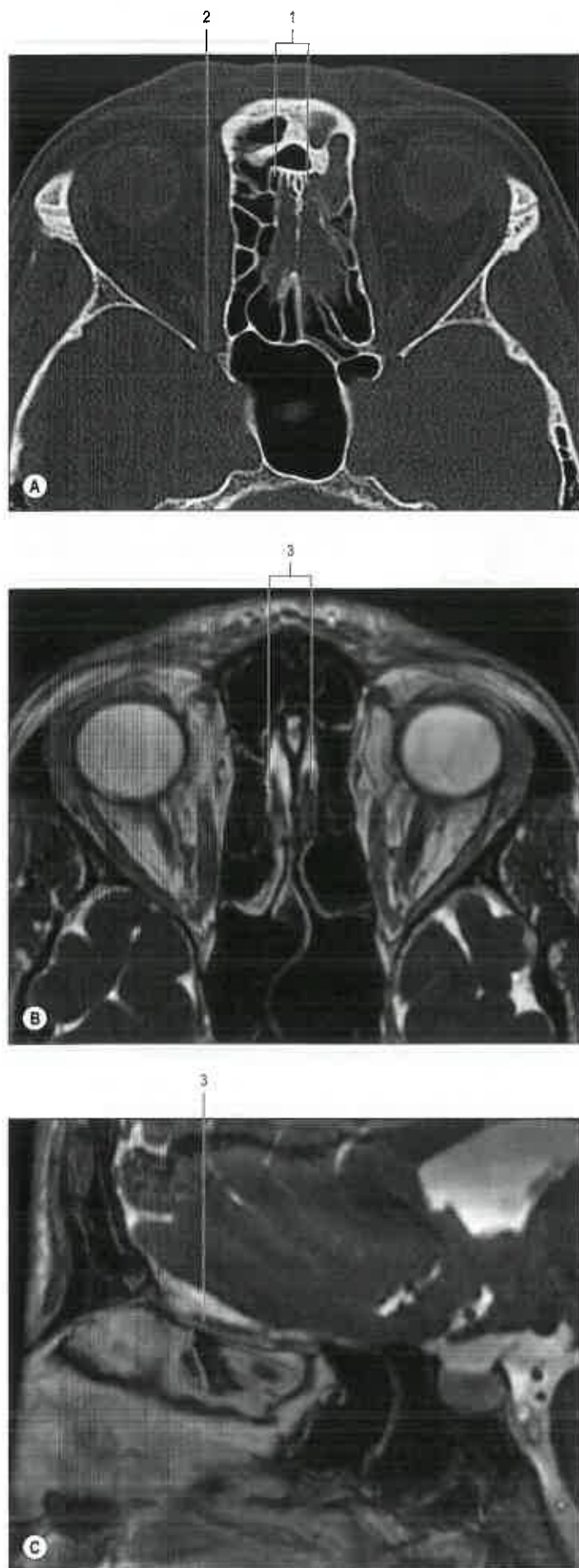


Fig. 25.10 Scansioni assiale (A,B) e sagittale (C) condotte lungo il solco olfattivo. **A.** Tomografia computerizzata (TC). **B,C.** Risonanza magnetica fast imaging employing steady-state acquisition (FIESTA). Legenda: 1, lamina cribrosa dell'etmoide; 2, fessura orbitaria inferiore; 3, bulbo olfattivo. (Per gentile concessione di Linn J Cranial nerves. In: Naidich TP, Castillo M, Cha S, Smirniotopoulos JG [eds] *Imaging of the Brain*. 2013, Elsevier, Saunders.)

za il liquor cefalorachidiano fuoriesce attraverso la cavità nasale e provoca così rinorrea cerebrospinale. Tali traumi aprono la strada a infezioni intracraniche provenienti dalla cavità nasale.

SENI PARANASALI

I seni paranasali comprendono i seni frontale, etmoidale, sfenoidale e mascellare, situati all'interno delle ossa omonime (si veda Fig. 25.1; Figg. 25.11-25.13). Si aprono tutti a livello della parete laterale della cavità nasale attraverso piccole aperture che permettono sia l'equilibrio dell'aria all'interno delle diverse cavità aeree sia la rimozione del muco dai seni mediante la clearance mucociliare. La posizione degli orifizi nonché la forma e le dimensioni precise di ciascun seno variano enormemente da individuo a individuo (Lang 1989, Beale et al. 2009, Navarro 1997). L'epitelio respiratorio si estende attraverso le aperture dei seni paranasali rivestendone le cavità, caratteristica che sfortunatamente favorisce la diffusione delle infezioni. Rispetto alla mucosa nasale, la mucosa dei seni è più sottile, meno vascularizzata e presenta un numero minore di cellule mucipare caliciformi. Le ciglia sono sempre presenti nella mucosa circostante gli orifizi, ma distribuite meno uniformemente all'interno dei seni.

Le funzioni dei seni paranasali sono tuttora ipotetiche. Indubbiamente aggiungono risonanza alla voce e permettono inoltre l'ampliamento delle ossa del cranio, riducendo al minimo il corrispondente aumento di massa ossea. È probabile che questi cambiamenti legati alla crescita collaborino a rafforzare particolari regioni, come il processo alveolare dell'osso mascellare quando erompe la dentizione secondaria, ma possono anche contribuire a definire i contorni della testa fornendo segnali visivi indicanti lo stato dell'individuo nel contesto sociale (sesso, maturità sessuale e identità di gruppo).

Alla nascita, i seni sono per la maggior parte piccoli o assenti; aumentano di dimensioni nel corso dell'eruzione della dentizione permanente e dopo la pubertà, eventi che modificano significativamente la dimensione e la forma della faccia.

SVILUPPO DEI SENI PARANASALI E VARIANTI ANATOMICHE DURANTE L'INFANZIA

Alla nascita sono presenti seni mascellari ed etmoidali di piccole dimensioni; tuttavia, il seno frontale non è più di una sacca sporgente dalla cavità nasale e non vi è pneumatizzazione dell'osso sfenoidale. La comprensione dello sviluppo dei seni in ogni fase dell'infanzia è essenziale per interpretare una patologia e pianificare un intervento chirurgico. Gli studi radiologici e su cadaveri hanno fornito dati normativi per lo sviluppo del seno.

SENO FRONTALE

I seni frontali sono situati posteriormente alle arcate sopracciliari, tra i tavolati interno ed esterno dell'osso frontale (si vedano Figg. 25.11 e 25.13A,B). Ciascuno di essi corrisponde a un'area triangolare sulla superficie della faccia, i cui vertici sono formati dal nasion, da un punto che si trova 3 cm sotto il nasion e dalla giunzione del terzo mediale con i due terzi laterali del margine sopraorbitario. I due seni raramente sono simmetrici, poiché il setto che li divide di solito devia dalla linea mediana. Ogni seno può essere ulteriormente suddiviso da setti ossei incompleti in un numero di recessi intercomunicanti.

Le dimensioni medie dei seni frontali nell'adulto sono: 3,2 cm, altezza; 2,6 cm, larghezza; 1,8 cm, profondità. Ciascuno di essi presenta solitamente una porzione frontale, che si estende in alto sopra la parte mediale del sopracciglio, e una porzione orbitaria, che si estende posterior-

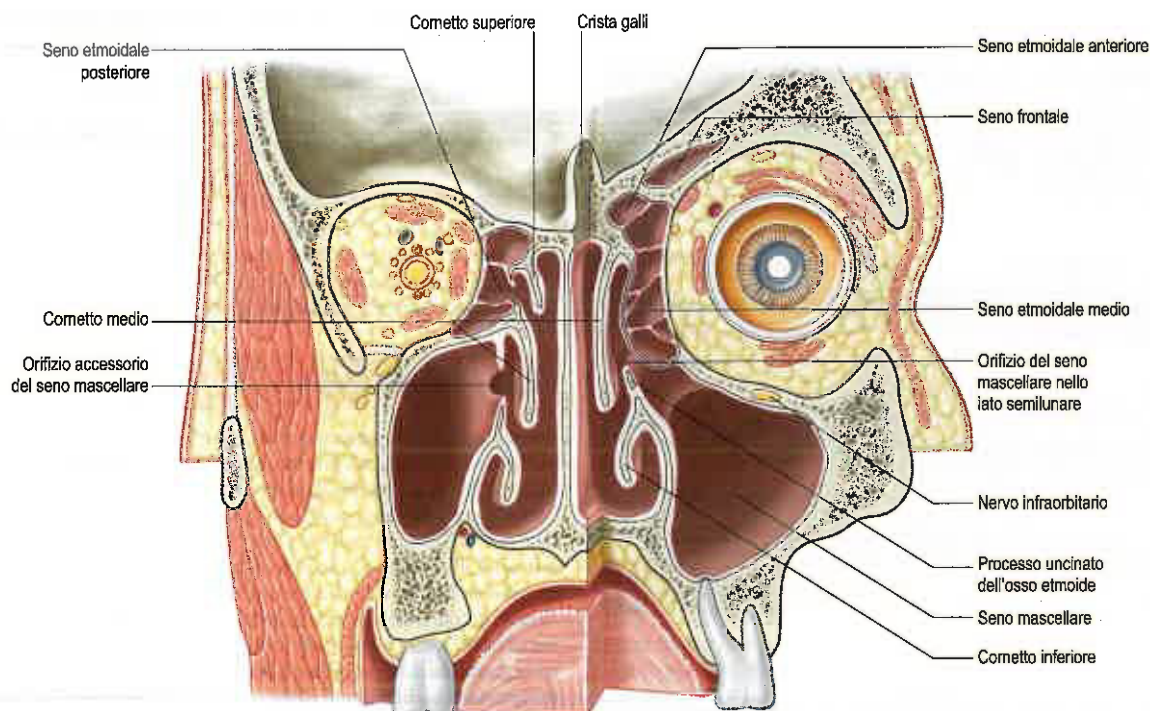


Fig. 25.11 Sezione coronale attraverso la cavità nasale, veduta posteriore. Il piano di sezione sul lato destro è più anteriore del lato sinistro. Il normale orifizio del seno mascellare viene mostrato sul lato destro, mentre un orifizio accessorio è presente sul lato sinistro.

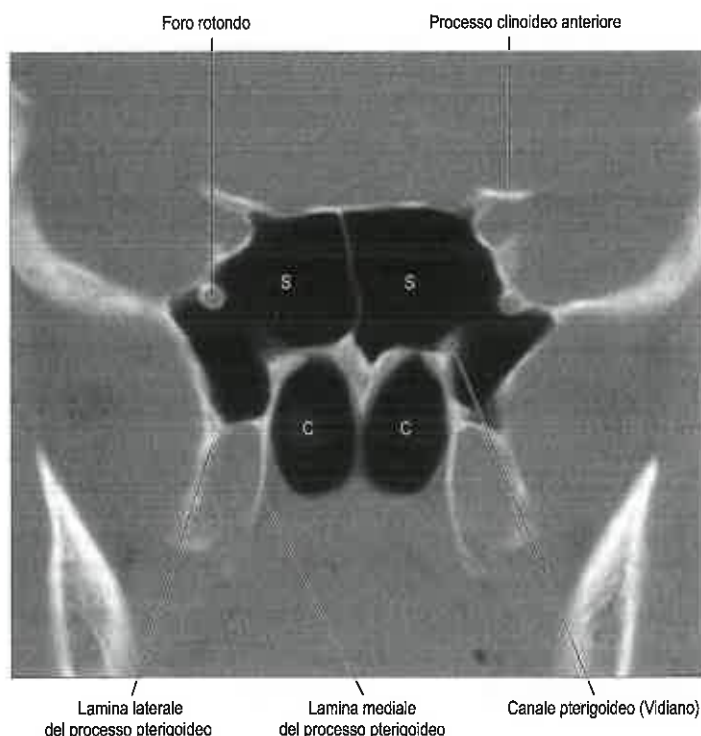


Fig. 25.12 Scansione TC coronale che mostra il seno sfenoidale. Abbreviazioni: C, coane; S, seno sfenoidale.

mente nella parte mediale del tetto dell'orbita. Raramente, in uno o entrambi i seni possono essere ipoplasici o anche assenti; sono state inoltre descritte differenze razziali. La sporgenza delle arcate sopracciliari non è indice della presenza o delle dimensioni dei seni frontali. Essi sono più pronunciati nei maschi e conferiscono alla fronte un'obliquità che contrasta con il profilo verticale o convesso tipico dei bambini e delle donne.

Ciascun seno frontale si apre nella porzione anteriore del meato medio corrispondente, tramite l'infundibolo etmoidale, con due modalità: come recesso frontonasale (piuttosto che come un condotto);

oppure medialmente allo iato semilunare, se il processo uncinato si articola alla parete nasale laterale o a una cellula dell'*agger nasi* (Kuhn 2002). Il recesso frontale rappresenta la porzione più anteriore del complesso etmoidale anteriore; tuttavia, grazie alla sua importanza nel drenaggio del seno frontale, viene descritto qui. La sua parete laterale è la lamina papiracea; la parete mediale è formata dal cornetto medio; posteriormente, la parete è costituita sia dalla base cranica sia dal recesso soprabullare, o solamente dalla bolla, se questa raggiunge la base cranica. Anteriormente, la parete si estende dal seno frontale vero e proprio all'inserzione anteriore del cornetto medio. Nella sua forma più semplice, assume la forma di un imbuto rovesciato, formando una forma a clessidra con il pavimento del seno frontale. Tuttavia, spesso il recesso frontale è ristretto sia anteriormente sia posteriormente rispetto alle cellule etmoidali anteriori, e pertanto può essere altamente contorto. Queste cellule fronto-etmoidali sono classificate come anteriori o posteriori, mediali o laterali, in base alle loro inserzioni nelle pareti interne del seno frontale e alla relazione con la rientranza frontale (Lund et al. 2014).

Vascularizzazione, drenaggio linfatico e innervazione

I seni frontali sono vascularizzati dalle arterie sopraorbitaria ed etmoidale anteriore. Le vene drenano in una vena anastomotica a livello dell'incisura sopraorbitaria, che collega le vene sopraorbitaria e oftalmica superiore. Il drenaggio linfatico raggiunge i linfonodi sottomandibolari. I seni sono innervati dai rami dei nervi sopraorbitari (sensibilità generale) e dai rami orbitari del ganglio pterigopalatino (fibre eccitosecretoriche parasimpatiche).

SENO SFENOIDALE

I seni sfenoidali sono due grandi cavità irregolari contenute nel corpo dello sfenoide e, pertanto, localizzate posteriormente alla porzione superiore della cavità nasale (si vedano Figg. 25.12 e 25.13; Figg. 25.14 e 25.15). Ciascun seno si apre, attraverso un orifizio sulla parete anteriore del seno, nel corrispondente recesso sfenoetmoidale. Solitamente, l'ostio sfenoidale è mediale rispetto al turbinato superiore, anche se l'altezza dell'ostio è estremamente variabile. Le dimensioni medie dello sfenoide dell'adulto sono: 2 cm, altezza; 1,8 cm, larghezza; 2,1 cm, profondità. Solitamente, i seni sono separati da un setto che, in gene-

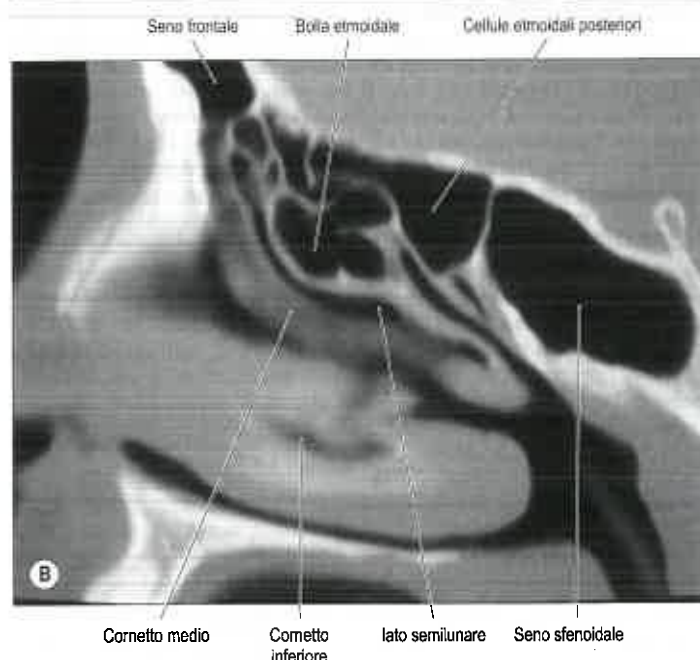


Fig. 25.13 A,B. Scansione TC sagittale che mostra i seni frontale, etmoidale e sfenoidale. Le frecce indicano lo lato semilunare in (A). (A. Per gentile concessione del Prof. D Bell.)

re, devia dalla linea mediana, cosicché hanno dimensioni e forma non uniformi. I loro lumi possono essere ancora parzialmente suddivisi da lamine ossee e setti accessori, in particolare nella regione interessata dalle sincondrosi; questi setti comunemente si inseriscono nell'arteria carotide interna. A volte un seno si sovrappone all'altro e, raramente, sono intercomunicanti. Creste ossee, dovute al rapporto con: l'arteria carotide interna, il canale pterigoideo, il ramo mascellare del nervo trigemino e, talvolta, il nervo ottico, possono sporgere dalle pareti laterali. I seni sfenoidali sono in rapporto con il chiasma ottico e con l'ipofisi superiormente e, su entrambi i lati, con l'arteria carotide interna e il seno cavernoso. Uno o entrambi i seni possono circondare parzialmente il foro ottico. Deiscenze delle pareti ossee di ciascun seno possono talvolta lasciare la mucosa a contatto con la sovrastante dura madre, il nervo ottico e la carotide.

L'estensione della pneumatizzazione nell'osso circostante è altamente variabile. Talvolta, un recesso laterale può estendersi nelle gran-

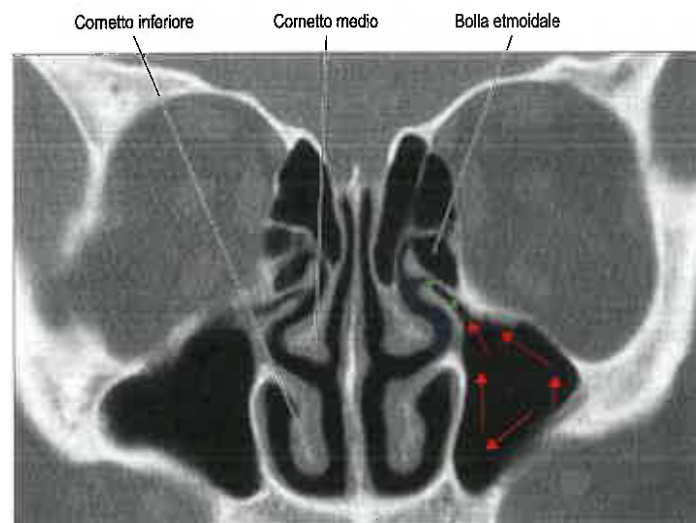


Fig. 25.14 Scansione TC coronale attraverso il complesso ostiomeatale. Le frecce rosse indicano la direzione del flusso mucociliare; la zona blu indica il meato medio; le stelle verdi indicano l'infundibolo.



Fig. 25.14 Sezione orizzontale della testa che mostra i seni etmoidali e sfenoidali. (Per gentile concessione di Berkovitz BKB, Moxham BJ 2002 Head and Neck Anatomy. London: Martin Dunitz.)

di e piccole ali dello sfenoide o nei processi pterigoidei, che separano il canale pterigoideo (Vidiano) e il foro rotondo, e può persino invadere la porzione basilare dell'osso occipitale, fino a raggiungere quasi il grande foro occipitale. Una cellula etmoidale posteriore può espandersi posterosuperiormente quando i seni sfenoidali sono di piccole dimensioni. In tali casi, lo sfenoide è mediale e inferiore rispetto a questa cellula sfenoetmoidale (cellula di Onodi), che a sua volta sarà strettamente correlata al nervo ottico e alla carotide. Ogni tentativo di avvicinarsi allo sfenoide attraverso una cellula sfenoetmoidale pone queste strutture a rischio di lesioni. Le cellule sfenoetmoidali sono facilmente identificabili su un'immagine di tomografia computerizzata (TC),

dove è possibile osservare una barra orizzontale nel piano coronale. In un massimo del 15% delle cellule sfenoidali è possibile che il processo clinoidale anteriore sia pneumatizzato.

La forma e la posizione del seno sfenoidale rivestono importanza clinica nella chirurgia trans-sfenoidale endoscopica ipofisaria. I seni possono essere classificati in tre tipi principali: sellare, che è il tipo più comune, in cui il seno si estende per una distanza variabile oltre il tubercolo della sella; presellare, in cui il seno si estende posteriormente, ma non oltre, il tubercolo della sella; e concale, che è il tipo più raro, in cui un piccolo seno è separato dalla sella turcica da approssimativamente 10 mm di osso trabecolare. Il setto mediano anteriore spesso devia di lato posteriormente; è necessario, prima di procedere a interventi chirurgici, identificare eventuali deviazioni.

Vascolarizzazione, drenaggio linfatico e innervazione

I seni sfenoidali sono vascolarizzati dai rami etmoidali posteriori delle arterie oftalmiche e dai rami nasali delle arterie sfenopalatine. Il ritorno venoso avviene attraverso le vene etmoidali posteriori che si aprono nelle vene oftalmiche superiori. I vasi linfatici si portano ai linfonodi retrofaringei. I seni sono innervati dai rami etmoidali posteriori dei nervi oftalmici (sensibilità generale) e dai rami orbitari dei gangli pterigopalatini (fibre eccitosecretorie parasimpatiche).

SENI ETMOIDALI

I seni etmoidali differiscono dagli altri seni paranasali perché sono formati da molteplici cavità presenti nel labirinto etmoidale delimitate da sottili laminette ossee (si vedano Figg. 25.11, 25.13-25.15). Il numero e la dimensione delle cavità variano considerevolmente, da 3 grandi a 18 piccole cellule su ogni lato. I seni etmoidali si trovano nella parte superiore della cavità nasale, medialmente all'orbita, dalla quale sono separati da una sottile laminetta, detta lamina papiracea (la quale offre una debole barriera contro infezioni che possono diffondere nella cavità orbitaria). La pneumatizzazione si può estendere al cornetto medio o all'interno del corpo e delle ali dell'osso sfenoide, lateralmente al seno sfenoidale. (Secondo una teoria i seni etmoidali sono aerati dopo la nascita, anziché pneumatizzati, come avviene con gli altri seni paranasali [Jankowski 2013]).

I seni etmoidali si dividono clinicamente nei gruppi anteriore e posteriore su entrambi i lati, distinti dal loro sviluppo embrionale, dai siti di comunicazione con la cavità nasale, dal loro drenaggio mucociliare e dalla loro relazione rispetto alla lamella basale del turbinato medio. (Cellule precedentemente indicate in modo errato come appartenenti al gruppo medio vengono ora incluse nel gruppo anteriore [Stammberger e Kennedy 1995].) I gruppi anteriore e posteriore sono separati l'uno dall'altro dalla lamina basale, la quale risulta tutta sinuosa a causa della sporgenza delle cellule di ciascun gruppo e pertanto forma una barriera piuttosto tortuosa tra di essi. In ogni gruppo, i seni sono separati solo parzialmente da setti ossei incompleti.

Seni etmoidali anteriori

Fino agli 11 anni di età le cellule etmoidali anteriori drenano nell'infundibolo etmoidale, una fessura tridimensionale imbutiforme tra il processo uncinato e la parete laterale del naso, attraverso uno o più orifizi. Il gruppo più anteriore, rimanenza dello sviluppo dei primi etmoturbinati, è rappresentato dalle cellule dell'agget nasi. Queste cellule sono quasi sempre presenti. Contraggono rapporto medialmente con il sacco e il condotto lacrimale e si invaginano sotto il seno frontale anteriormente sulla parete laterale della cavità nasale. La rimozione delle pareti superiori dell'agget nasi, in gergo "uncapping the egg", rappresenta una parte fondamentale della chirurgia del recesso frontale. La bolla etmoidale, originata dal secondo etmoturbinato del naso, consiste in un gruppo di cellule etmoidali anteriori che sono le più grandi e meno variabili. La fessura tra il margine posteriore dell'osso uncinato e la faccia della bolla etmoidale è nota come iato semilunare. Quando la lamella bullare raggiunge la base cranica, forma la parete posteriore del recesso frontale. In altri casi si riscontra un recesso soprabullare. Le cellule infraorbitali (cellule di Haller) si sviluppano medialmente e sotto il pavimento orbitario.

Seni etmoidali posteriori

Fino a sette cellule etmoidali posteriori si aprono, generalmente con un unico orifizio, nel meato superiore, ma una può anche aprirsi nel meato supremo, se presente, e una o più possono drenare nel seno sfenoidale. Il gruppo posteriore si trova in stretto rapporto con foro e nervo ottico; la lesione del nervo ottico è una grave, potenziale, complicanza della chirurgia endoscopica dei seni, soprattutto se è presente una cellula sfenoetmoidale (cellula di Onodi). Riguardo alla presenza della cellula di Onodi, la sua incidenza varia ampiamente (dal 3,5 al 51%) in base al gruppo etnico ed è più comune nei non caucasici. La cellula sfenoetmoidale è solitamente considerata la cellula etmoidale più posteriore che si espande lateralmente e superiormente al seno sferoidale, quindi in intimo rapporto con il nervo ottico; può inoltre presentare il tubercolo del nervo ottico, laddove il canale ottico piega nella parete della cellula.

Tetto dell'osso etmoide

L'osso etmoide è aperto superiormente; il tetto è chiuso dalla lamina orbitaria dell'osso frontale. Le cellule aeree etmoidali dentellano questa piastra; ognuna rappresenta una "fovea etmoidale". La lamella cribrosa sottile e laterale (una delle parti più sottili della base cranica) costituisce la parete mediale del tetto, che si estende dal turbinato medio alla lamina cribrosa, e la parete laterale della fossa, o nicchia olfattiva. La fossa olfattiva varia in profondità ed è spesso asimmetrica; è soggetta a rischi durante un intervento chirurgico del seno.

Processo uncinato

Il processo uncinato è un sottile processo osseo a forma di uncino che articola con la lamina perpendicolare dell'osso palatino e il processo etmoidale del cornetto inferiore. Il suo margine posterosuperiore è libero e forma con la bolla etmoidale lo iato semilunare. Talvolta si riflette medialmente nel meato medio e solitamente copre l'ostio del seno mascellare. Durante un intervento chirurgico del seno viene frequentemente rimosso (Becker 1994).

Vascolarizzazione e innervazione

I seni etmoidali sono vascolarizzati dai rami nasali dell'arteria sfenopalatina e dai rami etmoidali anteriore e posteriore dell'arteria oftalmica. Il drenaggio venoso avviene attraverso le vene corrispondenti. I vasi linfatici del gruppo anteriore drenano ai linfonodi sottomandibolari e quelli del gruppo posteriore ai linfonodi retrofaringei. I seni sono innervati dai rami etmoidali anteriore e posteriore dei nervi oftalmici (sensibilità generale) e dai rami orbitari dei gangli pterigopalatini (fibre eccitosecretorie parasimpatiche).

SENO MASCELLARE

Il seno mascellare è il più grande dei seni paranasali. Solitamente è di forma piramidale e occupa il corpo dell'osso mascellare (si vedano Figg. 22.8B, 25.11 e 25.14). La sua base è mediale e forma gran parte della parete laterale della cavità nasale. Il pavimento, che spesso si trova sotto il pavimento della cavità nasale, è formato dal processo alveolare e da parte del processo palatino dell'osso mascellare. È in rapporto con le radici dentarie, specialmente del secondo dente premolare e del primo dente molare, ma può estendersi posteriormente fino al terzo dente molare e/o anteriormente a incorporare il primo dente premolare e, talvolta, il canino. Difetti nella porzione ossea che circonda le radici dentarie non sono infrequenti. Il tetto del seno forma la maggior parte del pavimento della cavità orbitaria e contiene il canale infraorbitario, che talvolta presenta deiscenze. L'apice laterale tronco della piramide si estende nel processo zigomatico dell'osso mascellare e può raggiungere l'osso zigomatico: in tal caso forma il recesso zigomatico che, in una radiografia laterale, proietta un'ombra a forma di V sull'antro.

La superficie anteriore dell'osso mascellare forma la sua parete anteriore ed è scanalata internamente da un sottile canale (canale sinuoso), che accoglie il nervo alveolare anteriore superiore e i vasi che decorrono in avanti dal canale infraorbitario. La parete posteriore è formata dalla superficie infratemporale dell'osso mascellare; essa contiene i canali alveolari, che possono determinare creste nella parete del seno e che danno passaggio ai vasi e ai nervi alveolari superiori posteriori per i denti molari. La parete mediale è incompleta nella porzione

posterosuperiore, dove presenta lo iato mascellare, ampia apertura che, in un cranio articolato, è parzialmente chiusa da porzioni della lamina perpendicolare dell'osso palatino, dal processo uncinato dell'osso etmoide, dal cornetto nasale inferiore, dall'osso lacrimale e dalla mucosa nasale sovrastante a formare un ostio, e le fontanelle anteriori e posteriori. L'ostio si apre in genere nella porzione inferiore dell'infundibolo etmoidale e quindi nel meato medio attraverso lo iato semilunare (lo iato forma l'area sopra il margine superiore del processo uncinato). Normalmente l'ostio non è visibile all'esame del naso senza previa resezione del processo uncinato. Le fontanelle sono ricoperte solo da periostio e mucosa, e possono presentare osti accessori che possono essere visibili in TC e nasendoscopia. Tutte le aperture sono più vicine al tetto che al pavimento del seno, il che significa che il drenaggio naturale del seno mascellare dipende da una clearance mucociliare funzionale; le ciglia del seno normalmente battono verso l'ostio.

Il seno mascellare può essere diviso in modo incompleto da setti; i setti completi sono molto rari. La sottigliezza delle sue pareti è clinicamente significativa nel favorire la diffusione di tumori dal seno mascellare. Un tumore, infatti, può spostare in alto il pavimento dell'orbita e dislocare il bulbo oculare; proiettarsi nella cavità nasale, provocando ostruzione nasale e sanguinamento; protrudere nella guancia, provocando gonfiore e, se vi è compressione del nervo infraorbitario, intorpidimento; diffondere nella fossa infratemporale, causando difficoltà nell'apertura della bocca dovute a lesione del muscolo pterigoideo laterale, e dolore; infine, può diffondersi all'interno della cavità orale determinando lassità dei legamenti periodontali e malocclusione. L'estrazione di un molare può danneggiare il pavimento del seno e fratturare le sue pareti. L'incidenza dell'ipoplasia dell'antro mascellare è rara.

Complesso ostiomeatale

Il termine "complesso ostiomeatale", o unità ostiomeatale, si riferisce all'area che comprende l'ostio del seno mascellare, l'infundibolo etmoidale e lo iato semilunare (si veda Fig. 25.14); è un complesso funzionale anziché una struttura anatomica chiaramente definita. Il complesso rappresenta il percorso comune per il drenaggio delle secrezioni dal seno mascellare e dai seni etmoidali anteriori, e, laddove il processo uncinato è fissato alla parete laterale della cavità nasale, dal seno frontale.

Vascolarizzazione, drenaggio linfatico e innervazione

La vascolarizzazione arteriosa all'osso mascellare proviene principalmente dalle arterie mascellari interne attraverso i rami alveolari anteriore superiore, medio e posteriore e dalle arterie infraorbitaria e palatina maggiore. Rami dell'arteria alveolare superiore posteriore e dell'arteria infraorbitaria formano un'anastomosi nella parete ossea del seno, che inoltre vascolarizza la mucosa che riveste le cavità nasali. Tra l'arteria alveolare superiore posteriore e l'arteria infraorbitaria esiste frequentemente un'anastomosi extraossea. Le anastomosi intra- ed extraossee formano una doppia arcata arteriosa che vascolarizza la parete laterale dell'antro e, parzialmente, il processo alveolare. Le vene corrispondenti alle arterie drenano nella vena faciale o nel plesso venoso pterigoideo da entrambi i lati. Il drenaggio linfatico è diretto ai linfonodi sottomandibolari. L'innervazione è assicurata dai rami infraorbitario e alveolari anteriore, medio e superiore posteriore dei nervi mascellari (sensibilità generale), e dai rami nasali dei gangli pterigopalatini (fibre eccitosecretorie parasimpatiche).

IMAGING DEI SENI PARANASALI

Immagini radiologiche standard non sono più consigliate per la diagnosi di rinosinusite, date le ridotte specificità e sensibilità, ma possono essere impiegate per confermare la diagnosi di sinusite acuta frontale o mascellare, non responsiva al trattamento medico, che richiede drenaggio urgente. La TC definisce varianti anatomiche, ma non dovrebbe essere adottata da sola, perché 1 individuo su 3 asintomatici mostra modificazioni impreviste della mucosa. La TC spirale produce immagini assiali, coronali e sagittali di buona qualità, che consentono di valutare grandezza e rapporti tra i seni paranasali.

DIFFUSIONE DELLE INFEZIONI DAI SENI

L'infezione incontrollata dei seni paranasali può causare una grave morbidità. In epoca pre-antibiotica, spesso è stata associata alla mortalità derivante da meningite e ascesso cerebrale. Infatti, l'infezione dei seni paranasali potenzialmente può diffondersi all'orbita, ai seni cavernosi, alle meningi e all'encefalo. La capacità di sconfiggere un'infezione in questo sito dipende dalla virulenza del microrganismo, dalla velocità con cui viene somministrato un trattamento appropriato, dall'immunità innata e da aspetti anatomici individuali dei seni con potenziale predisposizione alla disseminazione di un processo infettivo. La normale clearance mucociliare della mucosa nasale e paranasale si paralizza o perde coordinazione molto rapidamente con l'insorgenza di un'infezione e diventano di primaria importanza vie di drenaggio pervie o potenzialmente pervie. Il meato medio costituisce il percorso di drenaggio comune per i seni etmoidali anteriore, frontale e mascellare. Le cellule etmoidali posteriori e il seno sfenoidale drenano nel meato superiore e nel recesso sfenoetmoidale, rispettivamente. In questo scenario, l'esame endoscopico può evidenziare muco infetto proveniente da queste aree (Simmen e Jones 2005).

Le pareti ossee dei seni a tratti risultano sottilissime e le loro desoluzioni, in particolare della lamina papiracea e della lamina cribrosa dell'osso etmoide, la parete laterale dell'osso sfenoide e le pareti orbitali e posteriori del seno frontale, portano la mucosa infetta del seno a diretto contatto con il periostio orbitario, con la dura madre della fossa cranica anteriore e con il seno cavernoso. In seguito, si sviluppa una tromboflebite settica e l'infezione si diffonde rapidamente attraverso questa via. Le conseguenze cliniche possono provocare cecità, raccolte intra- ed extradurali, trombosi del seno cavernoso, meningite, ascessi del lobo frontale e osteomielite della volta cranica nel caso in cui siano coinvolte le vene diploiche.

Bibliografia

- Becker S 1994 Applied anatomy of the paranasal sinuses with emphasis on endoscopic sinus surgery. *Ann ORL* 103:3-32.
A review of serial cadaveric sections in three planes, analysed with specific attention to the anatomy of the paranasal sinuses as it pertains to endoscopic sinus surgery.
- Buck L, Axel R 1991 A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 65:175-87.
The 2004 Nobel Prize in Physiology or Medicine was awarded to Axel and Buck for their discoveries of the genetic determinants of the olfactory receptors and the organization of the olfactory system in humans.
- Huizing E 2003 Incorrect terminology in nasal anatomy and surgery, suggestions for improvement. *Rhinology* 41:129-33.
A discussion of the limitations of the current nomenclature for the anatomy of the external nose, with suggestions for an improved terminology.
- Jafek BW 1983 Ultrastructure of human nasal mucosa. *Laryngoscope* 93:1576-99.
A study that characterizes the normal ultrastructure of human nasal mucosa, emphasizing the differences between olfactory and respiratory epithelia.
- Kuhn F 2002 Lateral Nasal Wall and Sinus Surgical Anatomy: Contemporary Understanding. Maintenance Manual for Lifelong Learning, 2nd ed. American Academy of Otolaryngology/Head and Neck Surgery Foundation; pp. 203-14.
Excellent descriptions and diagrams of sinus anatomy and common variations.
- Lang J 1989 Clinical Anatomy of the Nose, Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. Stuttgart: Thieme.
A study with the emphasis on exact measurements between surgical landmarks, with application to surgical procedures.
- Lund VJ, Stammberger H, Fokkens WJ et al 2014 European position paper on the anatomical terminology of the internal nose and paranasal sinuses. *Rhinology* 50:Supp 24:1-34.
A re-evaluation of the anatomical terms in common usage by endoscopic sinus surgeons and comparison with Terminologia Anatomica.
- Navarro JAC 1997 The Nasal Cavity and Paranasal Sinuses: Surgical Anatomy. Berlin: Springer.
A study that emphasizes anatomical variations and their surgical importance, with CT imaging accompanying three-plane dissections.

Oneal R, Beil R, Schlesinger J 1999 Surgical anatomy of the nose. Otolaryngol Clin N Am 32:145-79.

A classification of the subcutaneous tissue of the external nose is included in this discussion of surgical anatomy.

Simmen D, Jones N 2005 Manual of Endoscopic Sinus Surgery and its Extended Applications. Stuttgart: Thieme.

An extensive range of clinical images illustrate operative sinus procedures.

Simmen DB, Jones NS 2010 Epistaxis. In: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ et al (eds) Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery, 5th ed. Elsevier, Mosby; Ch. 45, pp. 682-93.

A description of the vascular anatomy of the nasal cavity and the surgical approaches to control epistaxis.

Stammberger H, Kennedy DW (eds) 1995 Paranasal sinuses: anatomic terminology and nomenclature. Ann Otol Rhinol Laryngol (Suppl 167) 104 Part 2:7-16.

A consensus on the preferred modern usage of potentially confusing or ambiguous terms in sinus anatomy.

La faringe è un canale muscolo-membranoso lungo 12-14 cm, a forma di cono rovesciato. Si estende dalla base cranica al margine inferiore della cartilagine cricoidea (a livello di C6), dove si continua con l'esofago. La sua larghezza varia continuamente, poiché dipende dal tono muscolare, in particolare da quello dei muscoli costrittori; a riposo, da svegli, la giunzione faringoesofagea è chiusa dalla contrazione tonica dello sfintere esofageo superiore, mentre durante il sonno, in seguito alla diminuzione del tono muscolare, le dimensioni della faringe si riducono sensibilmente, determinando eventuali roncopatie e apnee notturne. La faringe è delimitata superiormente dalla porzione posteriore del corpo dell'osso sfenoide e dalla porzione basilare dell'osso occipitale, e prosegue inferiormente nell'esofago. Posteriormente, è separata dalla porzione cervicale della colonna vertebrale e dalla fascia prevertebrale, che riveste i muscoli lungo del collo e lungo della testa, da connettivo lasso, che riempie gli spazi retrofaringeo superiormente e retroviscerale inferiormente.

I muscoli della faringe sono tre costrittori, ad andamento circolare, e tre elevatori longitudinali. Si potrebbero immaginare i muscoli costrittori come tre coni sovrapposti che prendono inserzione da strutture ai lati della testa e del collo, che si dirigono posteriormente per unirsi in una banda fibrosa mediana, il rafe faringeo. La faringe è vascolarizzata

da rami dell'arteria carotide esterna, in particolare dall'arteria faringea ascendente, ma anche dai rami palatino ascendente e tonsillare dell'arteria faciale, da rami dell'arteria mascellare interna (arterie palatina maggiore, faringea e del canale pterigoideo) e dai rami linguiali dorsali dell'arteria linguale. Le vene faringee originano da un plesso situato esternamente alla faringe, ricevono le vene meninge e la vena dal canale pterigoideo, e solitamente si aprono nella vena giugulare interna. I vasi linfatici provenienti dalla faringe e dalla porzione cervicale dell'esofago raggiungono i linfonodi cervicali profondi, sia direttamente sia tramite i linfonodi retrofaringei o paratracheali. L'innervazione sensitiva e motoria proviene principalmente da rami del plesso faringeo.

La faringe è situata posteriormente alle cavità nasale, orale e laringea, con le quali comunica, e può essere suddivisa rispettivamente in rino-, oro- e laringofaringe (Figg. 26.1 e 26.2). La mucosa di rivestimento si continua con quella delle tube uditive, delle cavità nasale e orale, e della laringe. Gli spazi retrofaringeo e parafaringeo circondano la faringe; lo spazio retrofaringeo si trova anteriormente alla fascia prevertebrale e alare e, pertanto, tra essi si delimita lo spazio alare. Per ulteriori approfondimenti, tra cui le rassegne di parte della letteratura storica più importante, si vedano Flint et al. (2010), Graney et al. (1998), Hollinshead (1982), Wood-Jones (1940).

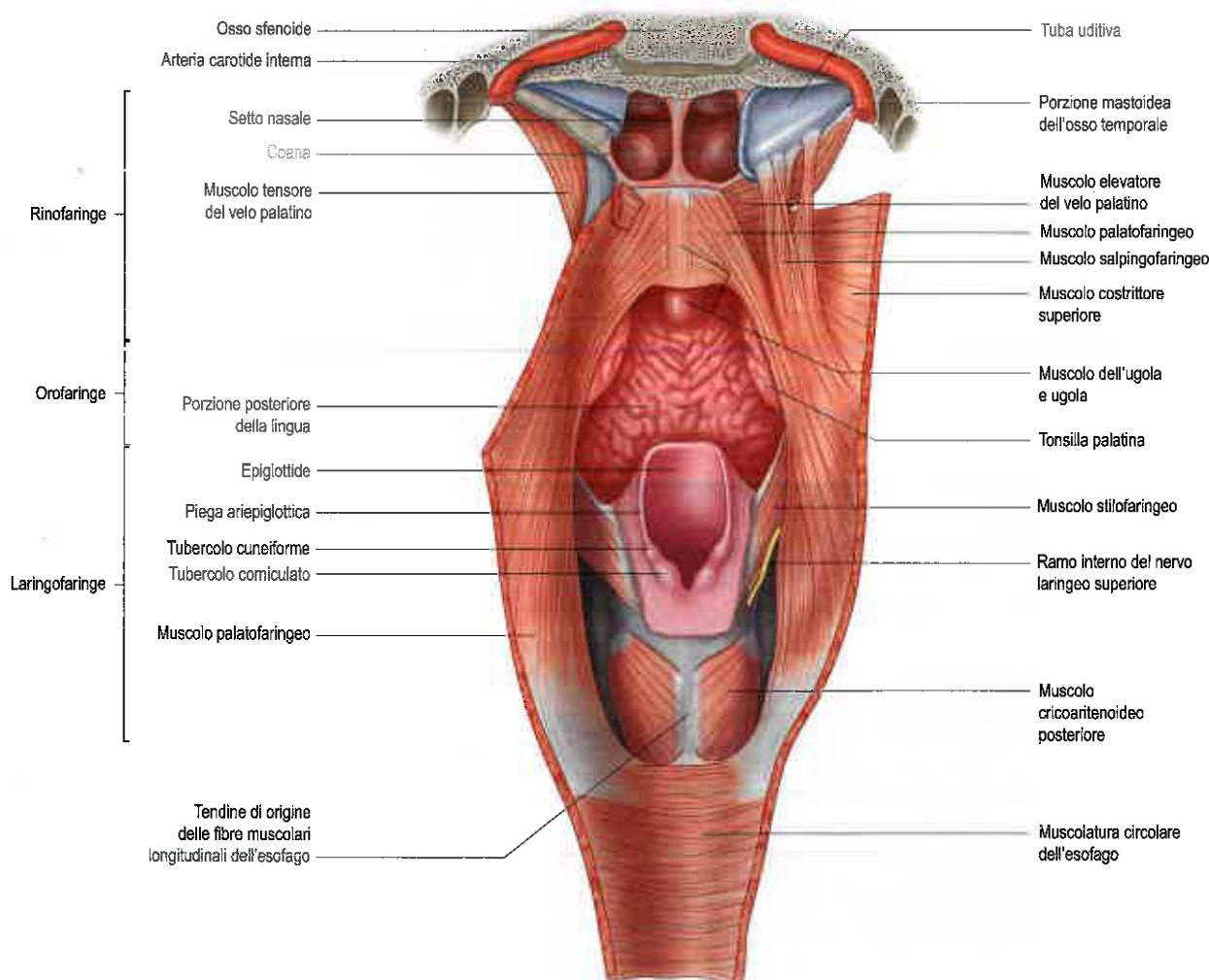


Fig. 26.1 Rinofaringe, orofaringe e laringofaringe, esposte dopo dissezione del rafe faringeo mediano e ribaltamento dei muscoli costrittori su ciascun lato, veduta posteriore.

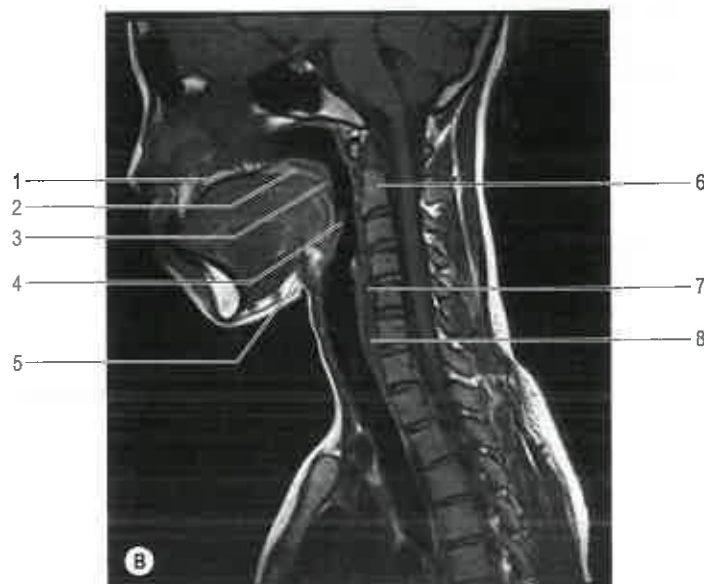
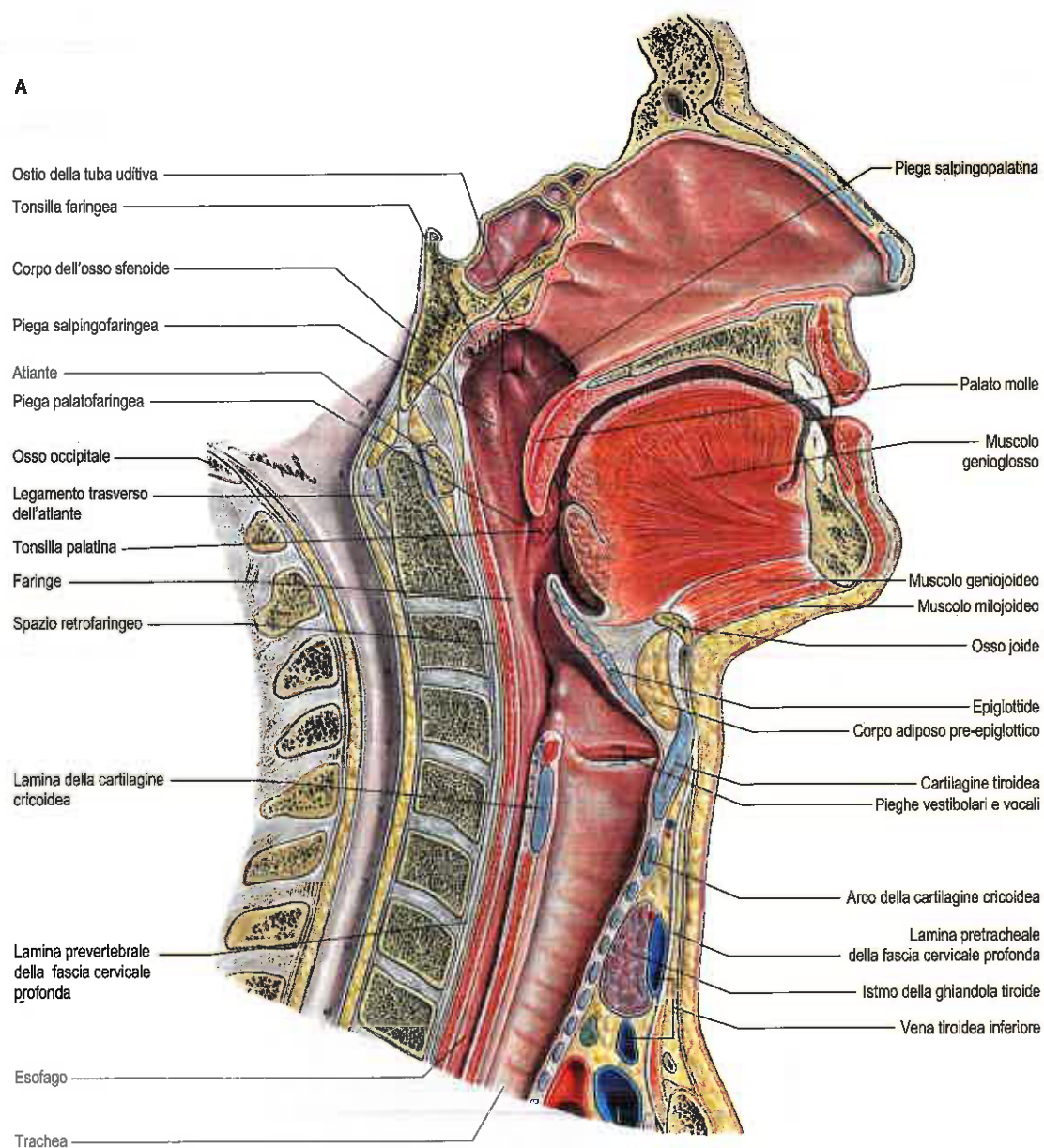


Fig. 26.2 A. Sezione sagittale della testa e del collo, comprendente le cavità nasale e orale con esclusione della regione cranica. **B.** Risonanza magnetica (RM) corrispondente, che include anche la fossa cranica posteriore, il cervelletto e il midollo spinale cervicale. **Legenda:** 1, palato duro; 2, palato molle; 3, uola; 4, epiglottide; 5, osso ioide; 6, dente dell'epistrotrofo; 7, lamina della cartilagine cricoidea; 8, esofago. (A. Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15a edn., Elsevier, Urban & Fischer, 2013, con autorizzazione.)

RINOFARINGE

Limiti

La rinofaringe si trova al di sopra del palato molle e dietro le coane, aperture che permettono il passaggio dell'aria dalla cavità nasale alla rinofaringe stessa (si vedano Figg. 26.1 e 26.2). Il setto nasale separa le due coane, ciascuna delle quali misura circa 25 mm verticalmente e 12 mm trasversalmente. Subito all'interno di queste aperture si trovano le estremità posteriori dei cornetti/turbinati nasali medio e inferiore (Cap. 25). La rinofaringe presenta una volta, una parete posteriore e due laterali, e un pavimento, tutti costituiti da elementi rigidi, a eccezione del pavimento, che può essere innalzato o abbassato dalla contrazione del palato molle. La cavità della rinofaringe non viene quindi mai sigillata completamente dall'azione muscolare, a differenza delle cavità di oro- e laringofaringe. Rino- e orofaringe comunicano attraverso l'istmo faringeo, che si trova tra il margine posteriore del palato molle e la parete posteriore della faringe. L'elevazione del palato molle e la costrizione dello sfintere palatofaringeo chiudono l'istmo durante la deglutizione.

La volta e la parete posteriore formano un'unica superficie concava, inclinata in basso e continua dal setto nasale all'orofaringe. Superiormente la mucosa riveste la porzione posteriore del corpo dell'osso sfenoide e più indietro la porzione basilare dell'osso occipitale fino al tubercolo faringeo. Si porta in basso a rivestire la fascia faringobasilar e la porzione superiore del muscolo costrittore. Nella mucosa della volta e della parete posteriore, lungo la linea mediana, si trova un ammasso di tessuto linfoide, la tonsilla faringea, detta anche adenoida o tonsilla rinofaringea.

Le pareti laterali della rinofaringe presentano diverse importanti caratteristiche visibili in superficie. Su ciascun lato si trova l'orifizio della tuba uditiva, anche nota come tuba di Eustachio o faringotimpanica, situato 10-12 mm dietro e poco al di sotto dell'estremità posteriore del cornetto nasale inferiore (si veda Fig. 26.2). L'orifizio, di forma approssimativamente triangolare, è circondato posteriormente e superiormente dal *torus tubarius*, costituito dall'estremità sporgente della cartilagine tubarica rivestita da mucosa. Dalla sporgenza del *torus tubarius* posteriormente all'apertura si diparte una piega mucosa verticale, la piega salpingofaringea (si veda Fig. 26.2), che ricopre il muscolo salpingofaringeo (Fig. 26.3), mentre una piega più piccola, la salpingopalatina, si estende dall'angolo anterosuperiore del *torus tubarius* al palato molle davanti all'orifizio tubarico.

L'inserzione del muscolo elevatore del velo palatino nel palato molle determina un sollevamento della mucosa subito sotto l'orifizio tubarico (si veda Fig. 26.3). Una piccola massa di tessuto linfoide, di dimensioni variabili, la tonsilla tubarica, si trova nella mucosa immediatamente dietro l'apertura della tuba uditiva; ancora più posteriormente al *torus tubarius* è situata una depressione di profondità variabile, il recesso faringeo laterale (o fossetta di Rosenmüller), localizzata tra la parete posteriore della rinofaringe e la piega salpingofaringea. Il pavimento della rinofaringe è formato dalla faccia nasale superiore del palato molle.

I rapporti della rinofaringe sono importanti per la comprensione della diffusione del carcinoma rinofaringeo (Chong e Ong 2008). Lo spazio parafaringeo separa la mucosa della rinofaringe dallo spazio masticatorio, mentre la guaina carotidea, che circonda lo spazio carotideo, giace posteriormente e lateralmente rispetto allo spazio parafaringeo. I nervi glossofaringeo, vago, accessorio e ipoglosso decorrono all'interno della porzione superiore della guaina carotidea, venendo a trovarsi nella porzione superiore dello spazio parafaringeo, insieme

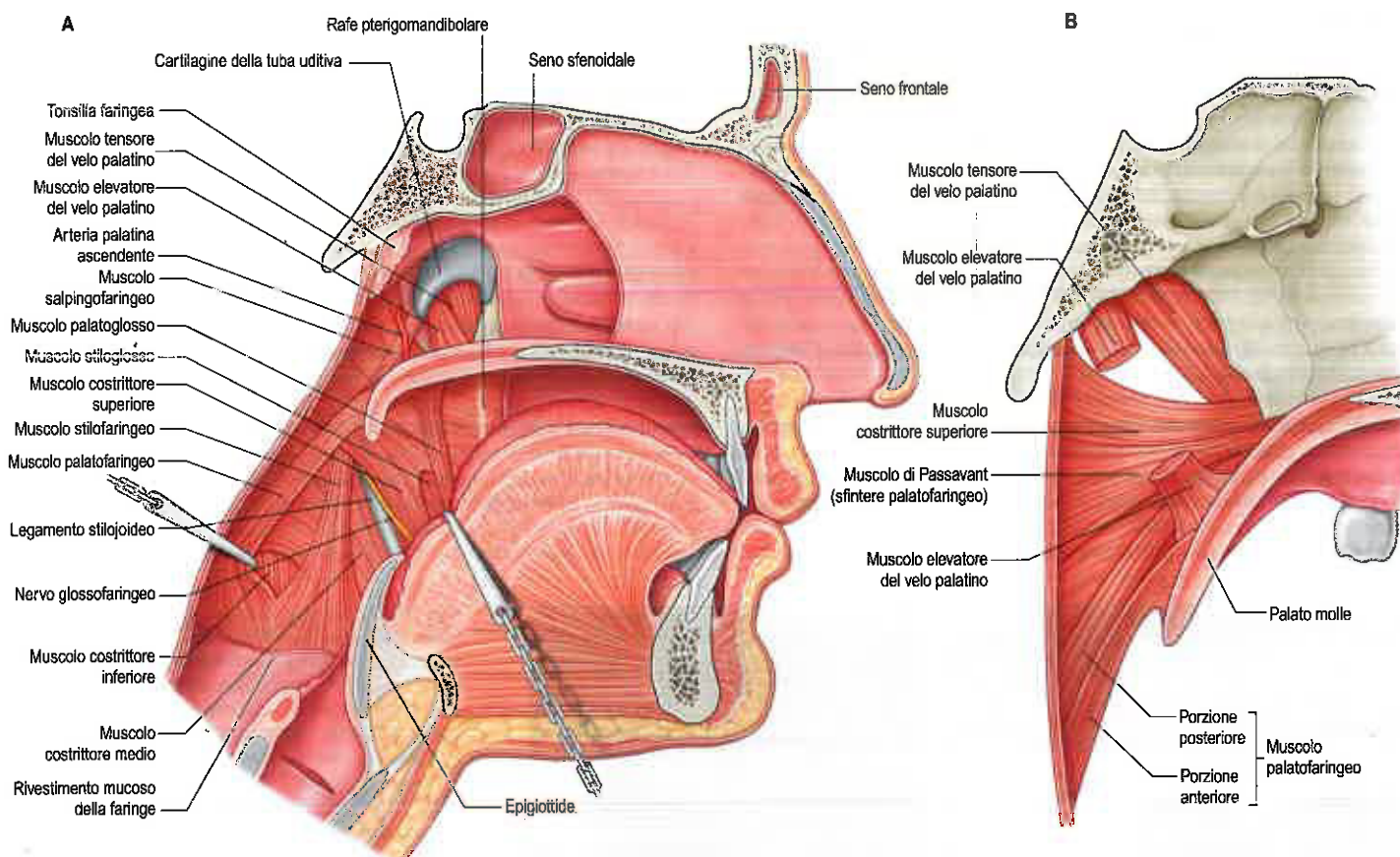


Fig. 26.3 A. Veduta interna della faringe visibile dopo rimozione del rivestimento mucoso, sezione sagittale. I corpi delle vertebre cervicali sono stati rimossi, la parete posteriore della faringe, incisa, è stata sollevata dorsolateralmente e il muscolo palatofaringeo è stato spostato dorsalmente per mostrare le fibre craniali del muscolo costrittore inferiore. La superficie dorsale della lingua è stata spostata ventralmente per mostrare la porzione di muscolo stiloglossso visibile nello spazio angolare compreso tra le fibre di origine mandibolare e orale del muscolo costrittore superiore. **B.** Muscoli della metà sinistra del palato molle e porzione attigua della parete faringea, sezione sagittale.

alla catena del simpatico. Il foro lacero si trova in posizione superolaterale rispetto alla fossetta di Rosenmüller; nel vivente, questo foro è chiuso da una cartilagine, sulla quale endocranicamente si adagia l'arteria carotide interna. Il foro ovale, che dà passaggio alla branca mandibolare del nervo trigemino, giace ancor più lateralmente; il nervo mandibolare attraversa prima lo spazio parafaringeo e successivamente lo spazio masticatorio, per portarsi a innervare i muscoli masticatori. Lo spazio retrofaringeo si trova posteriormente alla rinofaringe.

Struttura microscopica della rinofaringe non tonsillare

Nella porzione anteriore della rinofaringe, l'epitelio è pseudostratificato ciliato, di tipo respiratorio, con intercalate cellule caliciformi (si veda Fig. 2.2D); sulla superficie sfociano i dotti delle ghiandole sieromucose di mucosa e sottomucosa. Posteriormente, l'epitelio respiratorio si trasforma in epitelio pavimentoso stratificato non cheratinizzato in continuità con quello di oro- e laringofaringe. La zona di transizione tra i due tipi di epitelio è costituita da cellule cilindriche con corti microvilli al posto delle ciglia; superiormente giunge al setto nasale, lateralmente incrocia l'orifizio della tuba uditiva e posteriormente discende alla giunzione tra palato molle e parete laterale. Numerose ghiandole mucose circondano gli orifizi tubarici.

Innervazione Gran parte della mucosa della rinofaringe, posteriormente alla tuba uditiva, è innervata dal ramo faringeo del ganglio pterigopalatino, che attraversa il canale palatovaginale, o faringeo, insieme al ramo faringeo dell'arteria mascellare interna.

TONSILLA FARINGEA

La tonsilla faringea, nota anche come adenoide o tonsilla rinofaringea, è un ammasso di tessuto linfoide associato alla mucosa (MALT; si veda Cap. 4), situato in posizione mediana sulla volta e sulla parete posteriore della rinofaringe (Fig. 26.4). Al massimo del suo sviluppo (durante i primi anni di vita) ha forma di tronco di piramide, con un solco mediano verticale, con l'apice diretto verso il setto nasale e la base verso la giunzione tra volta e parete posteriore (Papaioannou et al. 2013).

La superficie libera della tonsilla faringea presenta pieghe mucose che si irradiano anteriormente e lateralmente dalla borsa faringea (borsa di Luschka), un recesso mediano cieco che si estende indietro e verso l'alto. Il recesso è presente nel feto e nel giovane, ma solo occasionalmente nell'adulto, e rappresenta l'estremità cefalica della notocorda embrionale. Le pieghe e le profonde cripte che le separano possono presentarsi in numero e posizione variabili. Una piega mediana sporge anteriormente dalla borsa faringea verso il setto nasale o, al contrario, una cripta può spingersi in avanti dalla borsa, dividendo la tonsilla faringea in due metà, che riflettono l'origine embriologica da due abbozzi distinti (si veda Fig. 26.4).

L'origine prenatale della tonsilla faringea è descritta a pagina 614. Dopo la nascita l'adenoida, dapprima cresce rapidamente, poi va incontro a una graduale involuzione fino all'atrofia a partire dall'età di 8-10 anni di età (talvolta l'ipoplasia negli adulti viene raggiunta solo dopo i 70 anni). Relativamente al volume della rinofaringe, la tonsilla

raggiunge le dimensioni massime all'età di 5 anni; ciò spiega la frequenza dei problemi respiratori nasali nei bambini in età prescolare e l'incidenza dell'adenoidectomia in questo gruppo di età.

Vascolarizzazione e drenaggio linfatico La tonsilla faringea è vascolarizzata dalle arterie faringee ascendente e palatina ascendente, dai rami tonsillari dell'arteria faciale, dal ramo faringeo dell'arteria mascellare interna e dall'arteria del canale pterigoideo (Figg. 26.5 e 26.6). Inoltre, un vaso nutritizio dell'osso circostante, l'arteria basisfenoidea, ramo delle arterie ipofisarie inferiori, può distribuirsi al letto della tonsilla faringea e può provocare, in alcuni pazienti, emorragia persistente dopo l'intervento di adenoidectomia.

Numerose vene, tra loro anastomizzate, drenano la tonsilla faringea nei plessi venosi sottomucoso e faringeo esterno. Emergono dalla superficie laterale profonda della tonsilla e si uniscono alle vene palatine esterne (paratonsillari), quindi perforano il muscolo costrittore superiore per aprirsi nel plesso venoso faringeo o convergono a formare un singolo vaso che si apre nelle vene faciale o giugulare interna; talvolta possono anche unirsi al plesso venoso pterigoideo.

Struttura microscopica La tonsilla faringea è rivestita lateralmente e inferiormente principalmente da epitelio respiratorio ciliato che contiene piccoli inserti sparsi di epitelio squamoso stratificato non cheratinizzato. La superficie superiore è separata dal periostio delle ossa sfenoide e occipitale da un addensamento di tessuto connettivo, chiamato emicapsula. Lo stroma fibroso della tonsilla è costituito da una maglia di fibre di collagene di tipo III (reticolare), simile a quello della tonsilla palatina, ancorato all'emicapsula.

L'epitelio respiratorio riveste anche le pieghe mucose; a questo livello il parenchima linfoide si organizza in follicoli e aree extrafollicolari. Internamente la tonsilla è suddivisa in lobi, da quattro a sei, da setti connettivali, che si dipartono dall'emicapsula e che penetrano nel parenchima linfoide. Profondamente al tessuto connettivo vi sono ghiandole sieromucose, i cui dotti si estendono attraverso il parenchima per raggiungere la superficie.

Funzioni La tonsilla faringea, in quanto parte dell'anello linfatico di Waldeyer, contribuisce alla difesa del tratto respiratorio superiore. I territori di distribuzione dei suoi linfociti non sono certi, ma presumibilmente includono cavità nasali, rinofaringe, tube uditive e orecchio medio e interno.

Adenoidectomia La rimozione chirurgica della tonsilla faringea (o adenoide) è comunemente eseguita per eliminare un'ostruzione della rinofaringe e come parte del trattamento dell'otite media secretiva cronica. Si impiegano vari metodi, quali la diatermia aspirativa, il microdebridement aspirativo e, più frequentemente, il curettage. Con quest'ultima tecnica è importante evitare l'iperestensione del rachide cervicale, poiché questo movimento, provocando la prominente dell'arco dell'atlante, può danneggiare la fascia prevertebrale e i legamenti spinali anteriori, con conseguenti infezione e instabilità cervicale. Un curettage laterale eccessivo può esitare in un danno dell'orifizio tubarico e in un'emorragia, poiché lateralmente la vascolarizzazione è maggiore. La rimozione della tonsilla faringea nei bambini può de-

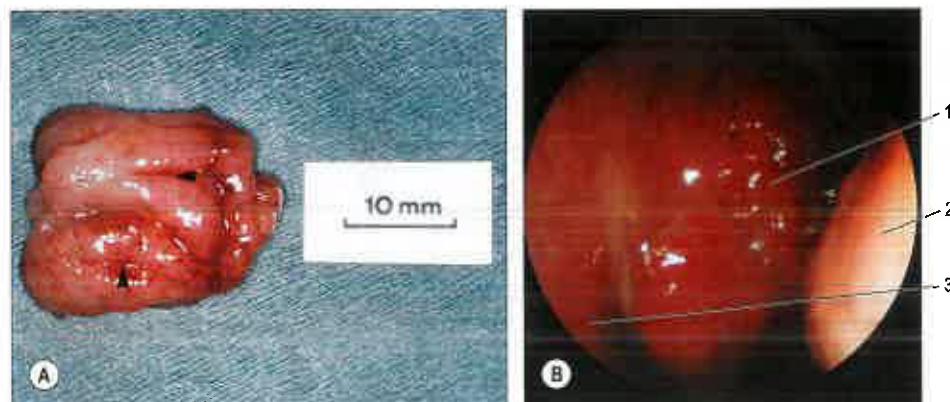


Fig. 26.4 A. Tonsilla faringea dopo un'adenoidectomia mediante curettage. La parte craniale è a sinistra; le pieghe superficiali sporgono in avanti da un recesso mediano (freccia). In questo esempio, il segno lasciato dal contatto con il *torus tubarius* sinistro è evidente di lato (punta di freccia). **B.** Veduta transnasale endoscopica di una tonsilla faringea. Legenda: 1, tonsilla faringea (nella corona); 2, cornetto inferiore (veduta posteriore); 3, estremità posteriore del setto nasale. (A. Esempio fornito dal Prof. MJ Gleeson, School of Medicine, King's College London. B. Per gentile concessione di Simon A Hickey.)

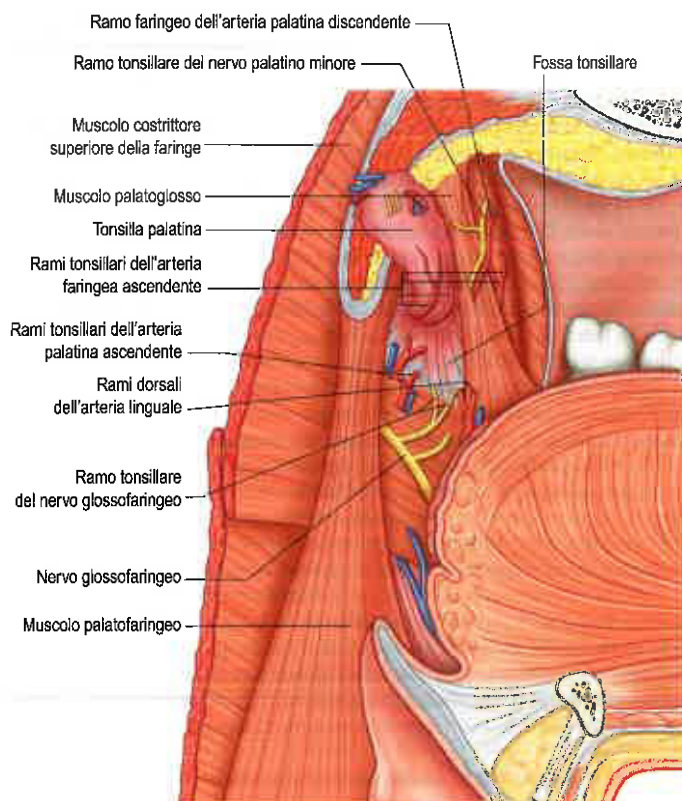


Fig. 26.5 Letto tonsillare, sezione sagittale.

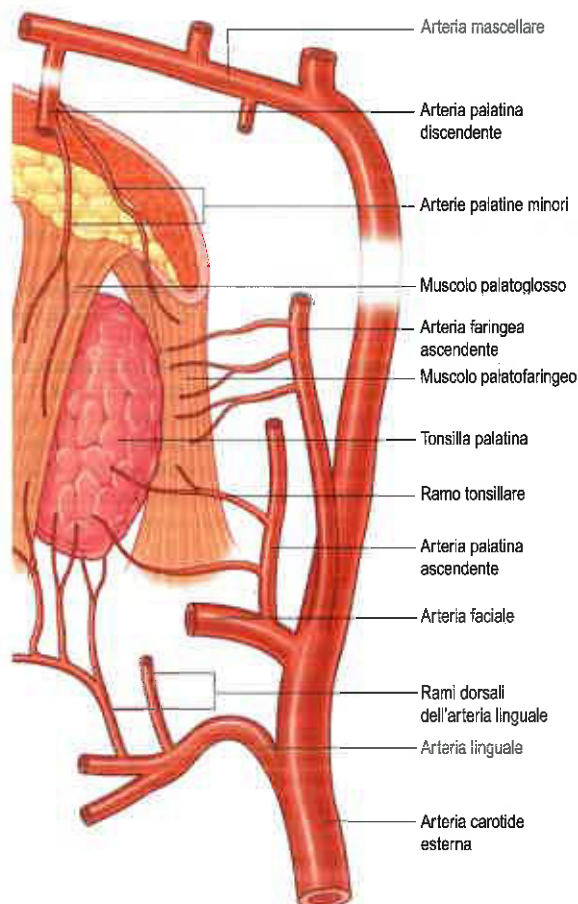


Fig. 26.6 Vascolarizzazione arteriosa della tonsilla palatina.

terminare una ridotta capacità di chiusura dell'istmo faringeo da parte del palato molle (insufficienza velopalatina, IVP), che provoca un'eccessiva nasalizzazione della fonazione (Gray e Pinborough-Zimmerman 1998).

TUBA UDITIVA

La tuba uditiva (si vedano Figg. 26.8A,B, 29.6 e 29.7) collega la cavità timpanica alla rinofaringe. Svolge diverse funzioni correlate al mantenimento dello stato di salute dell'orecchio medio, tra cui la compensazione della pressione su entrambe le superfici della membrana timpanica, la clearance e il "drenaggio" mucociliare, nonché la funzione di protezione contro le influenze dell'ambiente rinofaringeo e i rumori forti. Ha una lunghezza di circa 36 mm e discende in direzione antero-mediale dalla cavità timpanica verso la rinofaringe con un angolo di circa 45° rispetto al piano sagittale e di 30° rispetto a quello orizzontale (questi angoli aumentano con l'età e l'accrescimento della base cranica). È formata da una porzione fibrocartilaginea e da una porzione ossea.

La porzione cartilaginea, lunga circa 24 mm, è formata da una lamina di cartilagine di forma triangolare situata per la maggior parte a formare la parete posteromediale della tuba. Il suo apice è unito da tessuto fibroso al margine dentellato della porzione ossea della tuba e la sua base, posta direttamente a contatto con la mucosa della parete laterale della rinofaringe, forma il rilievo, detto *torus tubarius*, dietro l'orifizio faringeo della tuba (si veda Fig. 23.1). La porzione superiore della cartilagine piega lateralmente e inferiormente, determinando la formazione di un'ampia lamina mediale e di una stretta lamina laterale. In sezione trasversale ha la forma di un uncino incompleto inferiormente e lateralmente, laddove il canale è completato da tessuto fibroso. La cartilagine si fissa alla base cranica nel solco compreso tra la rocca petrosa dell'osso temporale e la grande ala dello sfenoide, e termina vicino alla radice della lamina mediale del processo pterigoideo. Nell'adulto, le porzioni cartilaginea e ossea della tuba non si trovano sullo stesso piano, dal momento che la prima forma un angolo maggiore della seconda. Il diametro della tuba è massimo all'orifizio faringeo, minimo alla giunzione tra le due parti (istmo) e aumenta nuovamente verso la cavità timpanica. Alla nascita, la tuba uditiva è, in lunghezza, circa la metà di quella dell'adulto, è più orizzontale e la porzione ossea è relativamente più corta, ma molto più ampia.

La porzione ossea, lunga circa 12 mm, ha contorno ellissoidale in sezione trasversale, con il diametro maggiore sul piano orizzontale. Inizia dalla parete anteriore della cavità timpanica, si restringe gradualmente e termina alla giunzione tra squama e rocca petrosa dell'osso temporale con un margine dentellato che dà attacco alla porzione cartilaginea. Il canale carotideo si trova medialmente a essa.

La mucosa della tuba uditiva si continua con le mucose di rinofaringe e cavità timpanica. Il canale osseo è ricoperto dall'epitelio cubico ciliato che riveste l'orecchio medio. La composizione istologica si modifica progressivamente a partire dalla giunzione osteocartilaginea sino a trasformarsi nell'epitelio cilindrico ciliato, di tipo pseudostratificato, tipico del tratto respiratorio superiore. Al livello della porzione cartilaginea, il pavimento contiene numerose cellule caliciformi che secernono muco e appare estremamente rugoso; nella metà superiore della tuba, invece, le pareti sono generalmente lisce e contengono un minor numero di cellule caliciformi. Il ripiegamento della mucosa è una caratteristica della tuba in età infantile: si presume che l'incremento dell'area superficiale, con conseguente aumento del numero di cellule ciliate, faciliti una migliore clearance mucociliare. Le pieghe diminuiscono con l'età fino ai 20 anni, quando la tuba assume le caratteristiche dell'adulto. Le ghiandole mucose predominano nei neonati; nei bambini piccoli sono presenti in egual misura ghiandole mucose, sierose e miste, mentre le ghiandole sierose predominano in età avanzata (Orita et al. 2002). L'aspetto liscio della parete nella metà superiore della tuba contribuisce probabilmente alla compensazione della pressione e allo scambio di gas. L'orifizio faringeo è una stretta fessura che è situata sullo stesso livello del palato duro, in assenza di innalzamento tubarico. Vicino all'orifizio faringeo si trova un ammasso linfoide, di dimensioni variabili, talvolta considerevoli, detto tonsilla tubarica. (Per ulteriori approfondimenti, si vedano Sade 1989, Bluestone 1998, O'Reilly e Sando 2010.)

Rapporti Il muscolo salpingofaringeo si inserisce sull'estremità inferiore della porzione cartilaginea, in prossimità dell'orifizio faringeo. Posteromedialmente si trovano la rocca petrosa dell'osso temporale e il muscolo elevatore del velo palatino, che origina in parte dalla lamina mediale della porzione cartilaginea della tuba. Anterolateralmente il muscolo tensore del velo palatino separa la tuba dal ganglio otico, dal nervo mandibolare con i suoi rami, dalla corda del timpano e dall'arteria meningea media.

Vascolarizzazione La parte ossea della tuba uditiva è vascolarizzata dall'arteria tubarica (un ramo dell'arteria meningea accessoria) e dai rami caroticotimpanici dell'arteria carotide interna; la parte cartilaginea è vascolarizzata dai rami auricolare profondo e faringeo dell'arteria mascellare interna, dall'arteria palatina ascendente (solitamente un ramo dell'arteria faciale, pur se talvolta origina direttamente dall'arteria carotide esterna) e dal ramo faringeo ascendente dell'arteria carotide esterna. Le vene solitamente si aprono nel plesso venoso pterigoideo.

Innervazione La tuba uditiva è innervata da fibre provenienti dal plesso timpanico e dal ramo faringeo del ganglio pterigopalatino. Il plesso timpanico si ramifica sul promontorio della cavità dell'orecchio medio ed è formato dal ramo timpanico del nervo glossofaringeo e dai nervi caroticotimpanici di origine simpatica (si veda Fig. 29.13).

Compensazione della pressione A riposo, la porzione cartilaginea della tuba uditiva, in corrispondenza dell'orifizio rinofaringeo, è chiusa. Negli individui normali, la tuba si apre per compensare la pressione nell'orecchio medio rispetto alla pressione ambientale. L'analisi di una videoendoscopia al rallentatore rivela quattro stadi durante l'apertura della tuba: inizialmente il palato molle viene sollevato, la parete laterale della faringe si sposta in direzione mediale e la lamina mediale della tuba uditiva ruota medialmente (si ritiene che il muscolo elevatore del velo palatino apra la parte distale della tuba); la parete laterale della tuba uditiva si sposta lateralmente, cosicché l'orifizio è dilatato sia lateralmente sia verticalmente e l'azione del muscolo dilatatore della tuba fa sì che la dilatazione si propaghi dall'estremità distale a quella prossimale; infine, la porzione cartilaginea prossimale adiacente alla regione giunzionale si apre. Di norma, l'apertura dura 0,3-0,5 secondi, ma si prolunga durante lo sbadiglio. La chiusura dipende dall'adesione dello strato di muco intraluminale, dalle forze elastiche esercitate dai tessuti di sostegno e dalla pressione idrostatica del sangue venoso.

OROFARINGE

Limiti

L'orofaringe si estende inferiormente, dal palato molle fino al margine superiore dell'epiglottide (si vedano Figg. 26.1 e 26.2). Comunica con la cavità orale tramite l'istmo delle fauci, delimitato dall'arco palatoglossa, ed è rivolta verso la superficie faringea della lingua. Ciascuna parete laterale presenta l'arco palatofaringeo e la tonsilla palatina (si veda Fig. 23.3). Posteriormente è posta a livello del corpo della seconda vertebra cervicale e della porzione superiore della terza (si veda Fig. 26.2).

PALATO MOLLE

Il palato molle è una piega mobile, sospesa al margine posteriore del palato duro, diretta in basso e posteriormente tra rino- e orofaringe (si vedano Figg. 26.2 e 26.3). Il limite tra palato duro e palato molle è facilmente palpabile ed è distinguibile dal diverso colore, in quanto il palato molle presenta un colorito rosso più scuro con toni giallastri. Il palato molle è una spessa piega mucosa che comprende un'aponeurosi, tessuto muscolare, vasi, nervi, tessuto linfoide e ghiandole mucose; quasi metà del suo spessore è costituita proprio da ghiandole mucose, situate tra il piano muscolare e la superficie orale del palato molle. L'epitelio di rivestimento è di tipo pavimentoso stratificato, mentre quello della superficie nasale è cilindrico ciliato. Sulla superficie orale del palato molle si riscontrano calici gustativi.

Nella maggior parte degli individui, su ciascun lato della linea mediana si può notare una piccola fossetta, la fovea palatina, che rappresenta l'orifizio di alcune ghiandole mucose minori del palato. Nella sua normale posizione, cioè quando il palato molle è rilassato e pendente, la superficie anteriore (orale) è concava e mostra un rafe mediano, mentre la superficie posteriore è convessa e in continuità con il pavimento della cavità nasale; il margine anterosuperiore si unisce al margine posteriore del palato duro e si continua ai lati con la parete della faringe. Il margine inferiore è libero e pende tra cavità orale e faringe. Un processo conico mediano, l'ugola, si prolunga inferiormente dal margine posteriore (si veda Fig. 23.3). Può essere congenitamente bifida e associata a palatoschisi, ipoplasia dell'orifizio della tuba uditiva e assenza delle pieghe salpingofaringee.

Il terzo anteriore del palato molle è costituito per la maggior parte dall'aponeurosi palatina e in minore misura dalla componente muscolare. Questa regione è meno mobile e più orizzontale della restante, ed è l'area su cui agisce il muscolo tensore del velo palatino.

Una piccola sporgenza ossea, determinata dall'uncino pterigoideo, è palpabile subito posteromedialmente a ciascun processo alveolare, nella porzione laterale della regione anteriore del palato molle. Il rafe pterigomandibolare, un nastro tendineo teso tra i muscoli buccinatori e costrittori superiori, si dirige inferiormente ed esternamente dall'uncino verso l'estremità posteriore della linea miloioidea (si veda Fig. 26.7). Quando si spalanca la bocca, il rafe solleva una piega mucosa che indica internamente il limite posteriore della guancia; questo è un importante punto di repere per il blocco del nervo alveolare inferiore (Cap. 23). (Per ulteriori approfondimenti, si veda Wood-Jones 1940.)

Aponeurosi palatina La sottile aponeurosi palatina, composta dalle espansioni dei tendini dei muscoli tensori del velo palatino, rinforza il palato molle. È fissata al margine posteriore e alla superficie inferiore del palato duro, dietro le creste palatine, e si estende medialmente dietro i fori palatini maggiori. Nei due terzi anteriori del palato molle è spessa, mentre diviene molto sottile prolungandosi posteriormente. Nei pressi della linea mediana avvolge il muscolo dell'ugola. Tutti gli altri muscoli palatini prendono inserzione su tale aponeurosi.

Archi palatoglossa e palatofaringeo La parete laterale dell'orofaringe presenta due pieghe prominenti, le pieghe palatoglossa e palatofaringea (rispettivamente l'arco anteriore e quello posteriore delle fauci) (si vedano Figg. 23.3 e 26.5). L'arco palatoglossa, la piega anteriore, si estende dal palato molle al lato della lingua e contiene il muscolo palatoglossa. L'arco palatofaringeo, la piega posteriore, si dirige medialmente e decorre dal palato molle alla parete laterale della faringe; esso contiene il muscolo palatofaringeo. Su ciascun lato dell'orofaringe, nello spazio compreso tra gli archi palatofaringeo e palatoglossa, si trova la fossa tonsillare, di forma triangolare (seno tonsillare), che accoglie la tonsilla palatina.

Vascolarizzazione La vascolarizzazione arteriosa del palato molle è assicurata dal ramo palatino ascendente dell'arteria faciale. Talvolta esso è sostituito o supplementato da un ramo dell'arteria faringea ascendente che discende, decorrendo in senso postero-anteriore, tra il margine superiore del muscolo costrittore superiore e il muscolo elevatore del velo palatino, accompagnando quest'ultimo verso il palato molle. Le vene del palato molle generalmente si aprono nel plesso venoso pterigoideo.

Innervazione La sensibilità generale proveniente dalla maggior parte del palato molle è veicolata da rami del nervo palatino minore (ramo del nervo mascellare), mentre quella proveniente dalla porzione posteriore è trasportata da rami faringei del nervo glossofaringeo e dal plesso che circonda la tonsilla palatina, formato dai rami tonsillari dei nervi glossofaringeo e palatino minore. La sensibilità specifica gustativa, proveniente dai calici gustativi della superficie orale del palato molle, è trasportata nel nervo palatino minore; le fibre gustative decorrono inizialmente nel nervo grande petroso (ramo del nervo faciale) e poi attraversano il ganglio pterigopalatino, dove non contrarie sinapsi. Il nervo palatino minore trasporta anche l'innervazione secreto-motrice destinata alla maggior parte della mucosa del palato molle attraverso i rami postgangliari provenienti dal ganglio pterigopalatino; alcune fibre parasimpatiche secreto-motrici postgangliari possono raggiungere le

porzioni posteriori del palato molle passando dal ganglio otico, che riceve le fibre pregangliari dal ramo piccolo petroso del nervo glossofaringeo. Le fibre simpatiche postgangliari provengono dal plesso carotideo e decorrono lungo i rami arteriosi che vascolarizzano la regione.

TONSILLA PALATINA

Le tonsille palatine partecipano alla costituzione dell'anello di Waldeyer. Ciascuna tonsilla si compone di un ammasso ovoidale di tessuto linfoide, situato nella parete laterale dell'orofaringe (Fig. 26.5; si vedano Figg. 23.3 e 23.5), di dimensioni variabili in base a età, caratteristiche individuali e stato patologico (le tonsille possono essere ipertrofiche e/o infiammate); per tali ragioni, risulta difficile definirne l'aspetto normale. Nei primi 5 o 6 anni di vita, le dimensioni delle tonsille aumentano rapidamente e solitamente raggiungono il massimo sviluppo alla pubertà quando, con un diametro verticale medio di 20-25 mm e trasversale di 10-15 mm, sporgono sensibilmente nell'orofaringe. Tra i 1 e 11 anni di età, la tonsilla e l'adenoida crescono in proporzione alla porzione inferiore dello scheletro facciale (Arens et al. 2002). L'involutione tonsillare inizia alla pubertà: si verifica una graduale atrofia del tessuto linfoide reattivo, che procede fino a diventare, nell'anziano, un piccolo residuo di tessuto linfoide.

L'asse maggiore della tonsilla è obliquo, diretto dall'alto in basso e posteriormente. La faccia mediale è libera e presenta solitamente 10-20 fori, che immettono in un sistema di cripte a fondo cieco, spesso molto ramificate, che si approfondano nello spessore della tonsilla fino quasi a raggiungere l'emicapsula di tessuto connettivo. In una tonsilla sana, le aperture delle cripte sono a forma di fessure e le pareti luminali sono a contatto fra loro. La tonsilla umana è policriptica. Il sistema di cripte raggiunge la massima dimensione e complessità durante l'infanzia. Nella porzione superiore della faccia mediale della tonsilla si apre un profondo solco, chiamato fessura tonsillare o intratonsillare o recesso palatino, spesso erroneamente denominato fossetta sopratonsillare, pur non essendo situato sopra la tonsilla, ma nel suo spessore. La fessura ha forma semilunare, con una curvatura che, in sezione sagittale, è parallela alla superficie dorsale convessa della lingua. La parete superiore del recesso contiene tessuto linfoide che si prolunga nel palato molle, formando la porzione palatina della tonsilla palatina. Dopo i 5 anni, le dimensioni di questa parte gradualmente si riducono. A partire dai 14 anni, l'intera tonsilla tende a involvere e il letto tonsillare si appiattisce. Nel giovane adulto una piega mucosa, detta piega triangolare, infiltrata da tessuto linfoide, si prolunga indietro, dall'arco palatoglosso verso la lingua, costituendo spesso la porzione più prominente (anteroinferiore) della tonsilla; raramente persiste fino alla mezza età.

La faccia laterale o profonda della tonsilla si prolunga in basso, in alto e in avanti. Inferiormente invade la superficie dorsale della lingua, superiormente il palato molle e anteriormente può estendersi per un certo tratto sotto l'arco palatoglosso. La faccia laterale profonda è coperta da uno strato di tessuto fibroso, l'emicapsula tonsillare, facilmente scollabile per gran parte della sua estensione dal sottostante piano muscolare della faringe, costituito dal muscolo costrittore superiore e, a volte, dalle fibre anteriori del muscolo palatofaringeo, e dal muscolo stiloglosso situato lateralmente a esso. Anteroinferiormente l'emicapsula aderisce al margine della lingua e ai muscoli palatoglosso e palatofaringeo. In questo punto l'arteria tonsillare, ramo dell'arteria facciale, perfora il muscolo costrittore superiore e penetra nella tonsilla, accompagnata dalle vene comitanti. Un'importante vena, talvolta di notevole calibro, la vena palatina esterna o paratonsillare, discende dalla parete laterale del palato molle lungo l'emicapsula tonsillare, prima di perforare la parete faringea.

Eventuali emorragie provocate dalla lesione di questo vaso, a livello dell'angolo superiore della fossa tonsillare, possono divenire complicanze di una tonsillectomia. La parete muscolare della fossa tonsillare separa la tonsilla dall'arteria palatina ascendente e, talvolta, dalla tortuosa arteria facciale, che talvolta può trovarsi vicino alla parete faringea. Il nervo glossofaringeo decorre lateralmente alla parete muscolare della fossa tonsillare (si vedano Figg. 26.3A e 26.5), può essere lesa in caso di perforazione della parete stessa e, in genere, è temporaneamente interessato dall'edema successivo alla tonsillectomia. L'arteria carotide interna decorre circa 25 mm dietro e lateralmente alla tonsilla. In alcuni individui il processo stiloideo, particolarmente lungo, più dirigersi verso il letto tonsillare.

Struttura microscopica

Ciascuna tonsilla è costituita da un ammasso di tessuto linfoide associato alla mucosa orofaringea che, a differenza della maggior parte degli altri tessuti linfoidi associati alle mucose, appare fissato nella sua posizione. La faccia orofaringea è rivestita da epitelio pavimentoso stratificato non cheratinizzato. Lo stroma è costituito da una delicata trama di fibre sottili di collagene di tipo III (reticolina), che diviene più denso in alcuni punti per formare setti più robusti contenenti anche fibre di elastina. Questi setti suddividono il parenchima tonsillare e si fondono alla loro estremità con l'emicapsula fibrosa della faccia profonda della tonsilla e con la lamina propria della parete faringea. Vasi sanguigni, linfatici e nervi si ramificano o convergono tra loro nello spessore di questo connettivo più denso. L'emicapsula costituisce quindi il margine laterale della tonsilla, a diretto contatto con la parete orofaringea.

Le cripte, formate dall'invaginazione della superficie mucosa libera, sono diverticoli epiteliali tubulari (da 10 a 20), di piccolo calibro, che spesso si ramificano all'interno della tonsilla e che frequentemente si presentano occupati da detriti di cellule epiteliali in sfaldamento, linfociti e batteri, che talvolta calcificano. L'epitelio che riveste le cripte è molto simile a quello della superficie orofaringea, ovvero pavimentoso stratificato, ma vi sono anche aree di epitelio reticolato, molto più sottile, dotato di una struttura complessa di grande importanza nella funzione immunologica della tonsilla.

Epitelio reticolato L'epitelio reticolato non presenta l'ordinata struttura laminare tipica dell'epitelio pavimentoso stratificato. La sua porzione basale presenta complesse e profonde invaginazioni cosicché le cellule epiteliali, con i loro esili processi citoplasmatici ramificati, vengono a costituire una trama a maglie larghe che accoglie linfociti e macrofagi. La lamina basale di questo epitelio è discontinua. Anche se la superficie orofaringea risulta ininterrotta, in alcune zone l'epitelio può assottigliarsi a tal punto da lasciare soltanto un sottile spessore citoplasmatico a separare il lume faringeo dai linfociti sottostanti. Le cellule epiteliali sono mantenute a contatto da piccoli desmosomi, ancorati a fascetti di filamenti di cheratina.

Sono altresì presenti cellule interdigganti dendritiche (cellule presentanti l'antigene, APC) (Cap. 4). La stretta associazione tra cellule epiteliali e linfociti facilita il trasporto diretto di antigeni dall'ambiente esterno alle cellule linfoidi tonsillari, per cui le cellule epiteliali reticolari sono funzionalmente simili alle cellule M dell'intestino. La superficie totale dell'epitelio reticolare è molto ampia, a causa della complessa architettura ramificata delle cripte tonsillari, ed è stimata intorno ai 295 cm² circa per ciascuna tonsilla palatina.

Tessuto linfoide tonsillare Nelle tonsille palatine sono presenti quattro compartimenti linfoidi. I follicoli linfoidi (Cap. 4), molti dei quali dotati di centri germinativi, sono disposti in file approssimativamente parallele ai vicini setti connettivali e presentano dimensioni e contenuto cellulare variabili in relazione all'attività immunologica della tonsilla. Le zone mantellari dei follicoli, ciascuna costituita da piccoli linfociti strettamente ravvicinati, formano una densa corona, sempre localizzata sul lato del follicolo rivolto alla superficie mucosa. Queste cellule derivano dalla proliferazione dei linfociti B nei centri germinativi. Le aree extrafollicolari, costituite da linfociti T, contengono una rete vascolare specializzata comprendente venule con endotelio alto (HEV), attraverso le quali i linfociti circolanti passano nel parenchima tonsillare. Il tessuto linfoide dell'epitelio reticolare delle cripte contiene prevalentemente linfociti B e anche alcune plasmacellule mature che producono IgG e IgA, linfociti T e cellule presentanti l'antigene. Questa regione, localizzata subito profondamente all'epitelio, presenta numerose anse capillari.

Vascolarizzazione e drenaggio linfatico

La vascolarizzazione arteriosa alla tonsilla palatina deriva da rami dell'arteria carotide esterna (si vedano Figg. 26.5 e 26.6). A livello del polo inferiore penetrano tre arterie: la principale è l'arteria tonsillare, ramo dell'arteria facciale (o talvolta della palatina ascendente) che risale tra i muscoli pterigoideo mediale e stiloglosso, perfora il muscolo costrittore superiore, presso il margine superiore del muscolo stiloglosso, e si distribuisce alla tonsilla e alla muscolatura della porzione posteriore della lingua. Le altre arterie comprendono i rami dorsali dell'arteria linguale, che penetrano anteriormente, e il ramo dall'arteria palatina

ascendente, che penetra posteriormente per vascolarizzarne la porzione inferiore. Il polo superiore della tonsilla è irrorato da rami dell'arteria faringea ascendente, che penetrano posteriormente, e dai rami palatini maggiore e minore dell'arteria palatina discendente. Tutte le arterie penetrano attraverso la faccia profonda della tonsilla, si ramificano all'interno dei setti connettivali, si riducono ad arteriole e quindi emettono anse capillari nei follicoli, nelle aree interfollicolari e nelle cavità poste alla base dell'epitelio reticolato. I capillari confluiscono nelle venule, molte a endotelio alto, che si dirigono, decorrendo nei setti connettivali, all'emicapsula, dove divengono tributarie dei vasi di drenaggio della faringe. L'arteria tonsillare e le sue vene satelliti si trovano spesso all'interno della piega palatoglossa e possono provocare emorragia se quest'ultima viene danneggiata durante un intervento chirurgico.

A differenza dei linfonodi, le tonsille palatine sono prive di vasi linfatici afferenti o seni linfatici; presentano invece densi plessi di sottili vasi linfatici che circondano ciascun follicolo e formano i vasi linfatici efferenti, i quali si portano verso l'emicapsula e, perforato il muscolo costrittore superiore, drenano direttamente nei linfonodi cervicali profondi superiori (in particolare in quelli giugulodigastrici) o indirettamente attraverso i linfonodi retrofaringei. Generalmente i linfonodi giugulodigastrici si ingrossano nel corso di tonsilliti, sporgono dal margine anteriore del muscolo sternocleidomastoideo e divengono palpabili in superficie, 1-2 cm sotto l'angolo della mandibola, rappresentando il caso più frequente di ingrossamento nel collo.

Innervazione

La regione tonsillare è innervata dai rami tonsillari dei nervi mascellare e glossofaringeo (si veda Fig. 26.5). Le fibre provenienti dal nervo mascellare, attraversato il ganglio pterigopalatino, ma senza contrarre sinapsi; giungono alla tonsilla tramite i nervi palatini minori e formano un plesso intorno alla tonsilla (il circolo tonsillare) insieme ai rami tonsillari del nervo glossofaringeo. Le fibre nervose del plesso si distribuiscono anche al palato molle e alla regione dell'istmo delle fauci. Il ramo timpanico del nervo glossofaringeo innerva la membrana mucosa che riveste la cavità timpanica, pertanto è possibile che infezioni, neoplasie maligne e infiammazioni postoperatorie della tonsilla e della fossa tonsillare siano accompagnate da dolore riferito all'orecchio.

Tonsillectomia

La rimozione chirurgica della tonsilla palatina è comunemente eseguita per prevenire la tonsillite acuta ricorrente o per trattare un'ostruzione delle vie aeree, provocata da tonsille palatine ipertrofiche o infiammate. Talvolta la tonsilla può essere rimossa per curare un ascesso peritonsillare acuto, ovvero una raccolta di pus tra il muscolo costrittore superiore e l'emicapsula tonsillare. Fra i metodi impiegati, il più comune è la dissezione lungo il piano dell'emicapsula fibrosa seguita da legatura o elettro-cauterizzazione dei vasi lesi durante la dissezione. L'innervazione alla tonsilla è così diffusa che la tonsillectomia viene eseguita in anestesia locale con infiltrazioni locali, piuttosto che bloccando i nervi principali. L'accesso chirurgico al nervo glossofaringeo si ottiene separando le fibre del muscolo costrittore superiore.

Anello di Waldeyer

L'anello di Waldeyer è un anello di tessuto linfoide associato alle mucose che circonda le aperture dei tratti digerente e respiratorio. È formato anteroinferiormente dalla tonsilla linguale, lateralmente dalle tonsille palatine e tubariche, e posterosuperiormente dalla tonsilla faringea e da formazioni minori di tessuto linfoide negli spazi intertonsillari.

LARINGOFARINGE

Limiti

La laringofaringe è situata posteriormente all'intera estensione della laringe (nota clinicamente come ipofaringe) e si estende dal margine superiore dell'epiglottide, dove le pieghe glossoepiglottiche laterali la separano dall'orofaringe, fino al margine inferiore della cartilagine cricoide, dove si continua nell'esofago (si vedano Figg. 26.1 e 26.2). L'adito laringeo si trova nella porzione superiore della sua parete anteriore, che risulta quindi incompleta, mentre le superfici posteriori delle cartilagini aritenoidee e cricoidee si trovano al di sotto di questa apertura.

Recesso piriforme Su ciascun lato dell'adito laringeo è presente una piccola depressione, il recesso piriforme, delimitato medialmente dalla piega ariepiglottica e lateralmente dalla cartilagine tiroidea e dalla membrana tiroidea. Profondamente alla mucosa, si trovano rami del nervo laringeo interno. A riposo, la laringofaringe si estende posteriormente dalla porzione inferiore del corpo della terza vertebra cervicale fino alla porzione superiore della sesta. Durante la deglutizione viene sollevata notevolmente dai muscoli che innalzano l'osso ioide.

Adito laringeo L'adito laringeo è un'apertura inclinata situata nella porzione anteriore della laringofaringe e delimitata superiormente dall'epiglottide, inferiormente dalle cartilagini aritenoidee e lateralmente dalle pieghe ariepiglottiche (si veda Fig. 26.1). Inferiormente all'adito, la parete anteriore della laringofaringe è costituita dalla faccia posteriore della cartilagine cricoide.

FASCIA FARINGEA

I due strati fasciali della faringe sono le fasce faringobasilar e buccofaringea. La fascia faringobasilar è lo strato fibroso che dà supporto alla mucosa faringea e che risulta particolarmente ispessita superiormente al margine superiore del muscolo costrittore superiore (si veda Fig. 26.10). Si fissa alla porzione basilare dell'osso occipitale e alla parte petrosa dell'osso temporale medialmente alla tuba uditiva, e in avanti al margine posteriore della lamina mediale del processo pterigoideo e al rafe pterigomandibolare. Portandosi verso il basso, la fascia si assottiglia, ma viene rinforzata posteriormente da un nastro fibroso, che si fissa al tubercolo faringeo dell'osso occipitale e che discende a formare il rafe mediano su cui si inseriscono i muscoli costrittori della faringe. Questo strato fibroso costituisce in realtà il rivestimento epimisiale intorno dei muscoli e della loro inserzione aponeurotica sulla base cranica, mentre la porzione esterna dell'epimisio, più sottile, forma la fascia buccofaringea che riveste il muscolo costrittore superiore e prosegue anteriormente oltre il rafe pterigomandibolare a rivestire il muscolo buccinatore.

SPAZI TISSUTALI DELLA FARINGE

Gli spazi tissutali della faringe possono essere suddivisi in perifaringeo e intrafaringeo. A sua volta lo spazio perifaringeo può essere distinto: in avanti negli spazi sottomandibolare e sottomentale, indietro nello spazio retrofaringeo, e lateralmente negli spazi parafaringei. Lo spazio retrofaringeo è un'area situata posteriormente alla faringe e anteriormente alla fascia prevertebrale, ed è colmato da connettivo lasso, che si estende dalla base cranica e fino allo spazio retroviscerale nella porzione infraghioidale del collo. Ciascuno spazio parafaringeo decorre lateralmente alla faringe e si continua nello spazio retrofaringeo ma, a differenza di quest'ultimo, è limitato alla regione sopraghioidale. Lo spazio parafaringeo è delimitato medialmente dalla faringe, lateralmente dai muscoli pterigoidei (dove costituisce parte della fossa infratemporale) e dalla fascia della parotide, superiormente dalla base cranica, e inferiormente da strutture sopraghioidi, in particolare dalla fascia della ghiandola sottomandibolare: può essere utile immaginarlo come una piramide capovolta che si estende dalla base del cranio al grande corno dell'osso ioide. Lo spazio parafaringeo è suddiviso in due compartimenti: un compartimento anteriore, o prestiloideo, e un compartimento posteriore, o retrostiloideo (Maran et al. 1984). Il compartimento prestiloideo contiene la porzione retromandibolare della parotide, tessuto adiposo e linfonodi, mentre il compartimento retrostiloideo contiene l'arteria carotide interna, la vena giugulare interna, i nervi glossofaringeo, vago, accessorio e ipoglosso, la catena simpatica, tessuto adiposo e linfonodi. Una qualsiasi di queste strutture può essere danneggiata da lesioni penetranti dirette posterolateralmente nella regione, mentre le lesioni più laterali possono portare alla penetrazione della parotide.

Ogni spazio intrafaringeo è compreso tra la superficie interna dei muscoli costrittori e la mucosa della faringe. Le infezioni in questo spazio normalmente restano localizzate o si diffondono negli spazi retrofaringeo o parafaringeo attraverso la faringe. Uno spazio intrafaringeo particolarmente importante è lo spazio peritonsillare, localizzato intorno alla tonsilla palatina, tra gli archi dell'istmo delle fauci. In ge-

nere, le infezioni dello spazio peritonsillare diffondono superiormente o inferiormente nello spazio intrafaringeo o talvolta, perforata la faringe, giungono nello spazio paraforingeo.

Gli spazi tissutali delimitati dagli strati della fascia cervicale sono descritti a pagina 426; quelli che circondano la laringe a pagina 591.

DIFFUSIONE DELLE INFEZIONI

Le infezioni che diffondono nello spazio paraforingeo determinano dolore e trisma. A livello dell'orofaringe si può verificare gonfiore, che talvolta può estendersi fino all'ugola, tanto da spingerla sul lato opposto, e provocare disfagia. Una diffusione in direzione posteriore, dallo spazio paraforingeo a quello retrofaringeo, determina un ingrossamento della parete faringea posteriore, dispnea e rigidità nucale. Un interessamento della guaina carotidea può provocare sintomi legati a trombosi della vena giugulare interna e sintomi a carico dei nervi cranici che vi decorrono, e cioè i nervi glossofaringeo, vago, accessorio e ipoglosso. Se l'infezione viene trascurata, può diffondere nel mediastino. Un'infezione virulenta nello spazio retrofaringeo può diffondersi, attraverso la fascia prevertebrale, nel sottostante spazio pericoloso: un'infezione in questo spazio tissutale può discendere nel torace e persino sotto il diaframma, ed esitare in dolore toracico, grave dispnea e fastidio retrosternale.

L'infezione faringea proveniente dai tessuti linfatici associati alle mucose, come la tonsilla palatina, o provocata da perforazione (come ad esempio nel caso di ingestione di un corpo estraneo) può portare a una diffusione dell'infezione negli spazi tissutali del collo adiacenti alla faringe. Si tratta di una situazione estremamente grave, poiché una rapida diffusione a collo e mediastino superiore è in grado di causare un'infezione potenzialmente letale.

NEOPLASIE DELLO SPAZIO PARAFARINGEO

I tumori che si sviluppano nello spazio tissutale paraforingeo possono rimanere asintomatici per un certo tempo. Quando si presentano, provocano una serie di sintomi diffusi legati alla compressione dei nervi cranici inferiori, quali ad esempio disartria, derivante da ridotta mobilità della lingua, come effetto secondario della lesione del nervo ipoglosso; disfagia con traboccamento e aspirazione di materiale ingerito nelle vie aeree, derivante dalla perdita di informazioni sensitive dal territorio dei nervi del plesso faringeo; disfunzione motoria di faringe e laringe, provocata dalla perdita di innervazione motoria tramite il plesso faringeo e il ramo laringeo ricorrente del nervo vago destinato ai muscoli intrinseci della laringe; infine, cambiamenti della voce dovuti al coinvolgimento dei rami laringei del nervo vago. Questi tumori possono anche determinare l'insorgenza di roncopia, come conseguenza del restringimento della rinofaringe.

Sono stati descritti diversi approcci chirurgici per il trattamento delle neoplasie dello spazio paraforingeo, tra cui gli approcci transcervicale, transparotideo, transcervicale-transmandibolare e transorale. La chirurgia robotica transorale si avvale della cavità orale come corridoio chirurgico, ma al momento gli studi sugli aspetti rilevanti dell'anatomia chirurgica, condotti da una prospettiva transorale, sono in numero ancora esiguo (Dallan et al. 2011, Moore et al. 2012, Wang et al. 2014).

MUSCOLI DEL PALATO MOLLE E DELLA FARINGE

I muscoli del palato molle e della faringe sono i muscoli elevatore del velo palatino, tensore del velo palatino, palatoglosso, palatofaringeo, dell'ugola, salpingofaringeo, stilofaringeo e i muscoli costrittori superiore, medio e inferiore.

Muscolo elevatore del velo palatino

Il muscolo elevatore del velo palatino origina con un piccolo tendine da un'area quadrangolare ruvida posta all'estremità mediale della superficie inferiore della porzione petrosa dell'osso temporale, davanti all'apertura inferiore del foro carotideo esterno (si veda Fig. 26.3; Figg. 26.7-26.9). Altre fibre originano dalla superficie inferiore (lamina mediale) della porzione cartilaginea della tuba uditiva e dal processo vagi-

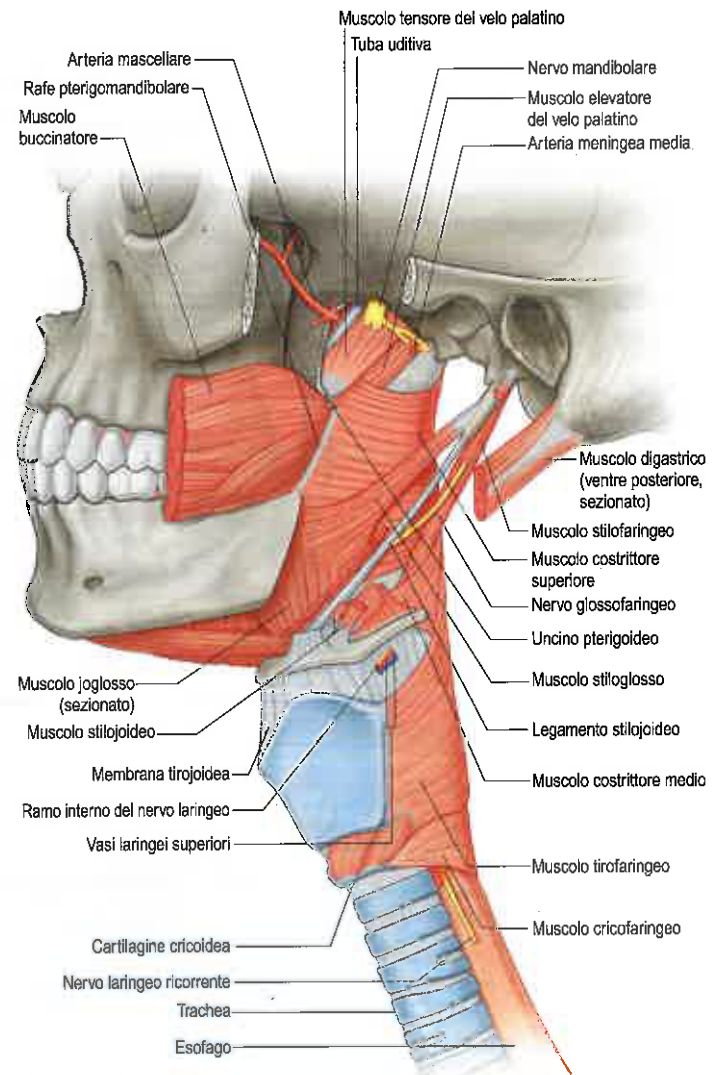


Fig. 26.7 Muscoli della faringe, veduta laterale.

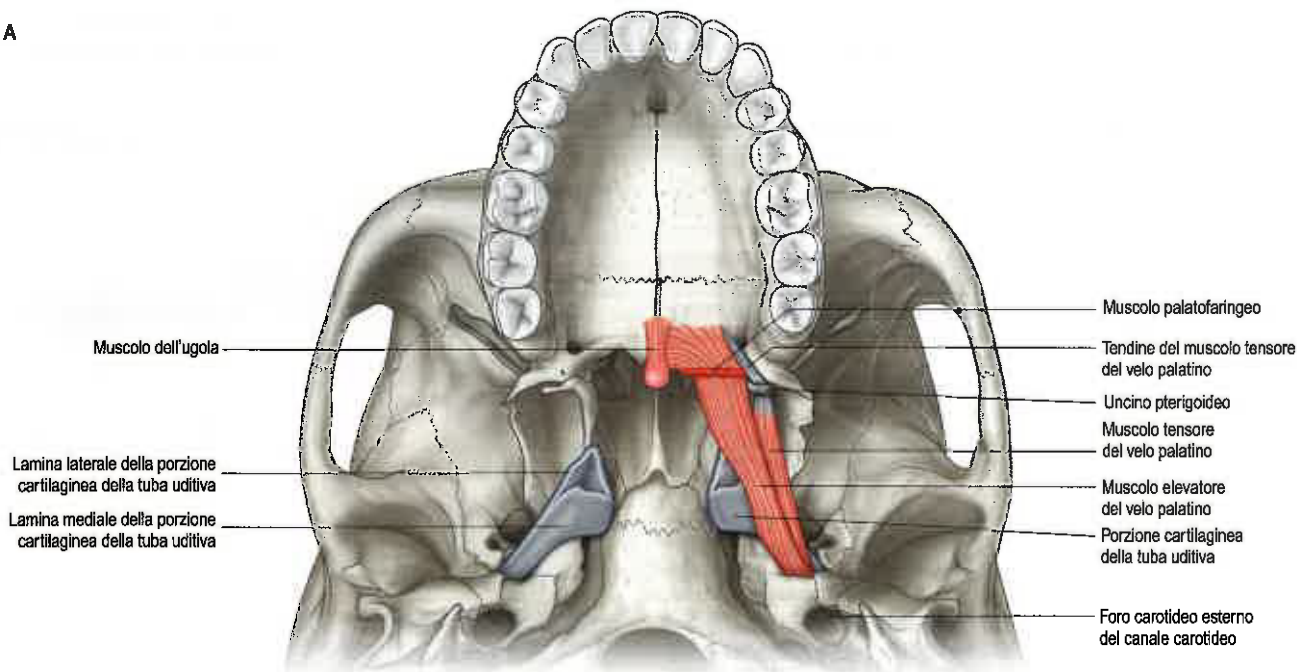
nale dell'osso sfenoide. Alla sua origine il muscolo decorre inferiormente alla tuba uditiva, piuttosto che medialmente, e la incrocia medialmente solo a livello della lamina mediale del processo pterigoideo. Si porta quindi medialmente al margine superiore del muscolo costrittore superiore e davanti al muscolo salpingofaringeo. Le sue fibre si espandono nel terzo mediale del palato molle, tra i due fascetti del muscolo palatofaringeo, e si inseriscono sulla faccia superiore nell'aponeurosi palatina fino alla linea mediana dove si intrecciano con quelle del muscolo controlaterale. Quindi i due muscoli elevatori formano una sorta di imbragatura sopra e subito dietro l'aponeurosi palatina.

Vascolarizzazione La vascolarizzazione del muscolo elevatore del velo palatino proviene dal ramo palatino ascendente dell'arteria faciale e dal ramo palatino maggiore dell'arteria mascellare interna (Frelander 1992).

Innervazione Il muscolo elevatore del velo palatino è innervato dal plesso faringeo.

Azioni Il ruolo principale dei muscoli elevatori del velo palatino è quello di sollevare la porzione posteriore quasi verticale del palato molle, e di tirarla leggermente indietro. Durante la deglutizione il palato molle viene sollevato in modo tale da giungere a toccare la parete posteriore della faringe, separando così rinofaringe da orofaringe. Inoltre, esercitando sulle pareti laterali della rinofaringe una trazione in direzione posteromediale, i muscoli elevatori del velo palatino riducono anche le dimensioni di tale spazio. Il muscolo ha un effetto trascurabile sulla tuba uditiva, sebbene possa permetterne l'apertura passiva.

A



B

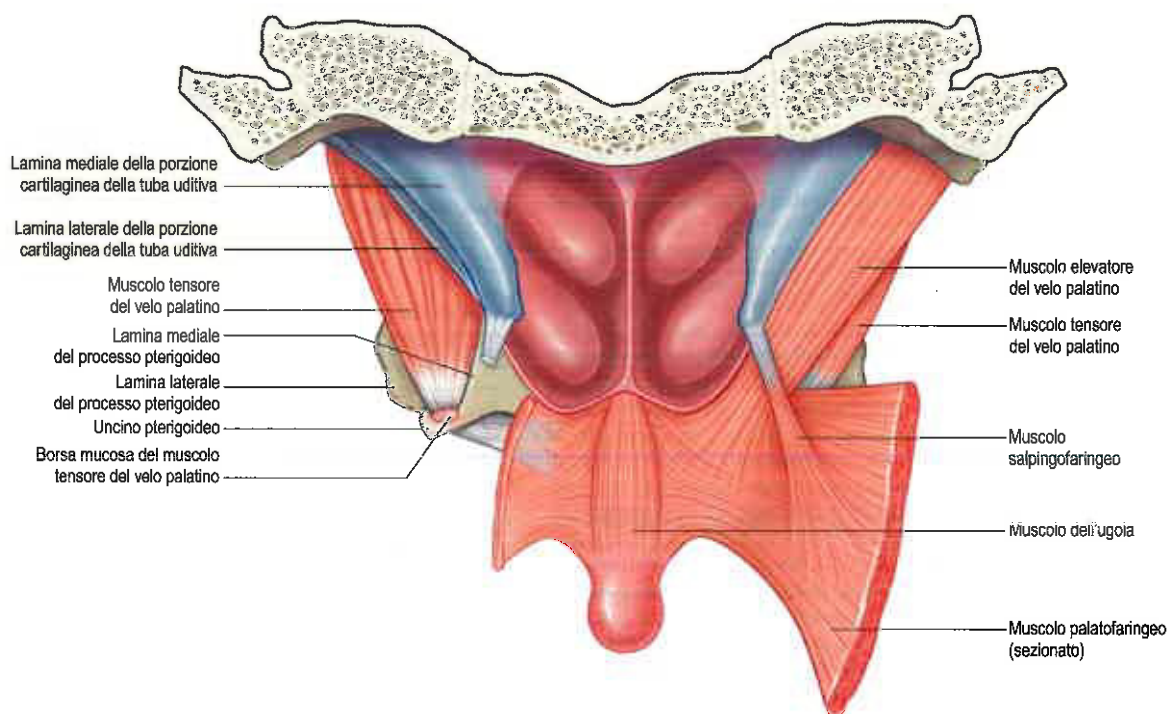


Fig. 26.8 Muscoli del palato molle. A. Veduta inferiore. B. Veduta superiore.

Muscolo tensore del velo palatino

Il muscolo tensore del velo palatino prende origine dalla fossetta scafoidea del processo pterigoideo e, posteriormente, dalla superficie mediale della spina dell'osso sfenoide (si vedano Figg. 24.2A,B, 26.3, 26.7-26.9). Tra questi due punti di inserzione, si unisce alla parete anterolaterale, membranosa, della tuba uditiva (compreso il ristretto istmo dove i due terzi mediali cartilaginei si congiungono al terzo laterale osseo). Alcune fibre si continuano con quelle del muscolo tensore del timpano. Inferiormente le fibre convergono a formare un sottile tendine, che piega medialmente intorno all'uncino pterigoideo, passa attraverso l'inserzione del muscolo buccinatore, per fissarsi sull'aponeurosi palatina, sulla superficie ossea, dietro la cresta palatina, e sulla lamina

orizzontale dell'osso palatino. Tra il tendine e l'uncino pterigoideo si trova una piccola borsa mucosa.

Il muscolo è sottile e di forma triangolare, ed è situato lateralmente alla lamina mediale del processo pterigoideo, alla tuba uditiva e al muscolo elevatore del velo palatino. La sua faccia laterale è in rapporto con la porzione anterosuperiore del muscolo pterigoideo mediale, con i nervi mandibolare, auricolotemporale e corda del timpano, con il ganglio otico e con l'arteria meningea media.

Muscolo dilatatore della tuba Alcune fibre del muscolo tensore del velo palatino che prendono origine dall'uncino della lamina pterigoidea mediale si inseriscono sulla corta lamina laterale della cartilagine

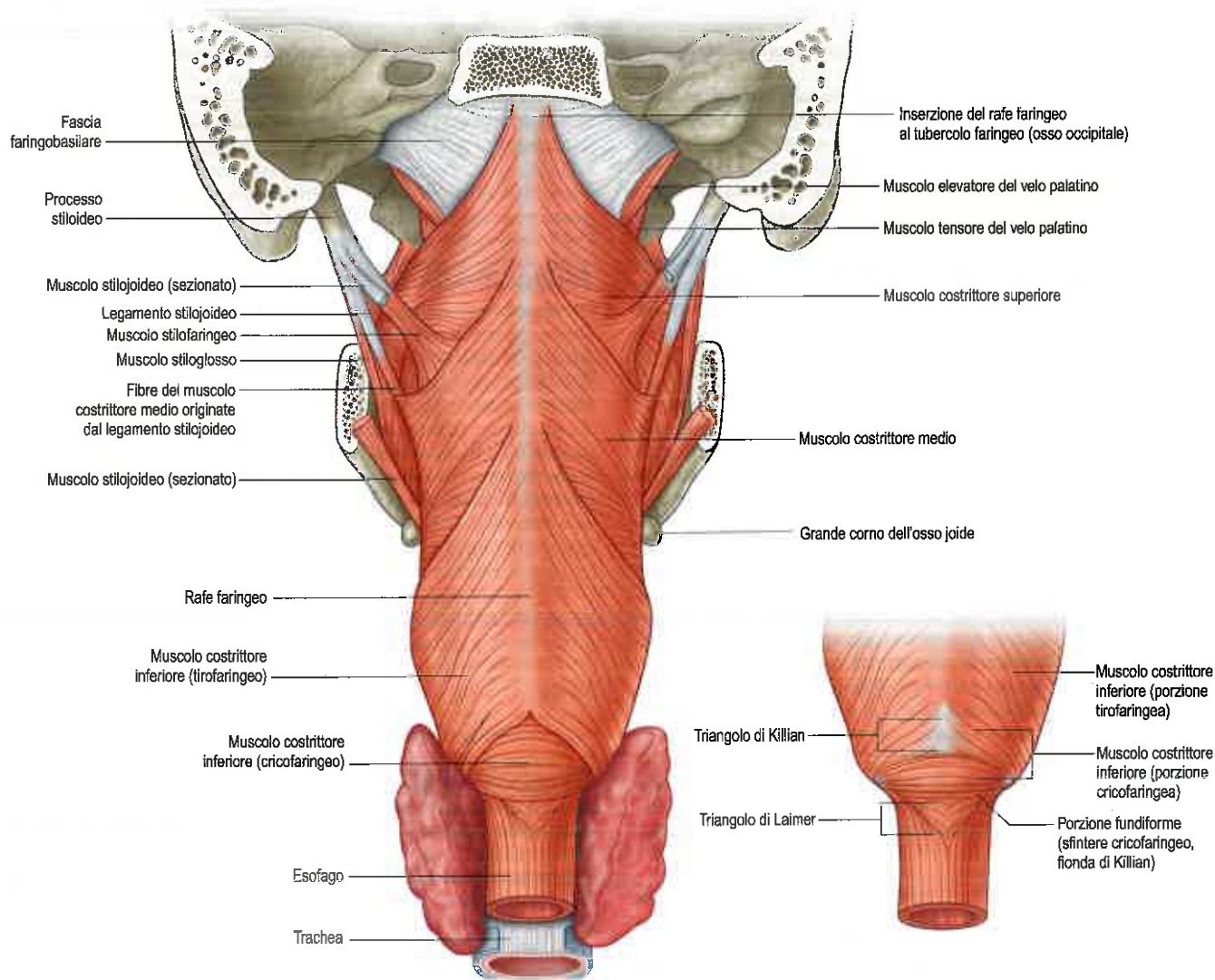


Fig. 26.9 Muscoli della faringe e fascia faringobasiliare, veduta posteriore.

della tuba uditiva, su un addensamento di tessuto connettivo laterale alla parete della tuba e su una porzione del cuscinetto adiposo di Ostmann, e talvolta prendono il nome di muscolo dilatatore della tuba.

Vascularizzazione Il muscolo tensore del velo palatino è vascularizzato dal ramo palatino ascendente dell'arteria faciale e dal ramo palatino maggiore dell'arteria mascellare interna (Freeland 1992).

Innervazione L'innervazione motoria del muscolo tensore del velo palatino è assicurata dal nervo mandibolare tramite il ramo destinato al muscolo pterigoideo mediale, e questo riflette la sua derivazione dal primo arco branchiale.

Azioni Il muscolo tensore del velo palatino presenta tre punti di ancoraggio sui quali esercita una contrazione isometrica: l'uncino pterigoideo, il cuscinetto adiposo di Ostmann e il muscolo pterigoideo mediale (O'Reilly e Sando 2010). Agendo insieme, i due muscoli tensori del velo palatino irrigidiscono il palato molle, soprattutto nella porzione anteriore, e lo abbassano appiattendone la sua curvatura. Agendo unilateralmente, il muscolo tira il palato molle da un lato. Sebbene la contrazione di entrambi i muscoli abbassi leggermente la porzione anteriore del palato molle, in generale si pensa che l'aumentata rigidità favorisca l'aderenza con la faringe. Il ruolo principale del muscolo tensore è quello di aprire la tuba uditiva, ad esempio durante la deglutizione e lo sbadiglio, tramite il muscolo dilatatore della tuba, contribuendo a equilibrare la pressione dell'aria tra orecchio medio e rinofaringe.

Muscolo palatoglosso

Il muscolo palatoglosso è più stretto al centro che alle estremità (si vedano Figg. 26.3 e 26.5); insieme alla mucosa che lo riveste, forma l'arco o piega palatoglossa (si veda Fig. 23.3). Origina dalla superficie orale dell'aponeurosi palatina, dove si continua con il controlaterale, quindi si dirige in avanti, inferiormente e lateralmente, davanti alla tonsilla palatina, sul margine della lingua. Alcune fibre si espandono sulla porzione dorsale della lingua, altre penetrano profondamente nel suo spessore, intrecciandosi con le fibre del muscolo trasverso della lingua.

Vascularizzazione Il muscolo palatoglosso è vascularizzato dal ramo palatino ascendente dell'arteria faciale e dall'arteria faringea ascendente.

Innervazione Il muscolo palatoglosso è innervato tramite il plesso faringeo e si distingue pertanto da tutti gli altri muscoli della lingua, la cui innervazione è assicurata dal nervo ipoglosso.

Azioni Il muscolo palatoglosso eleva la radice della lingua e avvicina l'arco palatoglossa al suo controlaterale, chiudendo così la comunicazione tra cavità orale e orofaringe.

Muscolo palatofaringeo

Il muscolo palatofaringeo e la mucosa di rivestimento costituiscono l'arco palatofaringeo (si veda 23.3). Nel palato molle, il muscolo palatofaringeo si compone di due fascetti che si inseriscono sulla superficie superiore dell'aponeurosi palatina, posti sullo stesso piano ma separati fra

loro dall'inserzione del muscolo elevatore del velo palatino (si vedano Figg. 26.3 e 26.8). Il fascetto anteriore, più consistente, prende origine dal margine posteriore del palato duro e dall'aponeurosi palatina, dove alcune fibre sulla linea mediana si interdigitano con le controlaterali. Il fascetto posteriore è a contatto con la mucosa che riveste la faccia faringea del palato e si unisce sulla linea mediana al controlaterale. I due fascetti si congiungono sul margine posterolaterale del palato molle, dove sono raggiunti anche dalle fibre del muscolo salpingofaringeo. Il muscolo si dirige quindi lateralmente e inferiormente, dietro la tonsilla, e discende posteromedialmente a stretto contatto con il muscolo stilofaringeo, per inserirsi insieme a quest'ultimo sul margine posteriore della cartilagine tiroidea. Alcune fibre terminano sulla parete laterale della faringe inserendosi sulla tonaca fibrosa, mentre altre superano la linea mediana posteriormente decussandosi con quelle del muscolo controlaterale. Il muscolo palatofaringeo forma quindi uno strato muscolare longitudinale interno incompleto nella parete della faringe.

Muscolo di Passavant (sfintere palatofaringeo) L'esistenza del muscolo di Passavant resta controversa (Cho et al. 2013). È stato descritto come una componente dei muscoli costrittore superiore e palatofaringeo (si veda Fig. 26.3B), mentre un punto di vista alternativo lo indica come un muscolo palatino distinto che origina dalle porzioni anteriore e laterale della faccia superiore dell'aponeurosi palatina. Esso si trova lateralmente al muscolo elevatore del velo palatino, si unisce internamente al margine superiore del muscolo costrittore superiore e circonda la faringe come se fosse uno sfintere. Qualunque sia la sua origine, quando si contrae determina una cresta (cresta di Passavant) nel punto in cui il palato molle viene sollevato. Il passaggio da epitelio "respiratorio", ciliato e cilindrico, a epitelio pavimentoso stratificato avviene sulla faccia superiore del palato molle lungo la linea di inserzione dello sfintere palatofaringeo sul palato. Il muscolo è ipertrofico nei casi di palatoschisi completa.

Vascolarizzazione Il muscolo palatofaringeo è vascolarizzato dal ramo palatino ascendente dell'arteria faciale, dal ramo palatino maggiore dell'arteria mascellare interna e dal ramo faringeo dell'arteria faringe ascendente.

Innervazione Il muscolo palatofaringeo è innervato tramite il plesso faringeo.

Azioni Agendo insieme durante la deglutizione, i muscoli palatofaringei sollevano e portano in avanti la faringe, riducendone la lunghezza. Inoltre avvicinano gli archi palatofaringei e li portano in avanti.

Muscolo dell'ugola

Il muscolo dell'ugola origina dalla spina nasale posteriore dell'osso palatino e dalla superficie superiore dell'aponeurosi palatina ed è rivestito dallo sdoppiamento in due lamine dell'aponeurosi stessa (si vedano Figg. 26.1 e 26.8). Decorre in direzione posteriore sopra la fascia del muscolo elevatore del velo palatino e si inserisce sulla mucosa dell'ugola. I margini mediali dei muscoli sono congiunti per la maggior parte della loro lunghezza.

Vascolarizzazione Il muscolo dell'ugola è vascolarizzato dal ramo palatino ascendente dell'arteria faciale e dal ramo palatino discendente dell'arteria mascellare interna.

Innervazione Il muscolo dell'ugola è innervato tramite il plesso faringeo.

Azioni Retraendo la massa dell'ugola e ispessendo il terzo mediale del palato molle, il muscolo dell'ugola coadiuva il muscolo elevatore del velo palatino nella chiusura dell'accesso alla rinofaringe. Il muscolo elevatore del velo palatino e il muscolo dell'ugola sono ortogonali tra loro, cosicché la loro contrazione determina una prominenza, che coadiuva nella chiusura dell'adito della rinofaringe.

Muscolo salpingofaringeo

Il muscolo salpingofaringeo origina dall'estremità inferiore della cartilagine della tuba uditiva vicino all'orifizio faringeo e si dirige inferiormente, coperto dalla piega salpingofaringea, per poi unirsi al muscolo palatofaringeo (si vedano Figg. 26.1, 26.3A e 26.8).

Vascolarizzazione Il muscolo salpingofaringeo è vascolarizzato dal ramo palatino ascendente dell'arteria faciale, dal ramo palatino maggiore dell'arteria mascellare interna e dal ramo faringeo dell'arteria faringe ascendente.

Innervazione Il muscolo salpingofaringeo è innervato tramite il plesso faringeo.

Azioni Il muscolo salpingofaringeo innalza la faringe e coadiuva il muscolo tensore del velo palatino nell'aprire la tuba uditiva durante la deglutizione, tirando l'estremità cartilaginea.

Muscolo stilofaringeo

Il muscolo stilofaringeo è un fascetto muscolare lungo e sottile, cilindrico superiormente e appiattito inferiormente. Origina dalla superficie mediale della base del processo stiloideo, quindi discende lungo la parete laterale della faringe e passa tra i muscoli costrittori superiore e medio per espandersi sotto la mucosa (si vedano Figg. 26.3, 26.7, 26.9 e 23.6). Alcune fibre si uniscono con i muscoli costrittori e con la piega glossoepiglottica laterale, mentre altre si uniscono a fibre del muscolo palatofaringeo e si inseriscono sul margine posteriore della cartilagine tiroidea. Il nervo glossofaringeo piega intorno al margine posteriore e alla superficie laterale del muscolo stilofaringeo, e passa tra i muscoli costrittori medio e superiore per raggiungere la lingua.

Vascolarizzazione Il muscolo stilofaringeo è vascolarizzato dal ramo faringeo dell'arteria faringe ascendente.

Innervazione Il muscolo stilofaringeo è innervato dal nervo glossofaringeo.

Azioni Il muscolo stilofaringeo eleva faringe e laringe.

Muscolo costrittore superiore

Il muscolo costrittore superiore è una lamina muscolare di forma quadrangolare, più sottile degli altri due muscoli costrittori. Si inserisce anteriormente sull'uncino pterigoideo (e talvolta sulla porzione adiacente del margine posteriore della lamina mediale del processo pterigoideo), sul margine posteriore del rafe pterigomandibolare, sull'estremità posteriore della linea miloioidea della mandibola e, con qualche fibra, sulla faccia laterale della lingua (si vedano Figg. 26.1, 26.3, 26.5, 26.7, 26.9 e 23.6). Le fibre si dirigono posteriormente e si fissano nel rafe faringeo mediano, che a sua volta si inserisce superiormente al tubercolo faringeo della porzione basilare dell'osso occipitale.

Rapporti Il margine superiore del muscolo costrittore superiore delimita con la base cranica uno spazio falciforme, attraversato dal muscolo elevatore del velo palatino e dalla tuba uditiva, e completato dalla fascia faringobasilar. Il margine inferiore è separato dal muscolo costrittore medio, dal muscolo stilofaringeo e dal nervo glossofaringeo (si veda Fig. 26.7). Anteriormente, il rafe pterigomandibolare separa il muscolo costrittore superiore dal muscolo buccinatore, mentre posteriormente il muscolo costrittore superiore è in rapporto con i muscoli e con la fascia prevertebrale mediante l'interposizione dello spazio retrofaringeo. Lateralmente si trovano l'arteria faringe ascendente, il plesso venoso faringeo, i nervi glossofaringeo e linguale, i muscoli stiloglosso, costrittore medio, pterigoideo mediale e stilofaringeo e il legamento stiloideo, mentre medialmente vi sono il muscolo palatofaringeo, l'emicapsula tonsillare e la fascia faringobasilar.

Vascolarizzazione Il muscolo costrittore superiore è vascolarizzato principalmente dal ramo faringeo dell'arteria faringe ascendente e dal ramo tonsillare dell'arteria faciale.

Innervazione Il muscolo costrittore superiore è innervato tramite il plesso faringeo.

Azioni Il muscolo costrittore superiore restringe la porzione superiore della faringe.

Muscolo costrittore medio

Il muscolo costrittore medio è una lamina muscolare a forma di ventaglio che si inserisce anteriormente sul piccolo corno dell'osso ioide,

porzione inferiore del legamento stilojoideo (porzione condrofaringea del muscolo) e margine superiore del grande corno dell'osso joide (porzione cheratofaringea) (si vedano Figg. 26.3A, 26.8, 26.10 e 23.6). I fasci inferiori discendono sotto il muscolo costrittore inferiore per raggiungere l'estremità inferiore della faringe, quelli intermedi decorrono trasversalmente, mentre i fasci superiori, con direzione ascendente, si sovrappongono al muscolo costrittore superiore. Tutti i fasci si fissano posteriormente nel rafe faringeo mediano.

Rapporti Il nervo glossofaringeo e il muscolo stilofaringeo attraversano il piccolo passaggio compreso tra i muscoli costrittori medio e superiore, mentre il nervo laringeo interno e il ramo laringeo dell'arteria tiroidea superiore decorrono tra i muscoli costrittori medio e inferiore. Posteriormente si trovano la fascia prevertebrale e i muscoli lunghi del collo e della testa, medialmente, i muscoli costrittore superiore, stilofaringeo e palatofaringeo, lateralmente vi sono le arterie carotidi, il plesso nervoso faringeo e alcuni linfonodi. Vicino all'inserzione joidea, il muscolo costrittore medio è situato profondamente rispetto al muscolo joglossio, e tra i due muscoli decorre l'arteria linguale.

Vascolarizzazione Il muscolo costrittore medio è vascolarizzato principalmente dal ramo faringeo dell'arteria faringeo ascendente e dal ramo tonsillare dell'arteria faciale.

Innervazione Il muscolo costrittore medio è innervato tramite il plesso faringeo.

Azioni Il muscolo costrittore medio restringe la porzione media della faringe nel corso della deglutizione.

Muscolo costrittore inferiore

Il muscolo costrittore inferiore è il più spesso dei tre costrittori ed è generalmente descritto come composto da due fasci, il tirofaringeo e il cricofaringeo (si vedano Figg. 26.3A, 26.7, 26.9 e 23.6). Il fascio tirofaringeo origina dalla linea obliqua della lamina della cartilagine tiroidea, da una stretta striscia della superficie della lamina, subito posteriore alla linea, e da un piccolo fascetto fissato al corno inferiore della cartilagine tiroidea. Altre fibre provengono da un cordoncino tendineo che si avvolge intorno al muscolo cricotiroideo. Il fascio cricofaringeo origina dalla superficie laterale della cartilagine cricoidea tra l'inserzione del muscolo cricotiroideo e la faccetta articolare per il corno inferiore della cartilagine tiroidea. Secondo alcuni autori il muscolo cricofaringeo è composto da una porzione superiore superficiale, con direzione obliqua, e da una porzione inferiore più profonda con direzione trasversale. La porzione superiore, o obliqua, si inserisce sul rafe mediano, mentre la porzione inferiore, o fundiforme, forma un anello circolare, privo di rafe mediano. L'area delimitata dalla due porzioni è detta deiscenza o triangolo di Killian. Una seconda area di forma triangolare, il triangolo di Laimer, è delimitata in alto dal margine inferiore del muscolo cricofaringeo e lateralmente dalle fibre longitudinali dell'esofago che, inserite da ciascun lato sulla cartilagine cricoidea, si dirigono in basso e posteriormente; in questo triangolo la tonaca muscolare dell'esofago è costituita solo dallo strato circolare. Entrambi i triangoli sono considerati punti deboli della parete di faringe ed esofago, e sono quindi aree in cui si possono potenzialmente formare diverticoli. Sia il muscolo cricofaringeo sia il muscolo tirofaringeo si espandono in direzione posteromediale per unirsi al muscolo controlaterale. Il muscolo tirofaringeo si inserisce sul rafe mediano e le sue fibre superiori si portano in alto obliquamente per sovrapporsi al muscolo costrittore medio, mentre il muscolo cricofaringeo si intreccia con le fibre dello strato circolare dell'esofago a livello della porzione più ristretta della faringe.

Rapporti Il piano muscolare è rivestito dalla fascia buccofaringea. Posteriormente al muscolo si trovano la fascia e i muscoli prevertebrali, lateralmente sono localizzati la tiroide, l'arteria carotide comune e il muscolo sternojoideo, medialmente i muscoli costrittore medio, stilofaringeo e palatofaringeo e la fascia fibrosa, che è la prosecuzione della fascia faringobasilar. Il nervo laringeo interno e il ramo laringeo dell'arteria tiroidea superiore raggiungono la membrana tirojoidea passando tra i muscoli costrittori medio e inferiore. Il nervo laringeo esterno discende sulla superficie del muscolo, subito posteriormente all'inserzione sulla cartilagine tiroidea, e poi lo perfora a livello della

porzione inferiore. Il nervo laringeo ricorrente e il ramo laringeo dell'arteria tiroidea inferiore ascendono profondamente verso il suo margine inferiore per penetrare nella laringe.

Vascolarizzazione Il muscolo costrittore inferiore è vascolarizzato principalmente dal ramo faringeo dell'arteria faringeo ascendente e dai rami muscolari dell'arteria tiroidea inferiore.

Innervazione Entrambi i fasci del muscolo costrittore inferiore sono solitamente innervati tramite il plesso faringeo. Nell'uomo alcuni dati sperimentali, sebbene controversi, suggeriscono che il muscolo cricofaringeo possa essere innervato anche dal nervo laringeo ricorrente e dal ramo esterno del nervo laringeo superiore (Sakamoto 2013).

Azioni Il fascio tirofaringeo restringe la porzione inferiore della faringe. Il fascio cricofaringeo è la componente principale dello sfintere esofageo superiore, o zona ad alta pressione faringoesofagea, che risulta costituito anche dal fascio tirofaringeo e dall'estremità cervicale dell'esofago. (Il coinvolgimento delle fibre inferiori del fascio tirofaringeo e di quelle superiori della muscolatura esofagea nella chiusura dell'estremità superiore dell'esofago sembra dipendere dallo stato fisiologico, mentre il muscolo cricofaringeo partecipa sempre alla chiusura.) Lo sfintere esofageo superiore viene manometricamente definito come una regione a elevata pressione intraluminale della lunghezza di 2-4 cm, situata alla giunzione tra ipofaringe ed estremità cervicale dell'esofago.

Il muscolo cricofaringeo si compone per il 40% circa di tessuto connettivo endomisiale, prevalentemente elastico, privo di fusi neuromuscolari (Bonnington et al. 1988, Brownlow et al. 1989). Tale conformazione strutturale supporta le varie funzioni dello sfintere esofageo superiore, ovvero mantenere un tono basale costante ed essere tuttavia in grado di rilassarsi e contrarsi rapidamente durante la deglutizione, l'eruttazione e l'emesi. L'attività tonica del muscolo cricofaringeo, tra una deglutizione e l'altra, previene l'ingresso di aria durante l'inspirazione e l'aspirazione tracheobronchiale, e il reflusso faringeo del contenuto esofageo durante la peristalsi esofagea. Per ulteriori approfondimenti, si veda Lang e Shaker (2000).

Diverticoli ipofaringei

I diverticoli ipofaringei si sviluppano nella porzione inferiore della faringe attraverso le aree di debolezza nella parete della faringe stessa. La mucosa faringeo che riveste la superficie compresa tra i muscoli cricofaringeo e tirofaringeo (in questo contesto la porzione obliqua del muscolo cricofaringeo è considerata parte del fascio tirofaringeo; N.d.C.) è rinforzata solo parzialmente dalla muscolatura della faringe e viene chiamata deiscenza, o triangolo di Killian. Un ritardo nel rilassamento del muscolo cricofaringeo, che può verificarsi qualora il meccanismo della deglutizione divenga sordinato, provoca sulla mucosa una zona a elevata pressione, che può portare allo sviluppo di un diverticolo. Tale diverticolo sporge attraverso la sottile parete muscolare, adiacente alla sesta vertebra cervicale, e si espande solitamente leggermente a sinistra nello spazio parafaringeo. In questa erniazione può accumularsi il bolo alimentare in transito, in parte o completamente, provocando rigurgito di cibo precedentemente ingerito, polmonite ab ingestis, alitosi e perdita di peso. Il trattamento può avvenire tramite asportazione chirurgica o inversione del diverticolo, per prevenirne il riempimento, a cui associare resezione delle fibre circolari del muscolo cricofaringeo, per impedire l'aumento di pressione nella regione e, di conseguenza, la ricomparsa del diverticolo.

I diverticoli ipofaringei si presentano per la maggior parte tra le due porzioni del muscolo cricofaringeo, punto in cui le fibre superiori oblique e inferiori trasversali divergono, o sotto di esso, laddove le fibre longitudinali dell'esofago divergono nel triangolo di Laimer; alcuni si formano invece tra muscolo cricofaringeo e tirofaringeo. Di solito i diverticoli si presentano lungo la linea mediana ma possono svilupparsi lateralmente al di sotto del muscolo cricofaringeo.

PLESSO FARINGEO

L'innervazione della faringe, sia motoria sia sensitiva, deriva quasi interamente dal plesso faringeo, formato dai rami faringei dei nervi glossofaringeo e vago con un contributo proveniente dal ganglio simpatico

cervicale superiore. Il plesso si trova sulla superficie esterna della faringe, nel connettivo che riveste la muscolatura, in particolare sul muscolo costrittore medio. Fibre nervose provenienti dal plesso si portano cranialmente o caudalmente sulla superficie esterna dei muscoli costrittori superiore e inferiore, prima di distribuirsi nelle tonache muscolare e mucosa della faringe.

Il ramo faringeo del nervo vago, che innerva tutti i muscoli del palato molle (a eccezione del muscolo tensore del velo palatino, innervato dalla branca mandibolare del nervo trigemino attraverso il ramo per il muscolo pterigoideo mediale) e della faringe (a eccezione del muscolo stilofaringeo, innervato dal nervo glossofaringeo), emerge dalla porzione superiore del ganglio inferiore del nervo vago e si compone di assoni derivanti dai corpi cellulari dei neuroni del nucleo ambiguo. Il nervo decorre tra le arterie carotidi interna ed esterna, raggiunge il margine superiore del muscolo costrittore medio della faringe e successivamente si suddivide in numerosi sottili rami che contribuiscono a formare il plesso faringeo. Emette anche un sottile ramo, il ramo linguale del nervo vago, che si unisce al nervo ipoglosso quando quest'ultimo piega intorno all'arteria occipitale per dirigersi in avanti.

Stando ai dati attuali, la conduzione degli stimoli motori destinati al plesso faringeo non è assicurata dalla radice cranica del nervo accessorio, sia pure attraverso il nervo vago, poiché la natura delle connessioni plessiformi evidenziabili tra nervo accessorio e nervo vago all'interno della fossa cranica posteriore è troppo variabile ed effimera per supportare questa funzione.

ANATOMIA DELLA DEGLUTIZIONE

La deglutizione implica una serie di azioni che avvengono in pochi secondi. Tradizionalmente descritto come riflesso, il processo è in realtà uno schema motorio programmato. La deglutizione ha inizio quando sostanze alimentari o liquidi stimolano i recettori sensitivi dell'orofaringe. In 24 ore, l'individuo deglutisce in media tra 600 e 1.000 volte; di queste solo 150 circa sono coinvolte nell'alimentazione, mentre le rimanenti avvengono per rimuovere la saliva, prodotta di continuo, e diventano meno frequenti durante la notte (Sato e Nakashima 2006, 2007).

Cibo e bevande sono piaceri umani di grande importanza, e i problemi associati con la deglutizione possono incidere in misura determinante sulla qualità della vita. I disordini della deglutizione sono sintomi solitamente di altre malattie più complesse: l'incapacità di deglutire può avere effetti negativi sullo stato nutrizionale e quindi, indirettamente, esacerbare la malattia che sta alla base. Al di là del rischio di asfissia da corpo estraneo, i disordini della deglutizione possono essere causa diretta di malattia e di mortalità, come esito, ad esempio, di aspirazione di cibo, liquidi o contenuto gastrico eventualmente refluito, che provoca infezioni batteriche o danno tissutale.

Nell'adulto il processo è stato studiato chiedendo al soggetto di deglutire cibi liquidi o solidi. Per ragioni descrittive, la deglutizione è stata tradizionalmente suddivisa in quattro fasi: preparatoria orale, di transito/trasferimento orale, faringea ed esofagea (sebbene alcuni combinino in un'unica fase orale le due fasi di preparazione e transito, riconoscendo così soltanto tre fasi). Questa sequenza di eventi è atta a descrivere in modo appropriato la deglutizione dei liquidi, ma non rappresenta con accuratezza il modo in cui il cibo solido viene preparato per la deglutizione né i punti in cui il cibo, adeguatamente processato, passa, attraverso vari stadi, nell'orofaringe e nelle vallecole, fino all'inizio del processo di deglutizione. Dato che gli stadi orale e faringeo si sovrappongono nella deglutizione del cibo solido, ma meno quando il processo interessa saliva o altri liquidi, distinguere tra una fase preparatoria orale e una di transito orale è ragionevole nel descrivere la deglutizione di questi ultimi piuttosto che del cibo solido. (Per ulteriori approfondimenti, si vedano Hiimeae e Palmer 1999, 2003, Matsuo e Palmer 2008, Mioche et al. 2002, Palmer et al. 2007.)

FASE PREPARATORIA ORALE

Nella fase preparatoria orale, i liquidi vengono convogliati nella bocca e qui mantenuti, sul pavimento o contro il palato duro, dal movimento verso l'alto della lingua. Durante la deglutizione, i muscoli che dilatano la tuba uditiva vengono attivati durante una pausa respirato-

ria nella fase di espirazione. Nel corso di questa prima fase, il palato molle viene completamente abbassato dalla contrazione dei muscoli palatoglosso e palatofaringeo, e la porzione posteriore della lingua viene simultaneamente innalzata; palato molle e lingua, contrapposti, determinano una chiusura efficace che impedisce la fuoriuscita prematura del bolo nell'orofaringe prima che le vie aeree siano completamente protette. A volte una modesta perdita di fluidi, imputabile a una chiusura incompleta, si verifica comunque e tende ad aumentare con l'età.

FASE DI TRANSITO/TRASFERIMENTO ORALE

Nella fase di transito/trasferimento orale, il liquido presente nella cavità orale viene trasportato attraverso gli archi palatoglosso e palatofaringeo nell'orofaringe. Il muscolo genioglosso innalza sia la punta della lingua sia la porzione immediatamente posteriore a essa, cosicché entrambe vengono a trovarsi in contatto con la cresta alveolare. I muscoli orbicolare della bocca e buccinatore restano contratti, in modo da mantenere labbra e guance rigide, e il liquido è posizionato al centro della cavità orale. Il liquido è quindi accolto in un solco mediano poco profondo, che si forma sulla superficie dorsale della lingua, probabilmente dato della contrazione dei muscoli stiloglossi e genioglossi, coadiuvati dalle fibre longitudinali superiori e trasverse dei muscoli intrinseci. La mandibola viene innalzata e la bocca chiusa. Il pavimento della cavità orale e le porzioni anteriore e intermedia della lingua vengono elevati dalla contrazione dei muscoli sopraloidei (miloioideo, digastrico, geniioideo e stiloioideo): l'efficacia di questi muscoli è maggiore quando si contraggono su una mandibola serrata (perché avvenga la deglutizione la bocca non deve essere necessariamente chiusa, ma questa diviene assai più difficile qualora la bocca sia aperta). La contrazione del muscolo stiloioideo eleva la porzione posteriore della lingua, svuotando il solco longitudinale. Nel frattempo la lingua si appiattisce, probabilmente a causa della contrazione del muscolo joglosso e di alcuni muscoli intrinseci della lingua, in particolare delle loro fibre verticali. La lingua, elevata e appiattita, spinge il liquido contro il palato duro e i lati della lingua si serrano contro i processi alveolari dell'osso mascellare, coadiuvando nello spingere il liquido ancora più indietro. La contrazione dei muscoli stiloglosso e miloioideo completa l'elevazione della porzione posteriore della lingua. Contemporaneamente, la chiusura posteriore della cavità orale si rilascia e la porzione posteriore della lingua si sposta in avanti: l'effetto complessivo della lingua è simile a quello di una camma, che spinge o comprime il liquido verso i pilastri delle fauci, dando avvio allo stadio faringeo di deglutizione una volta depositato il liquido nell'orofaringe, dove la cavità faringea viene dapprima dilatata e successivamente chiusa.

FASI ORALI DURANTE LA DEGLUTIZIONE DEL CIBO SOLIDO

Il processo di deglutizione del cibo solido differisce leggermente da quello di deglutizione dei liquidi appena descritto. Il cibo viene mescolato con la saliva e ridotto in porzioni più piccole attraverso il processo di masticazione e, una volta trasformato fino a raggiungere una consistenza tale da essere inghiottito, viene trasferito nell'orofaringe e nelle vallecole, dove può essere trattenuto per alcuni secondi prima della deglutizione. Mentre la masticazione continua, il bolo aumenta progressivamente di volume fino all'inizio del processo di deglutizione, che coincide con l'avvio della fase faringea. In questo stadio della "fase orale di deglutizione del cibo solido", l'azione principale è la masticazione: la mandibola si muove grazie alla contrazione dei muscoli elevatori e depressori (Cap. 24), e il cibo viene frammentato dall'azione di triturazione dei denti e simultaneamente mescolato con la saliva. Le labbra vengono mantenute serrate dalla contrazione del muscolo orbicolare della bocca, mentre il muscolo buccinatore esegue una funzione analoga per le guance. In questo modo i solchi sono chiusi e il vestibolo resta vuoto, ed eventuali frammenti di cibo, penetrati in esso, vengono riportati nella cavità orale propriamente detta. Il muscolo buccinatore mantiene le guance rigide e distanziate dalle superfici occlusali dei denti, facendo sì che il cibo rimanga in posizione al di sotto delle superfici occlusali dei molari.

La perdita dell'innervazione del muscolo buccinatore, come esito, ad esempio, di una lesione del nervo faciale, comporta dolorose e ripetute lacerazioni delle guance stesse. In passato si riteneva che durante questa fase il palato molle fosse abbassato; oggi si pensa invece che la chiusura posteriore non sia serrata e che cavità orale e orofaringe rimangano in comunicazione, così da permettere l'aggiunta di materiale al bolo mentre la masticazione continua: la fuoriuscita del cibo avviene perché il palato molle non è a stretto contatto con la porzione posteriore della lingua, come si riteneva invece in precedenza (Hiimeae e Palmer 1999). La formazione del bolo alimentare sembra coinvolgere diversi cicli di trasporto del cibo dalla porzione anteriore a quella posteriore della lingua attraverso gli archi palatoglosso e palatofaringeo, finché il bolo si accumula sulla superficie orofaringea della lingua (carico retrolinguale), sulle vallecole e all'interno dell'orofaringe. Per tutta questa fase, i movimenti laterali e rotatori della lingua, che spingono il cibo verso i denti per essere tritato e sminuzzato, sono cruciali per la normale formazione del bolo, perché fanno sì che il cibo sia posizionato sotto le superfici occlusali dei denti. Se i movimenti della lingua non sono efficaci, la masticazione viene compromessa. I movimenti ciclici della lingua sono inoltre in sintonia con quelli della mandibola e dell'osso joide: quando la mandibola viene abbassata, anche la lingua si abbassa, portandosi anteriormente, mentre quando la mandibola viene sollevata la lingua si ritrae così da non trovarsi più sotto i denti anteriori, portati in occlusione dall'azione di sollevamento della mandibola. Tale coordinamento serve a evitare che la lingua sia ripetutamente morsa durante la masticazione.

La masticazione continua fino a che tutto il cibo non è spinto posteriormente, in un processo che può durare da meno di 1 secondo a 10 secondi. Pertanto, durante la deglutizione del cibo solido le fasi preparatoria orale, di trasporto orale e faringea si sovrappongono: via via che sono preparati nella cavità orale, i frammenti di cibo sono spostati nella parte posteriore della lingua o più indietro, nell'orofaringe, in modo analogo a quello usato per il trasporto dei liquidi (si veda sopra); la fine di questa fase di deglutizione è segnata dall'azione propulsiva della lingua, che spinge il bolo alimentare nella parte posteriore della cavità orale e, quindi, nell'orofaringe, dove ha inizio la deglutizione. In passato si riteneva che fosse necessario il contatto con la parete posteriore dell'orofaringe o con la mucosa che ricopre gli archi palatoglosso e palatofaringeo per dare inizio alla deglutizione, mentre ora è accettato che la posizione del bolo al momento dell'avvio di tale processo è altamente variabile.

FASE FARINGEA

Il passaggio del bolo alimentare nell'orofaringe innesca la fase faringea della deglutizione. Questa fase, che è involontaria e rappresenta lo stadio più critico della deglutizione, implica che la faringe si trasformi da via aerea (tra le coane e l'adito laringeo) a canale alimentare (dalle fauci all'estremità superiore dell'esofago). Durante la deglutizione, le vie aeree sono protette dall'aspirazione dall'innalzamento di osso joide e laringe e da un aggiustamento del ritmo respiratorio, tale per cui il flusso aereo si interrompe brevemente mentre il bolo attraversa l'ipofaringe: il tempo totale che intercorre tra avvio della fase faringea e riapertura delle vie aeree è di 1 solo secondo. Gli aspetti del processo da esaminare sono pertanto due: il trasporto del cibo lungo la faringe e attraverso lo sfintere esofageo superiore, e l'assoluta necessità di proteggere le vie aeree per tutto questo tempo.

La rinofaringe è isolata dall'orofaringe mediante la contrazione del muscolo costrittore superiore e la contrazione di un fascio di fibre del muscolo palatofaringeo che portano alla formazione di una struttura, simile a una cresta (cresta di Passavant; Cho et al. 2013), contro la quale viene sollevato il palato molle. Da un punto di vista evolutivo, questa cresta rappresenta il vestigio di uno sfintere che circondava una laringe situata in posizione più alta: questa posizione in alto della laringe è la norma negli altri mammiferi e nel neonato (si veda oltre), ma non nell'adulto. È interessante notare come la cresta faringea diventi ipertrofica nel bambino con palatoschisi, probabilmente nel tentativo di determinare una chiusura delle vie aeree nasali. Una chiusura velofaringea inefficace può esitare in rigurgito nasale del cibo.

Le vie aeree vengono isolate, a livello dell'adito laringeo, dalla chiusura della glottide e dalla retroflessione dell'epiglottide sull'adito stesso, come conseguenza della pressione passiva provocata dalla base della

lingua e della contrazione attiva dei muscoli ariepiglottici (Cap. 27). Il punto di vista convenzionale secondo cui, durante la deglutizione, la chiusura della laringe avviene in direzione inferosuperiore, ovvero le pieghe vocali sono addotte per prime, mentre l'epiglottide copre le cartilagini aritenoidi e la glottide per ultime, è stato messo in discussione da studi che impiegavano contemporaneamente elettromiografia e valutazione endoscopica a fibre ottiche, stando ai quali la piega ariepiglottica viene chiusa prima dell'adduzione della piega vocale. La sequenza di eventi che conducono alla chiusura della glottide può variare in base al tipo di deglutizione e alla consistenza del bolo (Steele e Miller 2010). Per prevenire l'aspirazione di materiale, indipendentemente dalla consistenza, osso joide e laringe sono sollevati e portati anteriormente, in perfetta sincronia, dall'azione dei muscoli soprajoidi e longitudinali della faringe (Kendall et al. 2001). In tal modo, l'adito laringeo è portato in avanti sotto la porzione posteriore, prominente, della lingua, ovvero lontano dal percorso del bolo. Questa azione aiuta a espandere lo spazio ipofaringeo e a rilassare lo sfintere esofageo superiore, che viene anche innalzato di alcuni centimetri. Il bolo passa sopra la superficie anteriore ribaltata dell'epiglottide ed è sospinto attraverso la laringofaringe verso lo sfintere esofageo superiore.

Durante la deglutizione, la respirazione viene sospesa brevemente, la laringe si chiude, il palato molle si solleva e la ventilazione è inibita dall'azione nervosa. Di norma, il processo ha inizio durante l'aspirazione, che successivamente viene inibita durante la deglutizione (tipicamente per un periodo di 0,5-1,5 secondi): la ripresa dell'aspirazione fornisce protezione contro il rischio che residui di cibo solido, eventualmente rimasti nella faringe, non rimossi, siano inalati nelle vie aeree. Il bolo è spinto dalla contrazione sequenziale dei muscoli costrittori della faringe superiormente dietro il bolo stesso; contemporaneamente, la faringe viene accorciata e sollevata dalla contrazione dei muscoli palatoglosso e palatofaringeo contro il palato molle, sollevato e serrato. La contrazione sequenziale dei tre muscoli costrittori è spesso considerata come la forza motrice che spinge il bolo verso l'esofago. Tuttavia, è stato dimostrato che l'estremità del bolo si muove più velocemente dell'onda di contrazione della faringe e ciò suggerisce che, quantomeno in alcune situazioni, l'energia cinetica impartita al bolo alimentare nel momento in cui viene spinto dalla cavità orale verso l'orofaringe possa essere sufficiente a trasportarlo attraverso la faringe. Tale energia è generata dai gradienti pressori creati all'interno della faringe, dalla forza motrice della lingua, dalla pompa di suzione ipofaringea e dall'azione di "rimozione" dei residui alimentari da parte dei muscoli costrittori della faringe (Nishino et al. 1985).

La forza motrice della lingua, o forza di pressione di spinta linguale, è una pressione positiva che comprime il bolo verso la laringofaringe, è generata dal movimento verso l'alto della lingua che spinge il bolo verso la parete faringea contratta e richiede una chiusura serrata della rinofaringe (determinata dall'innalzamento del palato molle). Secondo alcuni il responsabile principale del movimento del bolo lungo la faringe è la forza motrice della lingua. La pompa di suzione ipofaringea è provocata dall'innalzamento e dal movimento in avanti dell'osso joide e della laringe, che creano una pressione negativa nella laringofaringe, richiamando il bolo verso l'esofago, coadiuvata da un'ulteriore pressione negativa interna all'esofago. I muscoli costrittori della faringe generano poi un'onda di pressione positiva dietro il bolo alimentare. La loro contrazione sequenziale facilita anche l'eliminazione, o "rimozione", dei residui alimentari dalle pareti della faringe e dai recessi piriformi: nel caso in cui restino dei residui alimentari nelle vallecole, significa che la forza generata dalla lingua nella fase finale della fase orale è inadeguata. Al termine di questa fase, il bolo alimentare è spinto verso lo sfintere esofageo superiore. A riposo, questo sfintere è chiuso per effetto della contrazione attiva del muscolo cricofaringeo, che si rilassa prima dell'arrivo del bolo; lo sfintere viene quindi aperto dall'azione combinata dei muscoli soprajoidi nello spostamento anteriore e superiore della laringe, e dalla pressione passiva esercitata dal bolo in arrivo. L'azione dello sfintere esofageo superiore si differenzia pertanto da quella degli altri sfinteri, la cui apertura, generalmente passiva, è la conseguenza di pressioni generate dal movimento verso di essi di fluidi o solidi.

Riflesso faringeo

Tradizionalmente si ritiene che lo stimolo di avvio della deglutizione sia il contatto con la parete posteriore della faringe, che a sua volta dà

origine al riflesso faringeo. Tuttavia, diverse regioni dell'orofaringe (alcune più sensibili di altre, come ad esempio l'area situata sopra gli archi palatoglossi) sono in grado di scatenare la deglutizione, se adeguatamente stimolate da cibo o liquidi. Inoltre, sembra vi sia una scarsa correlazione tra riflesso faringeo funzionante e capacità di deglutire normalmente. Gli individui che presentano un riflesso faringeo ridotto o assente sono in grado di deglutire senza alcun rischio, mentre quelli con un riflesso faringeo energico ed evidente non sempre sono capaci di deglutire in sicurezza.

FASE ESOFAGEA

Il quarto stadio, o stadio esofageo, ha inizio dopo il rilassamento dello sfintere esofageo superiore, che ha permesso al bolo alimentare di entrare nell'esofago. Si tratta di un movimento peristaltico vero e proprio, poiché sono il rilassamento muscolare davanti al bolo e il successivo restringimento dietro di esso a determinare lo spostamento verso lo stomaco del bolo stesso. A questo punto le onde peristaltiche della muscolatura esofagea sospingono il bolo fino allo sfintere esofageo inferiore, che si apre temporaneamente per permettere il passaggio nello stomaco.

La fase esofagea della deglutizione è molto più variabile delle altre fasi e dura da 8 a 20 secondi.

CENTRO GENERATORE DELLO SCHEMA PER LA DEGLUTIZIONE

Lo schema e la sincronizzazione della contrazione della muscolatura striata durante la deglutizione sono generati a livello del tronco cerebrale da una rete di circuiti neuronali che, nell'insieme, formano il centro generatore dello schema per la deglutizione. Studi sperimentali condotti su animali, sia di natura neurofisiologica sia con l'utilizzo di traccianti, hanno dimostrato che tale centro generatore comprende diversi nuclei motori del tronco encefalico e due gruppi di interneuroni localizzati nelle porzioni dorsale e ventrale del bulbo: il gruppo dorsale e quello ventrale. Il gruppo dorsale è situato nel nucleo del tratto solitario e, probabilmente, nella formazione reticolare a esso adiacente, e contiene neuroni che generano lo schema per la deglutizione; tali neuroni probabilmente sono attivati da informazioni convergenti, da input sia corticali sia periferici. Il feedback proveniente dai rami del nervo laringeo superiore, che innervano le vallecole, l'epiglottide e la porzione sopraglottica della laringe, e che contraggono sinapsi nel nucleo del tratto solitario, facilita la chiusura della laringe durante la deglutizione (Jafari et al. 2003). Il gruppo ventrale si trova nel bulbo, sopra il nucleo ambiguo, e contiene neuroni che agiscono da "interruttori", distribuendo l'impulso della deglutizione ai gruppi di motoneuroni presenti nei nuclei dei nervi trigemino, faciale e ipoglosso e nel nucleo ambiguo.

Lo schema di contrazione della muscolatura liscia, nella porzione inferiore dell'esofago, è generato localmente a livello dei plessi intramurali autonomi del nervo vago.

Influenza corticale sulla deglutizione

Per lo studio della deglutizione volontaria nell'uomo sono state impiegate numerose tecniche, fra cui la stimolazione magnetica transcranica, i potenziali corticali evocati, la tomografia a emissione di positroni e la risonanza magnetica funzionale (RMf) (Harris et al. 2005, Thexton 1998, Thexton e Crompton 1998). Fino a oggi questi studi hanno dimostrato che nella deglutizione sono coinvolte molte regioni corticali e subcorticali (corteccie motoria e sensitiva primarie, opercolo, area supplementare motoria e corteccia cingolata, insula, aree corticali parietali, regioni basali e cervelletto), sebbene non siano ancora stati stabiliti con precisione i contributi funzionali di ciascuna area, né si conosca il meccanismo con cui essi influenzano il centro generatore dello schema per la deglutizione. L'attivazione corticale più consistente avviene nella corteccia motoria primaria e in quella sensitiva. Forse non sorprenderà che in RMf la maggiore area di attivazione della corteccia motoria primaria si trovi sopra alla porzione della circonvoluzione precentrale dove sono rappresentate faccia, lingua e faringe; vi sono prove di asimmetria funzionale tra le corteccie sensitive e motorie

orali di sinistra e di destra (Martin et al. 2004). L'attività del centro generatore dello schema per la deglutizione è coordinata anche con altri riflessi midollari: ad esempio, è difficile evocare la deglutizione mentre sono stimolati i centri corticali per la masticazione. (Per ulteriori approfondimenti in merito al controllo motorio della deglutizione orofaringea, si veda Humbert e German 2013; sul ruolo del feedback di tipo sensitivo proveniente dall'orofaringe nella deglutizione, si veda Michou e Hamdy 2009.)

DEGLUTIZIONE NEL NEONATO

Mentre nell'adulto l'apice dell'epiglottide è situato notevolmente più in basso rispetto al margine inferiore del palato molle, nel neonato la laringe è posta in posizione elevata nel collo e l'epiglottide può estendersi al di sopra del palato molle, in modo tale che la via aerea della laringe venga a trovarsi in diretta continuità con le coane (Figg. 26.10 e 26.11): si delimita quindi uno spazio virtuale compreso tra palato molle superiormente, epiglottide posteriormente e lingua anteroinferiormente. Negli altri mammiferi, con una configurazione anatomica dell'orofaringe simile a quella del neonato, si susseguono circa 14 cicli di movimenti della lingua, o di fasi orali, che determinano l'accumulo di cibo in questo spazio, a cui fa seguito lo svuotamento, che si realizza in un singolo evento, seguito poi dal movimento del bolo lungo l'esofago. Il rapporto tra cicli di accumulo e deglutizioni nel neonato è di circa 1,5:1, inferiore a quello di altri mammiferi ma sempre con un temporaneo accumulo. In caso di cibo liquido, il materiale accumulato è spinto lateralmente all'epiglottide, attraverso i recessi piriformi, piuttosto che sopra l'epiglottide retroflessa; questa indicazione non è dimostrata nel neonato. (Per ulteriori approfondimenti, si veda Delaney e Arvedson 2008.)

La deglutizione può comportare rischi a tutte le età. Nel neonato, in cui la coordinazione di poppata, deglutizione e respiro non è pienamente sviluppata, il rischio potenziale di ostruzione delle vie aeree e/o di aspirazione di latte ingerito, o di altro materiale, durante la deglutizione è ridotto, poiché la posizione superiore della laringe impedisce al bolo di penetrarvi prima e dopo un atto di deglutizione. (I neonati nati a termine presentano un aumento del rapporto tra suzioni e deglutizioni durante le prime 4 settimane: l'efficienza dell'alimentazione, misurata in termini di volume di nutrimento per ciascuna suzione e deglutizione, raddoppia durante il periodo neonatale [Qureshi et al. 2002].)

Le variazioni che conducono alla configurazione anatomica nell'adulto e la coordinazione delle fasi della deglutizione iniziano pochi mesi dopo la nascita (Kelly et al. 2007). La crescita differenziale in lunghezza della faringe umana porta la laringe a occupare una posizione bassa, tipica dell'adulto, e l'epiglottide a perdere il contatto con il



Fig. 26.10 Sezione sagittale della testa di un neonato. Si noti la posizione relativamente elevata della laringe, con l'adito a livello del palato molle (A). Altra abbreviazione: B, epiglottide. (Da Berkovitz BKB, Holland GR, Moxham BJ 2002 Oral Anatomy, Embryology and Histology, 3a edn. Edinburgh: Edinburgh: Mosby.)

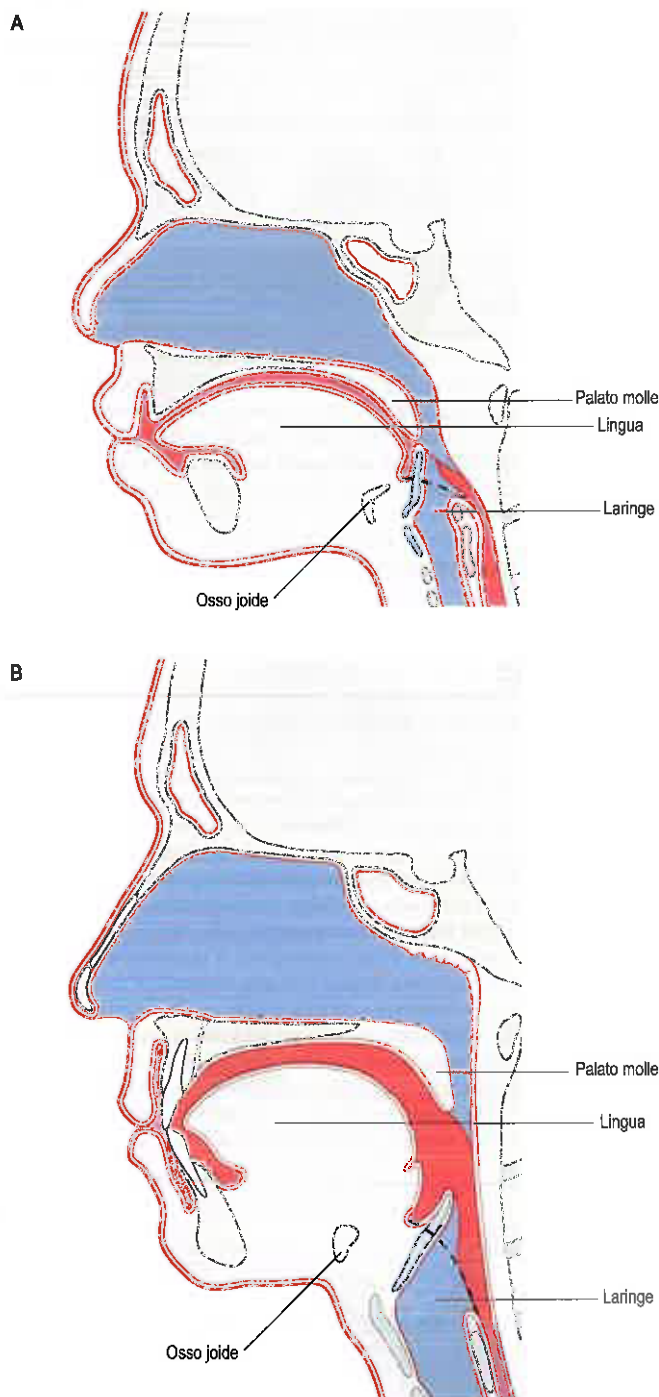


Fig. 26.11 Sezione sagittale della testa e del collo di un neonato (A) e di un adulto (B). Il canale alimentare e la via aerea sono evidenziati rispettivamente in rosso e in blu. **A.** Nel neonato la cavità orale è piccola e lingua e palato sono più piani. **B.** Nell'adulto la laringe è in posizione più bassa nel collo, e il canale alimentare e la via aerea si intersecano nella faringe. (Da Matsuo K, Palmer JB 2008 *Anatomy and physiology of feeding and swallowing – normal and abnormal*. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 19:691–707, con autorizzazione.)

palato molle: la laringe raggiunge la sua posizione finale intorno alla pubertà. L'anatomia dell'adulto non permette alcun accumulo significativo di cibo subito davanti all'epiglottide, il che significa che il trasporto di cibo attraverso le fauci deve mantenere un rapporto di 1:1 con il transito faringeo ed esofageo. Inoltre, la posizione inferiore della laringe potrebbe compromettere le vie aeree precedentemente protette: durante la deglutizione, l'osso joide e la laringe sono quindi innalzati e trascinati in avanti per ridurre al minimo il rischio di aspirazione durante la deglutizione stessa.

Bibliografia

- Flint PW, Haughey BH, Lund VJ et al 2010 *Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery*, vols 2 and 3, 5th ed. Philadelphia: Elsevier, Mosby.
Two volumes that contain comprehensive descriptions of the anatomy, physiology and pathology of the pharynx and palate.
- Graney DO, Retruzzelli GJ, Myers EW 1998 *Anatomy*. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA et al (eds) *Otolaryngology: Head and Neck Surgery*, vol 2, 3rd ed. St Louis: Elsevier, Mosby; pp. 1327–48.
A concise account of the anatomy of the pharynx, highlighting features of clinical relevance.
- Hollinshead WH 1982 *Anatomy for Surgeons*, vol I: The Head and Neck, 3rd ed. Philadelphia: Harper & Row.
An older textbook that provides a valuable account of the anatomy of the pharynx and of tissue spaces in the neck. It is also a thorough guide to the earlier literature.
- Matsuo K, Palmer JB 2008 *Anatomy and physiology of feeding and swallowing – normal and abnormal*. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 19:691–707.
A review of swallowing focussing on the process model of feeding.
- O'Reilly RC, Sando I 2010 *Anatomy and physiology of the Eustachian tube*. In: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ et al (eds) *Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery*, 5th ed. St Louis: Elsevier, Mosby; Ch. 131, pp. 1866–75.
A review of the clinical anatomy and physiology of the pharyngotympanic tube.

La laringe si estende dalla lingua alla trachea e non rappresenta solo un tratto delle vie aeree dotato di sfintere, ma è anche l'organo della fonazione. Sporge ventralmente tra i grandi vasi del collo ed è ricoperta anteriormente da cute, fasce e muscoli sottoioidei che abbassano l'osso ioide e la laringe. Superiormente si apre nella laringofaringe, di cui forma la parete anteriore; inferiormente si continua nella trachea (si veda Fig. 26.2). Si solleva durante la deglutizione. A riposo, nel maschio adulto, la laringe si trova tra la terza e la sesta vertebra cervicale, mentre, nel bambino e nella femmina adulta, è in una posizione leggermente più elevata. Nei bambini tra i 6 e i 12 mesi, l'apice dell'epiglottide (la porzione superiore della laringe) giunge un poco sopra la linea di giunzione tra dente e corpo dell'epistrotrofo (Mijallili et al. 2012). Fino alla pubertà, la laringe ha dimensioni simili nel maschio e nella femmina. Dopo la pubertà, la laringe maschile si accresce considerevolmente rispetto a quella femminile; tutte le cartilagini aumentano, sia di dimensioni sia di peso, la cartilagine tiroidea si prolunga nella linea mediana anteriore del collo e il suo diametro sagittale quasi raddoppia. La cartilagine tiroidea diventa prominente sulla linea mediana anteriore del collo e continua ad aumentare di dimensioni fino ai 40 anni, dopo i quali non si verifica più alcuna crescita. Per ulteriori approfondimenti, tra cui un'introduzione alla letteratura storica più importante, si vedano Berkovitz et al. (2000), Blitzer et al. (2009), Dickson e Maue-Dickson (1982), Kaplan (1971), Hollinshead (1982) e Tucker (1993).

SCHELETRO DELLA LARINGE

L'impalcatura scheletrica della laringe è formata da una serie di cartilagini unite da legamenti e membrane fibrose, azionate da un certo numero di muscoli (Figg. 27.1-27.3). L'osso ioide è strettamente connesso alla laringe, ma solitamente viene considerato una struttura distinta con ruoli funzionali diversi, ed è descritto a pagina 422. Le cartilagini

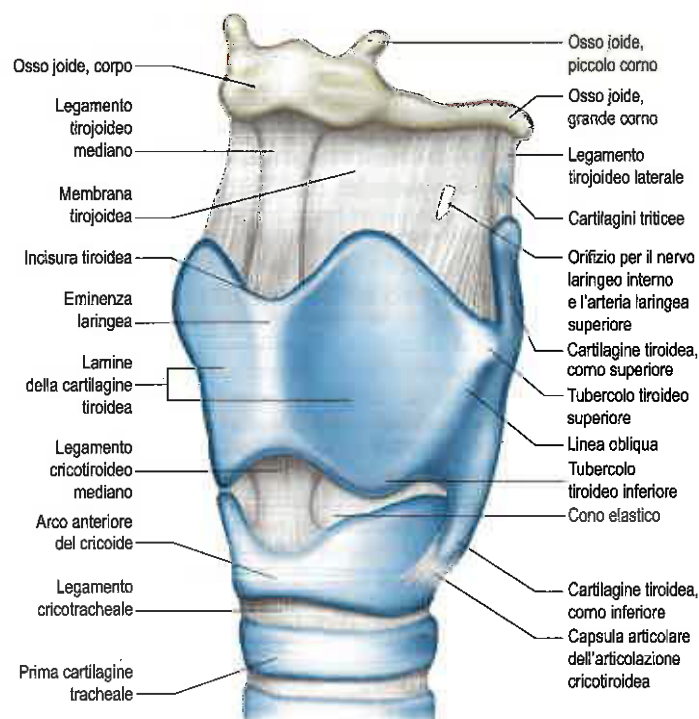


Fig. 27.1 Veduta anterolaterale delle cartilagini e dei legamenti della laringe.

laringee sono rappresentate dalle cartilagini impari e mediane tiroidea, cricoidea ed epiglottide, e dalle cartilagini pari aritenoidi, cuneiformi, corniculate e triticee.

Le cartilagini tiroidea, cricoidea e la maggior parte delle aritenoidi sono costituite da cartilagine ialina che, con l'avanzare dell'età, può andare incontro a calcificazione non uniforme. Nella cartilagine tiroidea appaiono calcificazioni a partire dai 25 anni e, successivamente, anche nelle cartilagini cricoidea e aritenoidi. Dai 65 anni di età queste cartilagini appaiono in immagini radiografiche con molte aree opache. Le cartilagini corniculate, cuneiformi, triticee, epiglottide e apice delle cartilagini aritenoidi sono composte da fibrocartilagine elastica, con scarsa tendenza a calcificare (Munir Turk 1993).

L'anatomia di superficie delle cartilagini laringee è descritta a pagina 390.

EPIGLOTTIDE

L'epiglottide è una sottile lamina di cartilagine elastica, a forma di foglia, che si proietta obliquamente verso l'alto. È situata dietro la lingua e il corpo dell'osso ioide, e davanti all'adito laringeo (si vedano Figg. 27.2, 27.3 e 27.5). Il margine libero, ampio e arrotondato, e talvolta indentato sulla linea mediana, si dirige superiormente. La porzione fissa, piccolo o peduncolo, è lunga e stretta ed è connessa da un legamento elastico, il legamento tiroepiglottico, alla faccia posteriore della prominenza laringea della cartilagine tiroidea, immediatamente sotto l'incisura tiroidea. I margini laterali sono connessi alle cartilagini aritenoidi dalle pieghe ariepiglottiche (che contengono il muscolo ariepiglottico). La superficie anterosuperiore libera, o faccia linguale, è rivestita da mucosa (l'epitelio è pavimentoso stratificato non cheratinizzato) che si continua sulla faccia faringea della lingua e sulle pareti laterali della faringe formando le pieghe glossoepiglottiche mediana e laterali. Questa disposizione produce una depressione, chiamata vallecchia, che si trova su ciascun lato delle pieghe mediana e laterale. La porzione inferiore della faccia anteriore, situata posteriormente all'osso ioide e alla mem-

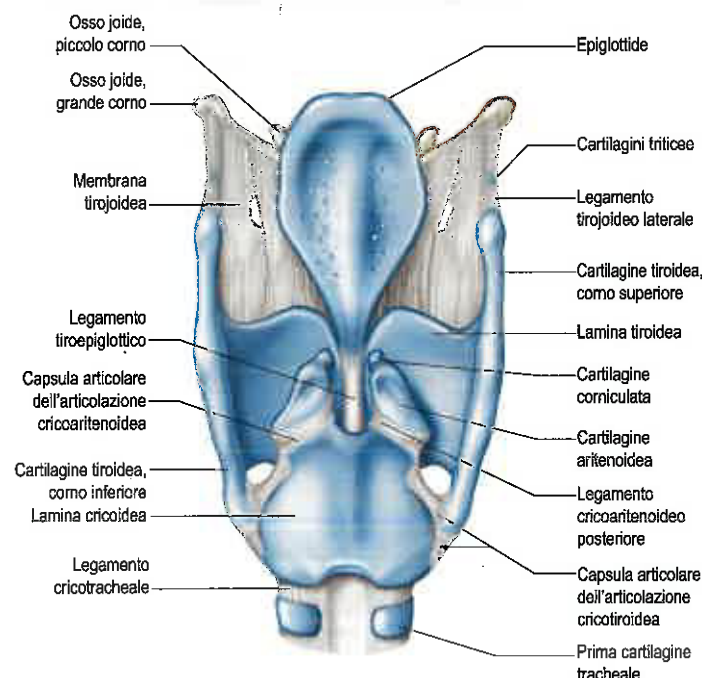


Fig. 27.2 Veduta posteriore delle cartilagini e dei legamenti della laringe.

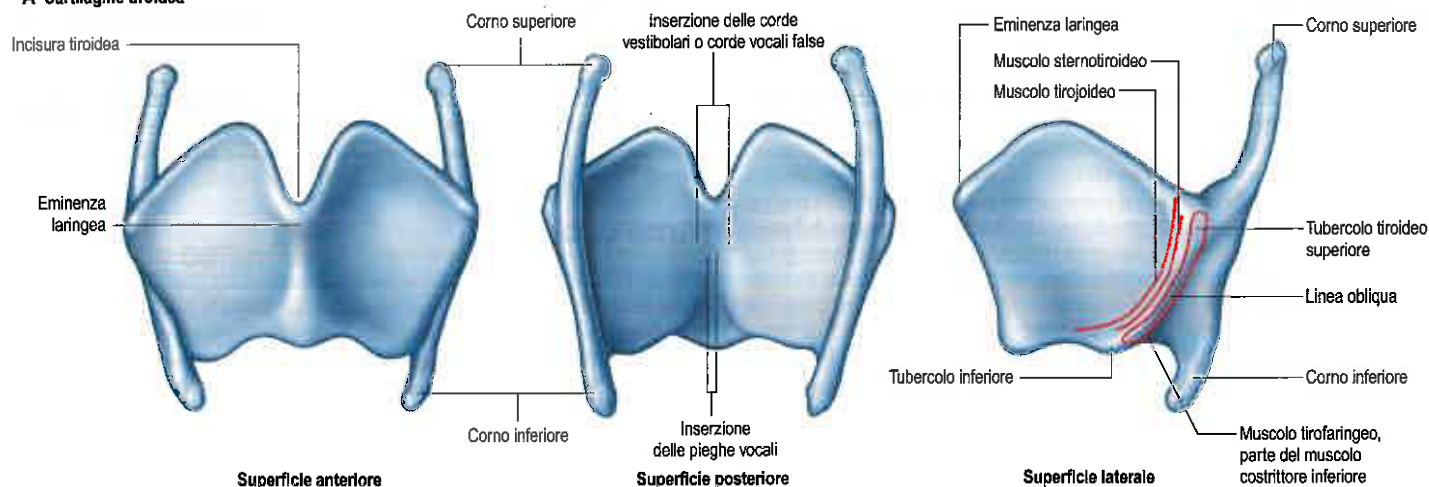
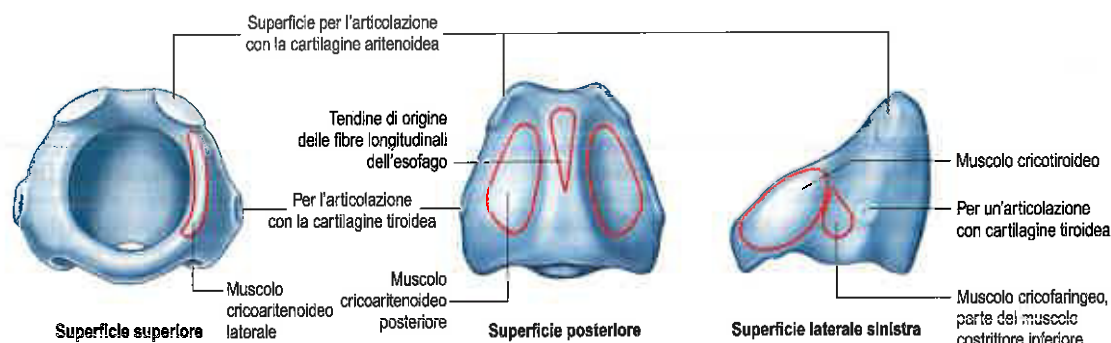
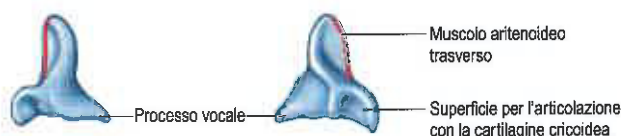
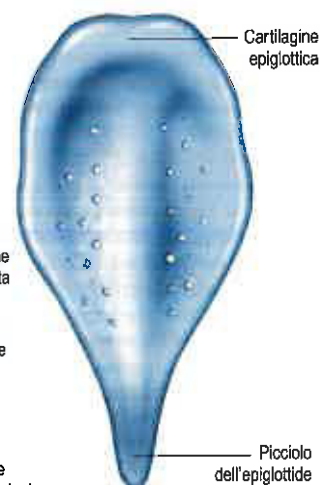
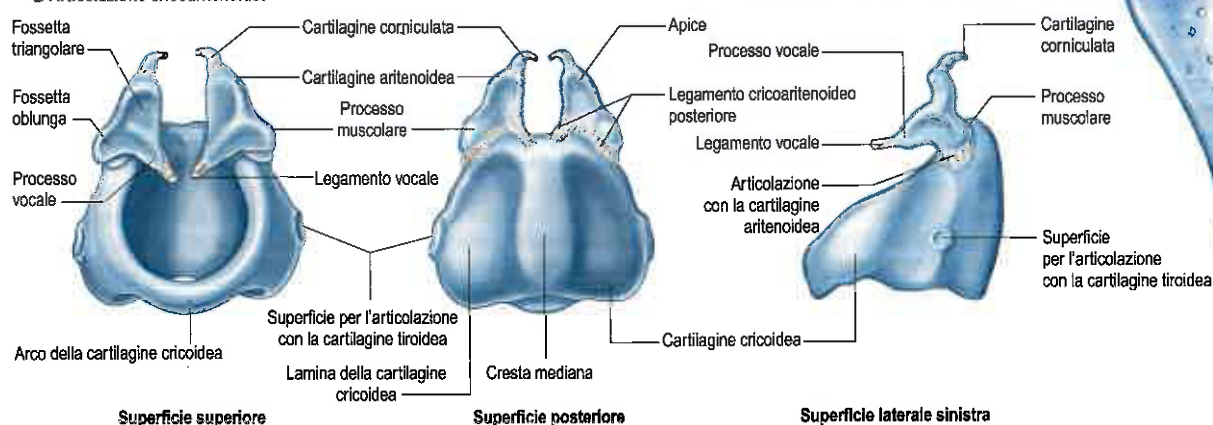
A Cartilagine tiroidea**B Cartilagine cricoide****C Cartilagine aritenoidica: superficie mediale****D Epiglottide: superficie posteriore****E Articolazione cricoaritenoidica**

Fig. 27.3 Cartilagini della laringe: tiroidea (A), cricoide (B), aritenoidica (C), epiglottide (D), articolazione cricoaritenoidica (E). L'inserzione delle pieghe vestibolari (corde vocali false; in alto) e delle pieghe vocali (legamenti vocali; in basso) sono mostrate in (A), veduta posteriore. Si noti la superficie dell'epiglottide punteggiata da piccoli fori (D).

brana tiroidea, è connessa al margine superiore dell'osso ioide da un legamento elastico, detto joepiglottico; è separata dalla membrana tiroidea da tessuto adiposo, che riempie lo spazio pre-epiglottico importante dal punto di vista clinico. La superficie posteriore, o faccia laringea, è liscia, concava trasversalmente e concavo-convessa dall'alto verso il basso, ed è rivestita da mucosa respiratoria; la porzione che

sorge inferiormente è detta tubercolo. Questa faccia forma la parete anteriore, obliqua, del vestibolo laringeo. La cartilagine è punteggiata posteriormente da tanti piccoli fori dati dalle impronte di piccole ghiandole mucose (Fig. 27.3D) ed è perforata da rami del nervo laringeo interno e da tessuto fibroso, queste perforazioni mettono in comunicazione la superficie posteriore dell'epiglottide con lo spazio pre-epiglottico.

Funzioni dell'epiglottide

Durante la deglutizione, l'osso ioide si sposta verso l'alto e in avanti e l'epiglottide si piega posteriormente, come conseguenza della pressione passiva provocata dalla base della lingua e della contrazione attiva dei muscoli aritepiglottici. Normalmente, l'epiglottide allontana cibo e liquidi dall'adito laringeo dirigendoli nei canali alimentari laterali, mentre non è essenziale per respirazione o fonazione.

Resta oggetto di dibattito se il movimento verso il basso dell'epiglottide sia un processo passivo, prodotto da una combinazione del peso del cibo o di un liquido sulla sua superficie linguale e delle forze generate altrove nell'osso ioide e nella laringe, o un processo attivo, indotto dalla contrazione muscolare. Nessuno dei due schemi è in grado di spiegarlo in modo soddisfacente. È probabile che si verifichi una combinazione di entrambi i processi, in cui le forze passive generate da lingua, osso ioide e laringe vengono trasmesse all'epiglottide dai legamenti joepiglottici, mentre la base dell'epiglottide viene mossa attivamente dai muscoli tiroaritenoidi e da quelli dell'adito laringeo (Logemann et al. 1992, Vandaele et al. 1994). Ardran e Kemp (1967) sostengono che nonostante sia possibile una deglutizione sicura senza epiglottide, occorrerebbe fare più attenzione mentre si mangia.

CARTILAGINE TIROIDEA

La cartilagine tiroidea è la più grande delle cartilagini della laringe (si vedano Figg. 27.1-27.3). È costituita da due lamine quadrangolari i cui margini anteriori si fondono lungo i due terzi inferiori, formando un angolo mediano che determina la prominente laringea sottocutanea, il cosiddetto "pomo d'Adamo". L'estremità superiore di questa prominente è quella maggiormente accentuata nell'uomo, e poco visibile nella donna. In alto, le lamine sono separate da un'incisura a forma di V, detta incisura tiroidea superiore. Posteriormente, le lamine divergono e i margini posteriori si prolungano in sottili processi, i corni superiori e inferiori. Sulla superficie esterna di ciascuna lamina è presente una cresta poco rilevata, la linea obliqua, che curva verso il basso e in avanti, decorrendo dal tubercolo tiroideo superiore, situato un poco davanti alla radice del corno superiore, fino al tubercolo tiroideo inferiore, sul margine inferiore della lamina. Spesso la linea obliqua è scarsamente visibile oppure soltanto i tubercoli sono prominenti. I muscoli sternotiroideo, tiroioideo e tirofaringeo (porzione del muscolo costrittore inferiore della faringe) si inseriscono sulla linea obliqua, in genere con sottili tendini (si veda Fig. 27.3A).

La superficie interna della lamina è liscia. Superiormente e posteriormente è leggermente concava e rivestita da mucosa. Il legamento tiroepiglottico, i legamenti vestibolari e vocali, i muscoli tiroaritenoidi, tiroepiglottici e vocali e il picciolo dell'epiglottide prendono tutti inserzione sulla superficie interna della cartilagine, nell'angolo compreso tra le lamine. Le pieghe vocali si trovano 6-9 mm sotto l'incisura tiroidea mediana. Il margine superiore di ciascuna lamina è concavo posteriormente, convesso anteriormente, e scende bruscamente a formare l'incisura tiroidea; la membrana tiroioidea si inserisce lungo il margine superiore (si vedano Figg. 27.1 e 27.2). Il margine inferiore è concavo posteriormente e quasi piano anteriormente, e le due porzioni sono separate dal tubercolo tiroideo inferiore. Anteriormente, la cartilagine tiroidea è connessa alla cartilagine cricoidea tramite il legamento cricotiroideo anteriore (mediano), porzione ispessita della membrana cricotiroidea.

Il margine anteriore di ciascuna lamina tiroidea si fonde con il contro-laterale, formando un angolo di circa 90° nell'uomo e di circa 120° nella donna. L'angolo più ristretto negli uomini è correlato a una prominente laringea più accentuata, a una maggiore lunghezza delle corde vocali con conseguente tono più grave della voce. Il margine posteriore è spesso e arrotondato e dà inserzione a fibre dei muscoli stilofaringeo e palatofaringeo. Il corno superiore, lungo e sottile, si incurva verso l'alto, indietro e medialmente, e termina con un apice conico su cui si fissa il legamento tiroioideo laterale. Il corno inferiore è corto e spesso e piega in basso e leggermente in avanti e medialmente. Sulla superficie mediale dell'estremità inferiore si trova una piccola faccetta ovale per l'articolazione con la superficie laterale della cartilagine cricoidea. Nel corso dell'infanzia tra le due lamine, connessa a esse da tessuto fibroso, si trova una sottile e flessibile striscia, a forma di losanga, la cartilagine intratiroidea. Il significato di questa struttura non è chiaro.

CARTILAGINE CRICOIDEA

La cartilagine cricoidea si connette inferiormente alla trachea e si articola con le cartilagini tiroidea e le due aritenoidi tramite articolazioni sinoviali. È l'unica fra le cartilagini laringee a formare un anello completo intorno alle vie aeree (si veda Fig. 27.3B). È più piccola della cartilagine tiroidea ma più spessa e robusta e presenta uno stretto arco anteriore convesso e un'ampia lamina posteriore piana.

Arco cricoideo

L'arco cricoideo è stretto in senso verticale nella parte anteriore (5-7 mm in altezza) e si allarga posteriormente verso la lamina. Il muscolo cricotiroideo si inserisce sulla superficie esterna, anteriore e laterale, e il muscolo cricofaringeo (porzione del muscolo costrittore inferiore della faringe) si fissa posteriormente a questo. L'arco può essere palpato sotto l'eminanza laringea, dalla quale è separato da una depressione contenente il cono elastico. Il margine inferiore della cartilagine è quasi orizzontale e ha un profilo circolare, mentre il margine superiore è più ellittico.

Lamina cricoidea

La lamina cricoidea è approssimativamente di forma quadrangolare e misura 2-3 cm in altezza. Sulla superficie posteriore presenta una cresta verticale mediana che crea su ciascun lato due depressioni posteriori. Sulla porzione superiore della cresta prendono inserzione, con un unico tendine, i due fascetti che formeranno lo strato longitudinale della tonaca muscolare dell'esofago. Sulle depressioni ai lati della cresta si inseriscono i muscoli cricoaritenoidi posteriori.

Una faccetta sinoviale circolare ben riconoscibile, diretta posterolateralmente, segna la giunzione tra lamina e arco, ed è il sito dove la cartilagine cricoidea si articola con il corno inferiore della cartilagine tiroidea. Il margine inferiore della cartilagine cricoidea è orizzontale e connesso alla prima cartilagine tracheale tramite il legamento cricotracheale (si veda Fig. 27.1). Il margine superiore decorre obliquamente in alto e indietro e dà inserzione anteriormente alla porzione mediana spessa della membrana cricotiroidea e lateralmente alle parti membranose della membrana cricotiroidea (si veda Fig. 27.1) e ai muscoli cricoaritenoidi laterali. La superficie posteriore del margine superiore presenta una depressione mediana poco profonda, e su ciascun lato una faccetta liscia, ovale, e convessa, diretta in alto e lateralmente, per l'articolazione con la base della cartilagine aritenoidica.

La superficie interna della cartilagine cricoidea è liscia e rivestita da mucosa.

Stenosi sottoglottica

Una malformazione congenita della cartilagine cricoidea può portare a grave restringimento delle vie aeree sottoglottiche e ostruzione respiratoria, che nei casi gravi è presente dalla nascita. È la terza malattia congenita più comune della laringe, la sua causa è sconosciuta. La stenosi sottoglottica acquisita è più frequente e rappresenta l'esito di trauma e cicatrizzazione conseguente a intubazione endotracheale prolungata per la ventilazione di neonati prematuri (Walner et al. 2009).

CARTILAGINE ARITENOIDEA

Le cartilagini aritenoidi, pari, si articolano con le porzioni posterolaterali del margine superiore della lamina cricoidea (si vedano Figg. 27.2 e 27.3C,E). Ciascuna cartilagine ha la forma di una piramide con tre facce, due processi, una base e un apice. La faccia posteriore, triangolare, liscia e concava, è coperta dal muscolo aritenoidico trasverso. La faccia anterolaterale è convessa e ruvida e mostra, vicino all'apice, un rilievo dal quale diparte una cresta che piega inizialmente in basso e posteriormente, e poi procede in avanti verso il processo vocale. La porzione inferiore di questa cresta arcuata separa due depressioni, o fossette. La superiore è di forma triangolare, fossetta triangolare, e vi si inserisce il legamento vestibolare. L'inferiore ha forma allungata, fossetta oblunga, e dà attacco ai muscoli vocale e cricoaritenoidico laterale. La faccia mediale è ristretta, liscia e piana, rivestita da mucosa, e il suo margine inferiore forma il limite laterale della porzione intercartilagi-

nea della rima della glottide. La base è concava e liscia e si articola con la faccetta articolare laterale del margine superiore della lamina cricoide. Il processo muscolare è prominente e arrotondato e sporge in basso e lateralmente, e dà inserzione indietro al muscolo cricoaritenoidale posteriore e in avanti al muscolo cricoaritenoidale laterale. Il processo vocale è appuntito e diretto orizzontalmente in avanti e dà attacco al legamento vocale. L'apice piega indietro e medialmente e si articola con la cartilagine corniculata.

CARTILAGINI CORNICULATE

Le cartilagini corniculate sono due noduli conici di fibrocartilagine elastica che si articolano con gli apici delle cartilagini aritenoidi, prolungandole indietro e medialmente (si vedano Figg. 27.3E e 27.8). Si trovano nella porzione posteriore delle pieghe ariepiglottiche della mucosa e sono talvolta fuse con le cartilagini aritenoidi.

CARTILAGINI CUNEIFORMI

Le cartilagini cuneiformi sono due piccoli noduli allungati a bastoncino di fibrocartilagine elastica, uno per ciascuna piega ariepiglottica, situate in posizione anterosuperiore rispetto alle cartilagini corniculate e visibili come rilievi biancastri sporgenti sulla mucosa (si veda Fig. 27.8).

CARTILAGINI TRITICEE

Le cartilagini triticee sono due piccoli noduli di cartilagine elastica, situate da ciascun lato nella parte superiore della laringe, nello spessore del margine posteriore libero della membrana tiroidea, circa a metà distanza tra il corno superiore della cartilagine tiroidea e l'estremità del corno maggiore dell'osso ioide (si vedano Figg. 27.1 e 27.2). La loro funzione è sconosciuta, anche se possono essere di rinforzo per questa connessione.

Nella laringe possono presentarsi altre cartilagini incostanti o soprannumerarie. Sono piccole cartilagini sesamoidi pari, che si trovano presso i margini laterali delle cartilagini aritenoidi, e una impari cartilagine interaritenoidale, racchiusa dal legamento cricofaringeo.

CALCIFICAZIONE DELLE CARTILAGINI LARINGEE

Le cartilagini tiroidea, cricoide e la maggior parte delle aritenoidi sono formate da cartilagine ialina e possono quindi andare incontro a calcificazioni. Normalmente questo processo inizia a circa 18 anni di età. Coinvolge per prima, la porzione inferiore e posteriore della cartilagine tiroidea e successivamente può estendersi alle rimanenti cartilagini; nelle cartilagini aritenoidi inizia dalla base. Il grado e la frequen-

za di calcificazione delle cartilagini tiroidea e cricoide sembrano essere minori nella donna. Vi sono dati che suggeriscono che la calcificazione delle cartilagini tiroidee può aumentare il rischio di invasione neoplastica (Hatley et al. 1965).

L'apice e la porzione superiore del processo vocale delle cartilagini aritenoidi sono costituite da cartilagine elastica non calcificabile. Questo fatto ha una considerevole importanza funzionale perché il processo vocale può piegarsi durante l'adduzione e l'abduzione e le due cartilagini aritenoidi entreranno a contatto con le porzioni "elastiche" durante l'adduzione.

ARTICOLAZIONI

ARTICOLAZIONE CRICOTIROIDEA

Le articolazioni tra i corni inferiori della cartilagine tiroidea e le superfici laterali della cartilagine cricoide sono di tipo sinoviale. Ciascuna è avvolta da una capsula articolare rinforzata posteriormente da legamenti (si vedano Figg. 27.1 e 27.2; Fig. 27.4). Sia la capsula sia i legamenti sono ricchi di fibre elastiche. Il movimento principale dell'articolazione è la rotazione intorno a un asse trasversale che passa attraverso entrambe le articolazioni cricotiroidee. Resta da chiarire quale tra la cartilagine cricoide e tiroidea ruoti maggiormente. L'effetto di questa rotazione è quello di avvicinare alla lamina della cartilagine tiroidea l'arco della cartilagine cricoide ("chiusura della visiera"). Quando l'articolazione è in posizione a riposo, i legamenti sono lassi e la cartilagine cricoide può compiere solo piccoli scivolamenti nelle direzioni orizzontale e verticale sui corni della cartilagine tiroidea. L'effetto della rotazione è di allungare le pieghe vocali, solo quando le cartilagini aritenoidi sono stabilizzate a livello delle articolazioni cricoaritenoidi. Questo movimento rende possibile anche l'aumento di tensione delle pieghe vocali. Per ulteriori approfondimenti, si vedano Vilkmann et al. (1987), e Hammer et al. (2010).

ARTICOLAZIONE CRICOARITENOIDEA

Le articolazioni cricoaritenoidi sono articolazioni sinoviali che si realizzano tra le faccette delle porzioni posterolaterali del margine superiore della lamina della cartilagine cricoide e le basi delle cartilagini aritenoidi (si vedano Figg. 27.2, 27.3E e 27.4). Ciascuna articolazione è circondata da una capsula articolare, rinforzata da un legamento che, per quanto tradizionalmente sia chiamato legamento cricoaritenoidale posteriore, è situato in una posizione decisamente mediale.

Le faccette cricoidee sono ellittiche, convesse e oblique, con direzione anteroinferolaterale. Gli assi maggiori delle due faccette si intersecano posteriormente formando un angolo di circa 50°. Queste articolazioni permettono due movimenti. Il primo è la rotazione delle cartilagini aritenoidi, intorno all'asse maggiore delle faccette cricoidee (dor-

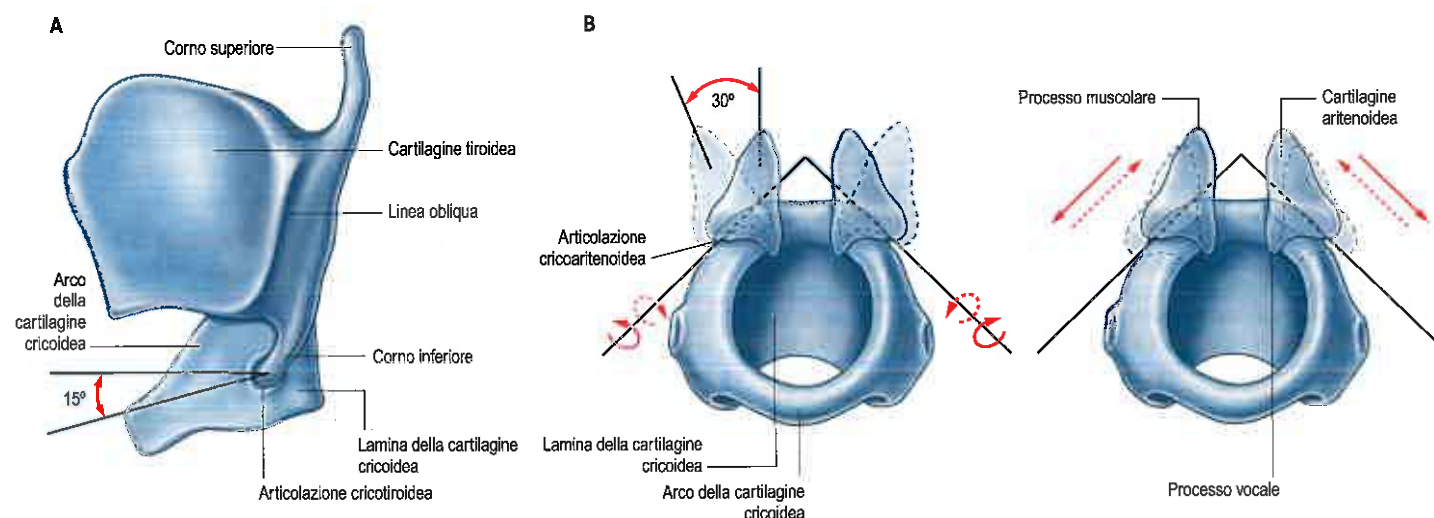


Fig. 27.4 A. Veduta laterale dell'articolazione cricotiroidea. B. Veduta anterosuperiore dell'articolazione cricoaritenoidale.

somediocraniale a ventrolaterocaudale), che, a causa della direzione obliqua, determina un'oscillazione laterale o mediale di ciascun processo vocale, aumentando o diminuendo di conseguenza l'ampiezza della rima della glottide. Questo movimento viene talvolta indicato come movimento oscillatorio delle cartilagini aritenoidi. Il secondo è un movimento di scivolamento, grazie al quale le cartilagini aritenoidi si avvicinano o si allontanano l'una dall'altra. La direzione e l'inclinazione delle loro superfici articolari impongono, durante lo scivolamento laterale, un movimento in avanti e verso il basso. I due movimenti di scivolamento e rotazione sono associati, ovvero lo scivolamento mediale avviene insieme alla rotazione mediale e lo scivolamento laterale insieme alla rotazione laterale, determinando rispettivamente adduzione o abduzione delle pieghe vocali. Osservando dall'alto, vi può essere l'illusione che le cartilagini aritenoidi ruotino lungo il loro asse verticale; in realtà la forma delle faccette articolari impedisce tali movimenti (Selbie et al. 1998). Tuttavia, alcuni autori ritengono che possa verificarsi il movimento rotatorio intorno a un asse verticale (Liu et al. 2013). I legamenti cricoaritenoidi posteriori limitano gli spostamenti in avanti delle cartilagini aritenoidi sulla cartilagine cricoideale. È stato suggerito che la posizione "a riposo" del legamento cricoaritenoidale sia uno dei principali fattori che contribuiscono alla posizione della corda vocale (England et al. 1996).

ARTICOLAZIONI ARICORNICULATE

Tra le cartilagini aritenoidi e corniculate si instaurano articolazioni sinoviali o cartilaginee.

INNERVAZIONE DELLE ARTICOLAZIONI CRICOTIROIDEA, CRICOARITENOIDEA E ARITENOCORNICULATE

Le articolazioni cricotiroidea, cricoaritenoidi e aritenocorniculate sono innervate da rami dei nervi laringei ricorrenti, che originano sia in modo indipendente sia da rami che si distribuiscono ai muscoli della laringe. Le capsule delle articolazioni laringee presentano numerosi corpuscoli di Pacini e di Ruffini e terminazioni nervose libere (Bradley 2000).

TESSUTI MOLLI

L'intelaiatura scheletrica della laringe è connessa alle strutture circostanti da membrane estrinseche, mentre i singoli elementi cartilaginei sono uniti tra loro da legamenti intrinseci e membrane fibroelastiche, tra cui le più importanti sono le membrane tirojoidea, quadrangolare, cricotiroidea e il cono elastico. La membrana tirojoidea è una membrana estrinseca, mentre le membrane quadrangolari e il cono elastico sono membrane intrinseche. I legamenti coinvolti sono i legamenti cricotiroidei mediano (anteriore), joepiglottico, tiroepiglottico e cricotracheale.

LEGAMENTI E MEMBRANE ESTRINSECI

Membrana tirojoidea

La membrana tirojoidea è un'ampia lamina fibroelastica che si inserisce, in basso, sul margine superiore della lamina della cartilagine tiroidea e sul margine anteriore delle corna superiori, e, in alto, sul margine superiore del corpo e dei grandi corni dell'osso joide (si vedano Figg. 27.1 e 27.2; Fig. 27.5C). Portandosi verso l'alto, passa posteriormente alla faccia posteriore concava dell'osso joide, rimanendo separata dal corpo da una borsa mucosa che facilita l'innalzamento della laringe durante la deglutizione. La sua porzione mediana è ispessita e forma il legamento tirojoideo mediano. Le porzioni laterali sono sottili e perforate dai vasi laringei superiori e dai nervi laringei interni (si veda Fig. 27.1). Esternamente la membrana è in rapporto con i muscoli tirojoidei e omojoidei e con il corpo dell'osso joide. Internamente è in rapporto con la faccia linguale dell'epiglottide e con i recessi piriformi della faringe. I legamenti tirojoidei laterali arrotondati ed elastici a forma di cordoncino formano il margine posteriore della membrana tirojoide

dea e connettono l'apice del corno superiore della cartilagine tiroidea alle estremità posteriori dei grandi corni dell'osso joide. Per un ulteriore approfondimento, si veda Bosma e Bartner (1993).

Legamenti joepiglottico e tiroepiglottico

L'epiglottide è unita all'osso joide e alla cartilagine tiroidea tramite, rispettivamente, i legamenti joepiglottico, estrinseco e tiroepiglottico, intrinseco (si veda Fig. 27.5A).

Legamento cricotracheale

Il legamento cricotracheale congiunge il margine inferiore della cartilagine cricoideale alla prima cartilagine tracheale, continuandosi poi nel pericondrio tracheale (si veda Fig. 27.1).

LEGAMENTI E MEMBRANE INTRINSECI

All'interno dello scheletro cartilagineo della laringe, sotto la mucosa laringea, si trova la membrana fibroelastica della laringe (si veda Fig. 27.5). Forma una lamina che appare interrotta ai due lati da una fessura orizzontale, compresa tra i legamenti vestibolari e vocali. La porzione superiore, detta membrana quadrangolare, si trova nelle pareti della parte superiore della cavità laringea, il vestibolo laringeo, ed è tesa tra le cartilagini aritenoidi ed i margini laterali dell'epiglottide. La porzione inferiore, detta cono elastico, è situata nella parete della parte inferiore della cavità laringea, la cavità infraglottica, e collega le cartilagini tiroidee, cricoidee e aritenoidi.

Membrana quadrangolare

Ciascuna membrana quadrangolare si estende dal margine laterale dell'epiglottide all'apice e alla fossetta triangolare della cartilagine aritenoidale omolaterale. È spesso mal definita, in particolare nella porzione posteriore. I margini superiore e inferiore sono liberi. Il margine superiore è inclinato posteriormente e forma il legamento ariepiglottico, componente centrale della piega ariepiglottica. Posteriormente, attraversa lo strato fasciale del legamento sospenditore dell'esofago e partecipa alla formazione del legamento corniculofaringeo mediano che si estende nella tonaca sottomucosa, adiacente alla cartilagine cricoideale. Il legamento può esercitare una trazione verticale sui tessuti della laringofaringe. Le cartilagini cuneiformi si trovano all'interno delle pieghe ariepiglottiche. Il margine inferiore della membrana quadrangolare forma il legamento vestibolare componente centrale della piega vestibolare.

Membrana cricotiroidea e cono elastico

Il cono elastico rappresenta quella parte della membrana fibroelastica situata nella porzione inferiore della cavità laringea. La terminologia usata per descrivere questa struttura non è univoca, dato che è possibile utilizzare termini differenti per descrivere strutture apparentemente simili. Due sinonimi trovati comunemente in letteratura per il cono elastico sono membrana cricovocale e membrana cricotiroidea. Il cono elastico si compone di tre parti distinte: le parti laterali destra e sinistra e la porzione mediana ispessita. Spesso il termine cono elastico è associato alle parti laterali, mentre la parte mediana è chiamata legamento cricotiroideo mediano o anteriore.

Legamento cricotiroideo mediano (anteriore) Il legamento cricotiroideo mediano o anteriore rappresenta la parte centrale ispessita del cono elastico. Inferiormente, si inserisce nel margine superiore della regione mediana dell'arco cricoideo e si estende verso l'alto per inserirsi nel margine inferiore della cartilagine tiroidea, portandosi superiormente sulla superficie interna dell'angolo tiroideo fino all'inserzione del muscolo tiroaritenoidale.

Cono elastico Le parti laterali del cono elastico sono più sottili del legamento cricotiroideo mediano. Inferiormente, il cono elastico si inserisce sul margine superiore dell'arco cricoideo e della lamina cricoideale. Superiormente, non si fissa nel margine inferiore della cartilagine tiroidea ma si estende verso l'alto per inserirsi anteriormente sulla su-

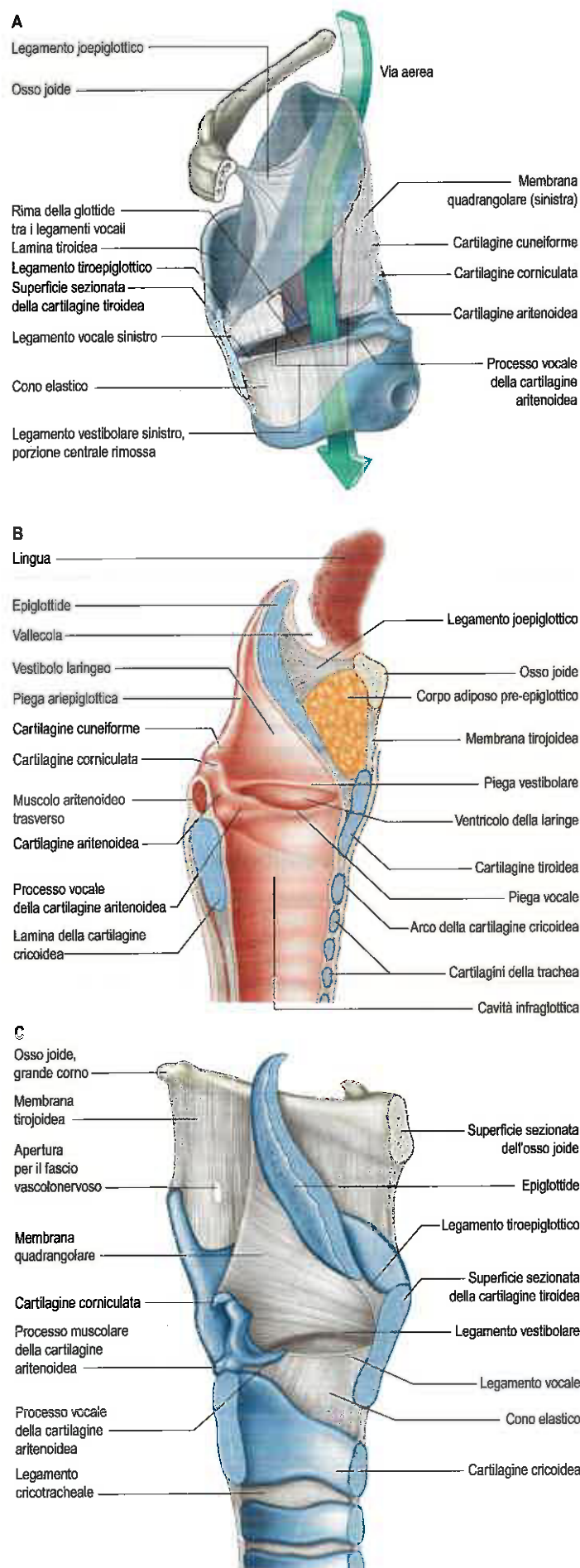


Fig. 27.5 A,B. Sezioni sagittali di laringe, lato sinistro, che mostrano le membrane laringee (A) e la superficie interna (B) della metà sinistra della laringe. **C.** Membrana quadrangolare vista dal lato sinistro. (Per gentile concessione di Drake RL, Vogl AW, Mitchell A [eds], Gray's Anatomy for Students, 2nd ed, Elsevier, Churchill Livingstone. Copyright 2010.)

perficie interna della cartilagine tiroidea (appena al di sotto del suo punto medio) e posteriormente sull'apice del processo vocale e sulla fossetta oblunga della cartilagine aritenoidale. Tra questi punti di inserzione anteriore e posteriore, il margine superiore del cono elastico è libero, disposto orizzontalmente e ispessito a formare il legamento vocale. Ciascun legamento vocale si trova all'interno di una piega rivestita dalla mucosa della laringe, ed esternamente coperta dai muscoli cricoaritenoidale e tiroaritenoidale laterali (Reidenbach 1995).

Il cono elastico prende il nome dalla forma conica, o a imbuto, determinata dalle curvature superiore e mediale assunte dalle sue pareti tra le inserzioni inferiore e superiore che si ritiene massimizza il flusso di aria verso la rima della glottide durante la fonazione (Lenneberg 1967).

CAVITÀ LARINGEA

La cavità laringea si estende dall'adito laringeo, che si apre nella faringe, fino al margine inferiore della cartilagine cricoidea, dove si continua nella trachea (si veda Fig. 27.5; Fig. 27.6). Le pareti della cavità sono formate dalle membrane fibroelastiche, sopra descritte, rivestite da mucosa che contorna i margini liberi delle membrane stesse. Da ogni lato la membrana fibroelastica risulta quindi interrotta tra le pieghe vocali vere inferiori e vestibolari superiori.

Le pieghe sporgono nel lume della cavità e la dividono in una porzione superiore e una inferiore, separate da una porzione intermedia, situata tra le due coppie di pieghe, che dà accesso al ventricolo laringeo. Le pieghe superiori corrispondono alle pieghe vestibolari (ventricolari o corde vocali false) e la distanza tra loro è la rima vestibolare. Le pieghe inferiori corrispondono alle pieghe vocali (o corde vocali vere), e la fessura interposta tra di esse è la rima della glottide, o glottide. Le pieghe vocali sono la sorgente primaria della fonazione, mentre le pieghe vestibolari normalmente non contribuiscono direttamente alla produzione del suono. Il termine clinico di sopraglottide si riferisce alla porzione di laringe che si trova sopra la glottide, e comprende l'adito laringeo (formato dalla faccia laringea dell'epiglottide, dalle cartilagini aritenoidi e dalle superfici laringee delle pieghe ariepiglottiche), il vestibolo laringeo e le pieghe vestibolari. Il termine "glottide", usato in clinica nella stadiazione dei tumori, si riferisce alle superfici superiore e inferiore delle pieghe vocali e alle commessure anteriore e posteriore; infine, la sottoglottide è definita come la regione situata sotto la glottide che si estende fino al margine inferiore della cartilagine cricoidea.

STRUTTURA MICROSCOPICA DELLA LARINGE

La mucosa della laringe è in continuità con quella della faringe, superiormente, e della trachea, inferiormente. Ricopre l'intera superficie interna, inclusi ventricolo e sacco, ed è ispessita sulle pieghe vestibolari, dove ne costituisce la componente principale. La mucosa che riveste le pieghe vocali, è sottile ed è adesa tenacemente ai legamenti vocali sottostanti. È lassamente connessa alla superficie anteriore dell'epiglottide, mentre è strettamente aderente alla sua superficie anteriore e al pavimento delle vallecule. Sulle pieghe ariepiglottiche, è rinforzata da una considerevole quantità di tessuto connettivo fibroso e aderisce strettamente alle superfici delle cartilagini cuneiformi e aritenoidi.

L'epitelio laringeo riveste tutte le superfici interne della laringe, inclusa la parte inferiore della superficie laringea dell'epiglottide. È principalmente di tipo respiratorio, pseudostratificato ciliato (si veda Fig. 2.2D); tale specializzazione assicura la clearance mucociliare, funzione condivisa con la maggior parte del tratto respiratorio. Tuttavia, le pieghe vocali sono rivestite, lungo il margine libero dove entrano in contatto l'una con l'altra, da epitelio pavimentoso stratificato non che-

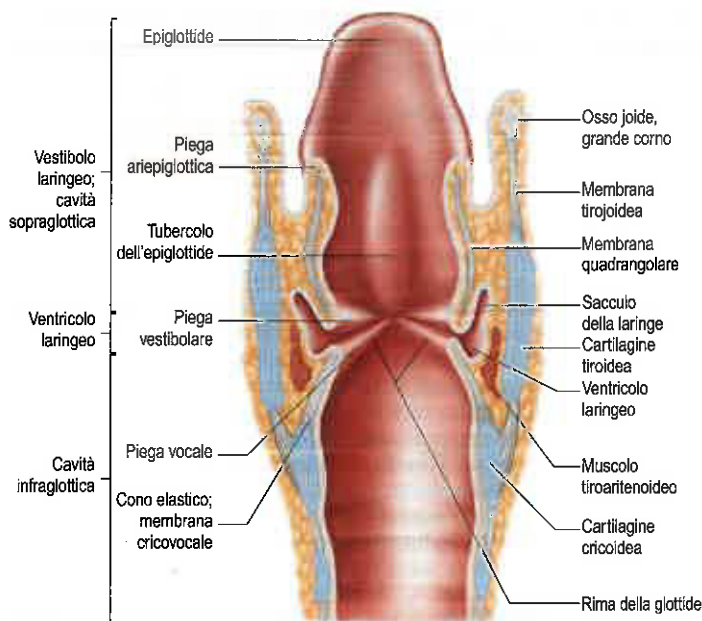


Fig. 27.6 Sezione coronale della laringe ed estremità superiore della trachea, veduta posteriore.

ratizzato; questa importante variazione protegge l'epitelio stesso dal forte stress meccanico, cui è sottoposto. Le superfici situate esternamente alla cavità della laringe, che si continuano in laringofaringe e orofaringe (incluse la superficie anteriore, linguale e superiore, dell'epiglottide e le parti superiori delle pieghe ariepiglottiche), sono soggette agli effetti abrasivi del cibo deglutito e sono quindi anch'esse rivestite da epitelio pavimentoso stratificato non cheratinizzato.

La mucosa della laringe presenta numerose ghiandole mucose, in particolare sull'epiglottide, dove si approfondano nella cartilagine conferendole l'aspetto punteggiato, e lungo i margini delle pieghe ariepiglottiche, e anteriormente alle cartilagini aritenoidi, dove sono dette ghiandole aritenoidi. Numerose ghiandole, di grandi dimensioni, situate nei sacculi, riversano periodicamente il loro secreto sulle pieghe vocali durante la fonazione. Il margine libero delle pieghe vocali è privo di ghiandole e l'epitelio pavimentoso è soggetto a disidratazione e necessita quindi della secrezione delle ghiandole circostanti: la raucedine, derivante dall'aver parlato troppo a lungo, è dovuta a una parziale e temporanea insufficiente secrezione. Le superfici epiteliali sono ruvide e questo potrebbe contribuire a trattenere le secrezioni lubrificanti sui margini liberi delle pieghe. Pieghe scarsamente lubrificate offrono maggiore resistenza al flusso di aria, cosicché sono necessarie pressioni sottoglottiche maggiori per dare inizio alla fonazione. Sulla superficie posteriore dell'epiglottide, sulle pieghe ariepiglottiche e, meno frequentemente, in altre aree della laringe, sono presenti calici gustativi, simili a quelli della lingua. I meccanocettori sensibili alla pressione, al tocco e alla tensione laringea forniscono informazioni afferenti percettive e propriocettive per svariate funzioni essenziali, tra cui la protezione delle vie aeree, la respirazione, la deglutizione, il linguaggio e la voce (Hammer e Krueger 2014).

PORZIONE SUPERIORE

La porzione superiore della cavità laringea comprende l'adito laringeo (*aditus*), le pieghe ariepiglottiche e il vestibolo laringeo.

Adito laringeo (*aditus*)

L'adito laringeo (*aditus* della laringe), l'apertura approssimativamente triangolare posta tra laringe e faringe, consente l'accesso alla porzione superiore della cavità della laringe. L'adito è rivolto posteriormente e obliquamente, poiché la parete anteriore della laringe è molto più lunga di quella posteriore (ed è diretta in basso e in avanti nella sua porzione superiore a causa dell'inclinazione obliqua dell'epiglottide). L'adito è circoscritto anteriormente dal margine superiore dell'epi-

glottide, posteriormente dalla piega mucosa, tesa trasversalmente tra le due cartilagini aritenoidi (commessura posteriore), e, da ciascuno lato, da una piega mucosa, la piega ariepiglottica, che decorre dal margine laterale dell'epiglottide all'apice della cartilagine aritenoidica. Il solco mediano tra i due tubercoli corniculati viene chiamato incisura interaritenoidica.

Piega ariepiglottica

La piega ariepiglottica è costituita da una componente legamentosa e da fibre muscolari. La componente legamentosa corrisponde al margine superiore libero della membrana quadrangolare (si veda Fig. 27.5). Le fibre muscolari sono prolungamenti dei muscoli aritenoidi obliqui. La porzione posteriore della piega ariepiglottica presenta due rilievi ovalari, uno anterosuperiore e l'altro inferoposteriore, dovuti alle due sottostanti cartilagini, cuneiforme e corniculata, rispettivamente. Sono separate da un solco verticale poco profondo che si continua inferiormente nel ventricolo laringeo.

Vestibolo laringeo

Il vestibolo laringeo è la regione che si trova tra l'adito laringeo e le pieghe vestibolari. È ampio superiormente, stretto inferiormente, e più esteso anteriormente che posteriormente. La parete anteriore è costituita dalla faccia laringea dell'epiglottide, la cui porzione inferiore, tubercolo epiglottico, sporge leggermente posteriormente. Le pareti laterali, alte anteriormente e basse posteriormente, sono formate dalle superfici mediali delle pieghe ariepiglottiche. La parete posteriore è costituita dalla mucosa interaritenoidica, posta superiormente alle pieghe ventricolari.

PORZIONE MEDIA

La porzione media della cavità laringea è la più piccola e si estende dalla rima vestibolare, superiormente, alla rima della glottide, inferiormente. Da ciascun lato presenta le pieghe vestibolari, il ventricolo e il sacculo della laringe e le pieghe vocali.

Pieghe e legamenti vestibolari

Il legamento vestibolare rappresenta il margine inferiore, ispessito, della membrana quadrangolare (Fig. 27.5C). Si fissa anteriormente all'angolo della cartilagine tiroidea, sotto la cartilagine epiglottica, e posteriormente alla superficie anterolaterale della cartilagine aritenoidica, sopra il processo vocale. Rivestito da mucosa, prende il nome di piega vestibolare (piega ventricolare o corda vocale falsa) (si vedano Figg. 27.5B e 27.6). Le pieghe vestibolari presentano, in vivo, un colorito roseo, determinato dalla ricca vascolarizzazione della mucosa, e sono situate in alto e lateralmente, rispetto alle corde vocali. Nelle pieghe vestibolari è possibile osservare alcune fibre muscolari, sebbene queste abbiano estensione variabili tra i diversi individui. La loro funzione è controversa, alcuni autori suggeriscono che, se presenti, esse producano un movimento verso il basso e adduttivo (o di medializzazione) sulle pieghe vestibolari (Reidenbach 1991, Moon e Ali-pour 2013).

Ventricolo della laringe

Il ventricolo laringeo (noto anche come seno laringeo) è una fessura compresa tra le pieghe vestibolare e vocale, su ciascun lato della laringe (si vedano Figg. 27.5 e 27.6). È un recesso fusiforme che si estende da una stretta apertura nella parete della porzione mediana della cavità laringea e che si espande, in alto e lateralmente alla piega vestibolare, continuandosi anteriormente nel sacculo.

Sacculo della laringe

Il sacculo è un recesso di dimensioni variabili che risale dall'estremità anteriore del ventricolo, portandosi in avanti tra la piega vestibolare e la cartilagine tiroidea (si veda Fig. 27.6), raggiungendone, talvolta, il margine superiore o persino superandolo, laddove sporge attraverso la membrana tiroidea. Ha forma di cono, leggermente incurvato indie-

tro. Sulla superficie luminale sboccano i dotti di 60-70 ghiandole a secrezione mucosa, situate nella sottomucosa. L'orifizio del sacculo è protetto da una sottile piega mucosa, la piega ventricolosacculare.

Il sacculo presenta una capsula fibrosa che si continua inferiormente con il legamento vestibolare. Medialmente, è coperto da pochi fascetti muscolari, provenienti dall'apice della cartilagine aritenoidica, che si dirigono in avanti, tra sacculo e mucosa vestibolare, fino alla piega ariepiglottica; lateralmente, è separato dalla cartilagine tiroidea dal muscolo tiroepiglottico. Quest'ultimo comprime il sacculo, favorendo la fuoriuscita del secreto sulle corde vocali al fine di lubrificarle e proteggerle da disidratazione e infezioni.

Pieghe e legamenti vocali

Le corde vocali sono deputate alla produzione dei suoni. Il margine superiore ispessito e libero del cono elastico costituisce il legamento vocale (si veda Fig. 27.5C). Questo legamento si estende, su ciascun lato, in direzione posteriore, dal punto medio dell'angolo della cartilagine tiroidea fino ai processi vocali delle cartilagini aritenoidiche. Quando sono ricoperti da mucosa, prendono il nome di pieghe vocali o corde vocali (corda è il termine clinico preferito) (Figg. 27.5B e 27.6). Le pieghe vocali formano i tre quinti anterolaterali dei margini di una fessura, chiamata rima della glottide. I due quinti posteriori dei margini della rima della glottide sono formati dai processi vocali delle cartilagini aritenoidiche (in cui si inseriscono le pieghe vocali).

Ciascuna piega vocale è costituita da cinque strati, vale a dire: epitelio della mucosa, lamina propria (tre strati) e infine uno strato muscolare (fibre del muscolo tiroaritenicoide e del muscolo vocale) (Fig. 27.7). La mucosa è sottile e connessa alla sottostante lamina propria da una membrana basale. Si trova quindi disposta direttamente sul legamento vocale, cosicché la piega vocale assume in vivo un colore bianco perlaceo. Alla nascita, la lamina propria consiste in un singolo strato di cellule, diventa una struttura bilaminare all'età di 2 mesi e il terzo strato si evidenzia all'età di 7 anni (Hartnick 2005). La lamina propria quindi è costituita da tre strati. Il più superficiale è formato da

poche fibre collagene e da fibre elastiche, lassamente connesso al sottostante legamento vocale, questa disposizione porta alla formazione di uno spazio virtuale, lo spazio di Reinke, che si estende sull'intero margine libero del legamento vocale e, per un piccolo tratto, sulla faccia superiore della corda vocale; negli stati patologici in questo punto si forma rapidamente edema. Lo strato intermedio è formato da fibre elastiche e lo strato profondo da fibre collagene; nell'insieme questi due strati costituiscono il legamento vocale. La comparsa di fibre diverse – vale a dire elastina e collagene – si nota all'età di 13 anni (Hartnick 2005). Le fibre del muscolo vocale e tiroaritenicoide formano il quinto strato; si accorciano, rilassano e partecipano all'adduzione delle pieghe vocali (si veda oltre).

Il punto in cui le pieghe vocali si incontrano anteriormente, la commessura anteriore, è la regione dove le fibre del legamento vocale si fissano alla cartilagine tiroidea per fondersi con il pericondrio sottostante. Il punto in cui i legamenti vocali si inseriscono nella cartilagine tiroidea è noto come legamento di Broyles; esso contiene vasi sanguigni e linfatici, e rappresenta pertanto una potenziale via di diffusione per neoplasie maligne. Si tratta di un percorso di diffusione molto importante per i tumori primari derivanti dalla corda vocale.

Le macule flave sono situate in corrispondenza delle estremità anteriore e posteriore di ciascun legamento vocale. Queste strutture formano cospicui rigonfiamenti visibili in trasparenza attraverso la tonaca mucosa come masse gialle con striature biancastre nel corso dell'esame endoscopico della laringe. Le pieghe vocali sono connesse alla cartilagine tiroidea, anteriormente tramite le macule flave anteriori e il tendine della commessura anteriore, posteriormente, attraverso le macule flave posteriori. Le macule flave sono formate da masse compatte di cellule stellate, con una morfologia nettamente diversa da quella dei fibroblasti, circondate da una matrice extracellulare densa. La funzione delle macule flave non è ancora chiara, tuttavia è stato suggerito che svolgano un ruolo fondamentale nella crescita, nello sviluppo e nel metabolismo della matrice extracellulare delle pieghe vocali (Awd Allah et al. 2009, Fayoux et al. 2004, Sato et al. 2010a, 2010b).

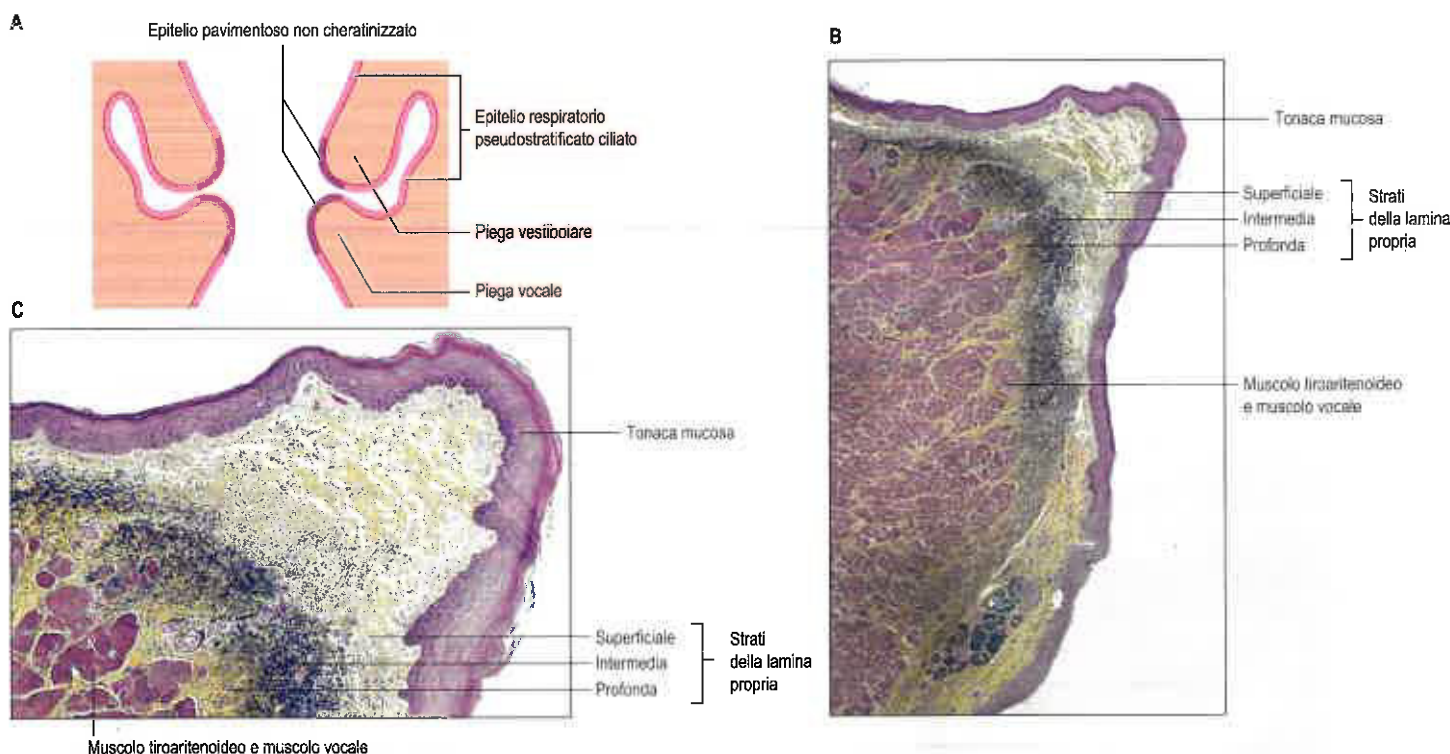


Fig. 27.7 **A.** Veduta coronale della cavità laringea, che mostra la distribuzione delle membrane mucose nella cavità laringea. **B.** Struttura delle pieghe vocali a ingrandimento ridotto, 40x, colorato con il colorante pentacromico di Movat. **C.** Pieghe vocali a ingrandimento elevato, 100x; Colorante pentacromico di Movat. L'epitelio pavimentoso non cheratinizzato forma uno strato mucoso sulla faccia superficiale della lamina propria, costituita dai suoi tre strati, mentre il muscolo tiroaritenicoide e il muscolo vocale giacciono in profondità nello strato profondo della lamina propria. A un ingrandimento maggiore, la colorazione gialla più profonda del collagene nello strato profondo della lamina propria rispetto allo strato superficiale indica un maggior grado di aderenza. (B,C. Modificata da Courey MS, The Professional Voice, In: Cummings CW et al. [eds] Otolaryngology: Head and Neck Surgery, vol 4, 3rd edn. St Louis: Mosby: 3003-25, con autorizzazione.)

Carcinoma della laringe

Il carcinoma a cellule squamose rappresenta di gran lunga la neoplasia più comune della laringe. La modalità di diffusione è determinata in gran parte dalle caratteristiche anatomiche del sito di origine e questo, a sua volta, influenza la sua gestione e la potenziale prognosi (Welsh et al. 1989, Kirchner e Carter 1987).

Edema di Reinke

In tutta la laringe, la mucosa è connessa lassamente al piano sottostante. In caso di infezioni acute si possono presentare rigonfiamenti di considerevoli dimensioni, tali da compromettere la pervietà della via aerea. Sui margini delle pieghe vocali, la mucosa è strettamente aderente al legamento sottostante, in modo tale che l'essudato non riesce a diffondere tra i compartimenti superiori e inferiori della mucosa. Qualsiasi rigonfiamento tissutale, al di sopra della corda vocale, amplia lo spazio di Reinke, provocando accumulo di fluido extracellulare e formazione di un rigonfiamento, l'edema di Reinke. L'edema può persistere, poiché il drenaggio linfatico dai margini delle pieghe vocali è molto scarso (Liu et al. 2006). L'abuso della voce può scatenare simili cambiamenti, ma questa condizione è quasi sempre limitata ai fumatori.

Noduli delle corde vocali

I noduli delle corde vocali sono lesioni croniche che si sviluppano più comunemente come esito di un persistente sovrautilizzo della voce, causato da un aumento della tensione della piega vocale e dall'adduzione più energica. Normalmente si sviluppano nel punto di massimo contatto delle pieghe vocali, ovvero alla giunzione tra il terzo anteriore e dei due terzi posteriori del legamento vocale. Traumi eccessivi in questo punto, ad esempio causati dal canto eseguito con scarsa tecnica o da un esagerato sforzo vocale, determinano inizialmente emorragie subepiteliali o ematomi; con il passare del tempo si possono verificare cambiamenti patologici come, ad esempio, cicatrizzazione subepiteliale ("noduli del cantante"). I noduli aumentano le dimensioni della piega vocale, influenzandone la chiusura; la persistente apertura posteriore della glottide provoca raucedine, voce soffiata (*breathy*), ridotta intensità vocale e incapacità di produrre frequenze di vibrazione più elevate. Queste modifiche possono determinare un circolo vizioso in cui l'aumento dello sforzo vocale è necessario come compensazione, e ciò esacerba il problema (Aronson e Bless 2009).

Rima della glottide

La rima della glottide, o glottide, è la fessura compresa tra le corde vocali, anteriormente, e le cartilagini aritenoidee, posteriormente (Fig. 27.8). Il limite posteriore è dato dalla mucosa che, a livello delle corde vocali, prosegue a rivestire la porzione compresa tra le cartilagini aritenoidee. La glottide è solitamente suddivisa in due regioni, una porzione anteriore intermembranosa, che costituisce i tre quinti della lunghezza anteroposteriore ed è formata dal sottostante legamento vocale, e una porzione posteriore intercartilaginea, formata dai processi vocali delle cartilagini arite-

noidee. È la porzione più ristretta della laringe, con un diametro sagittale medio nell'uomo adulto di 23 mm e nella donna adulta di 17 mm, mentre larghezza e forma variano secondo i movimenti delle corde vocali e delle cartilagini aritenoidee durante la respirazione e la fonazione.

PORZIONE INFERIORE

La porzione inferiore della cavità della laringe, la cavità infraglottica (nota anche come cavità sottoglottica), si estende dalle corde vocali al margine inferiore della cartilagine cricoidea. In sezione trasversale, la porzione superiore presenta una forma ellittica, mentre quella inferiore è più ampia, con profilo circolare, e si continua con la trachea. Le sue pareti sono rivestite da mucosa respiratoria, rinforzata dal legamento cricotiroidico, superiormente, e dalla cartilagine cricoidea, inferiormente (Reidenbach 1998). Le pareti di questa porzione di cavità laringea presentano una curvatura esponenziale; tale conformazione è utile per accelerare il flusso di aria verso la glottide, con il minore dispendio energetico (Lenneberg 1967).

ESAME LARINGOSCOPICO

L'adito laringeo, le strutture circostanti e la cavità della laringe possono essere ispezionate utilizzando l'endoscopia a fibre ottiche, attraverso la cavità orale o la rinofaringe. L'epiglottide dall'alto appare corta, ma il suo tubercolo è ben visibile. Dai margini dell'epiglottide è possibile rintracciare le pieghe ariepiglottiche, dirette indietro e medialmente, e riconoscere le sporgenze delle cartilagini cuneiformi e corniculate. Sono ben visibili le pieghe vestibolari, di colore rosa, e quelle vocali, perlacee e, quando la rima della glottide è completamente aperta, l'arco anteriore della cartilagine cricoidea e la mucosa e le cartilagini tracheali (si veda Fig. 27.8). I recessi piriformi possono essere anch'essi ispezionati.

OSTRUZIONE E TRAUMA DELLA LARINGE

La mucosa della porzione superiore della laringe è molto sensibile, e il contatto con corpi estranei scatena l'immediato riflesso della tosse. Corpi estranei di grosse dimensioni possono ostruire l'adito laringeo o la rima della glottide provocando soffocamento. Oggetti più piccoli possono penetrare nella trachea o nei bronchi, o situarsi nel ventricolo laringeo, determinando la chiusura riflessa della glottide con conseguente soffocamento. L'infiammazione della porzione superiore della laringe, ad esempio in seguito a infezione o a inalazione di fumo, può provocare edema della mucosa da accumulo di fluidi nella sottomucosa (edema della sopraglottide). L'effusione non coinvolge né si estende alle corde vocali, poiché la mucosa in questo punto è connessa direttamente ai legamenti vocali e non vi è sottomucosa. La laringotomia, praticata sotto le corde vocali, attraverso il legamento cricotiroidico, o la tracheotomia, sotto la cartilagine cricoidea, sono talvolta necessarie per ripristinare la pervietà della vie aeree.

Le conseguenze di traumi alla laringe derivanti da lesioni penetranti o da corpo contundente possono portare a uno qualsiasi dei seguenti eventi: edema, ematoma, frattura, lussazioni o paralisi. Trauma a livello della rima della glottide può provocare una frattura della cartilagine tiroidea e conseguente dislocazione dei frammenti posteriormente nelle pieghe vocali con conseguente edema. Le ferite del suicida sono solitamente inferte attraverso la membrana tirojoidea, e danneggiano epiglottide, vasi tiroidei superiori, arterie carotidi esterne e interne, e vene giugulari. Meno frequentemente queste ferite sono inferte sopra l'osso joide, con danni ai muscoli e ai vasi linguiali e faciali. Un danno laringeo grave può essere causato da sostanze caustiche ingerite accidentalmente o durante un tentativo di suicidio, ingestione di liquidi caldi e ispirazione di gas caldi. La radioterapia come parte di un trattamento per un cancro al collo può causare ustioni da radiazione all'interno della laringe (Myer 2004).

LA LARINGE NEL NEONATO

La laringe nel neonato si differenzia nettamente dalla sua controparte adulta per quanto riguarda dimensioni, posizione, consistenza e forma. Sebbene le sue dimensioni siano circa un terzo di quelle dell'adulto, è in proporzione più grande. La cavità è breve, a forma di imbuto e spropor-

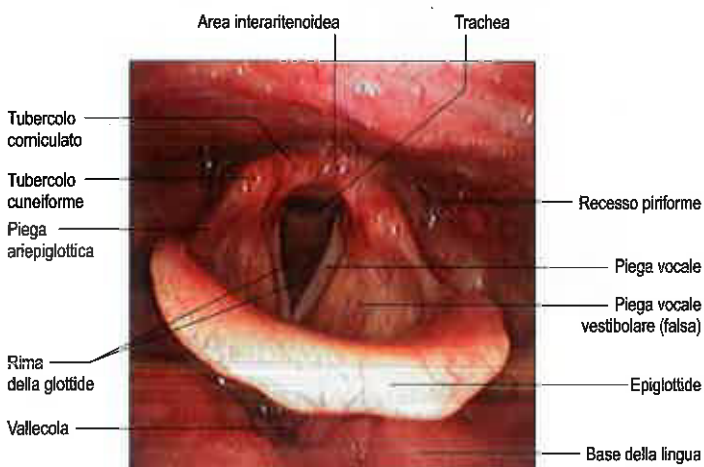


Fig. 27.8 Pieghe vocali osservate attraverso un endoscopio a fibre ottiche. (Per gentile concessione di Berkovitz BKB, Moxham BJ 2002. Head and Neck Anatomy. London: Martin Dunitz.)

zionatamente più stretta di quella dell'adulto. La laringe nel neonato giace più in alto nel collo di quella dell'adulto (si veda Fig. 26.11). A riposo, il margine superiore dell'epiglottide si trova a livello della seconda o terza vertebra cervicale; quando la laringe viene innalzata, raggiunge il livello della prima vertebra cervicale. Questa posizione elevata permette al bambino di utilizzare la via aerea nasale per respirare durante la pop-pata. Ciò indica anche che la laringe è protetta in qualche modo dalla mandibola. L'epiglottide è a forma di X, con il picciolo ripiegato, e le altre cartilagini sono più morbide e maggiormente deformabili di quelle adulte (il che potrebbe predisporre al collasso delle vie aeree durante l'inspirazione, delineando il quadro clinico della laringomalacia). La cartilagine tiroidea è più breve e più ampia, e si trova più vicina all'osso ioide, il che significa che il legamento tiroioideo è, di conseguenza, più breve. L'incisura superiore e la prominente laringea non sono così marcate come nell'adulto. La cartilagine cricoidea ha la stessa forma che possiede nell'adulto. La calcificazione della cartilagine cricoidea è stata notata a partire dall'età di 7 anni (Strauss 2000). Le cartilagini aritenoidi sono proporzionalmente più grandi della laringe nel loro complesso e quindi sono più prominenti; le pieghe ariepiglottiche sono sproporzionatamente grandi. Le corde vocali hanno una lunghezza di 4-4,5 mm, misura relativamente più breve di quella riscontrata nell'infanzia e nell'età adulta, e di conseguenza la proporzione tra le porzioni interlegamentosa e intercartilaginea della rima della glottide è inferiore nel neonato. Il ventricolo della laringe è piccolo, mentre il sacco è spesso considerevolmente più grande. Il momento in cui la laringe nel neonato assume le caratteristiche dell'adulto varia da 5 a 12 anni; alcuni adulti mantengono una laringe a forma di imbuto (Wheeler et al. 2009). Un'ulteriore discussione va oltre gli scopi di questo libro; si rimanda il lettore interessato alla consultazione di Wheeler et al. (2009) e Holzk et al. (2010).

La mucosa del vestibolo è connessa più lassamente di quanto sia nella laringe adulta e presenta numerose ghiandole sottomucose. L'infiammazione del vestibolo conduce quindi rapidamente a edema massivo. La mucosa è debolmente unita ai piani sottostanti anche nella cavità infraglottica e un rigonfiamento a questo livello rapidamente esita in una grave ostruzione respiratoria perché il lume è sproporzionatamente più ristretto nel bambino (3,5 mm di diametro nei neonati). La cavità sottoglottica neonatale si estende sia posteriormente sia inferiormente, considerazione importante nel momento in cui si procede a un'intubazione endotracheale (Litman et al. 2003). Nel corso dei primi due anni di vita le vie aeree infraglottiche aumentano rapidamente per quanto riguarda le dimensioni (Eckel et al. 1999). A partire dal 3° anno di età, le differenze tra i sessi diventano evidenti: la laringe è più grande nel maschio, anche se l'angolo tra le lamine tiroidee è più pronunciato nella femmina. Nella pubertà questi cambiamenti aumentano e nel maschio vi è un ulteriore accrescimento della laringe.

Anomalie congenite della laringe includono: aplasia e ipoplasia dell'epiglottide, epiglottide visibile, epiglottide bifida, cisti saccolari, paralisi delle corde vocali, atresia laringea, laringocele, schisi laringo-tracheo-esofagea e membrana laringea. La schisi laringo-tracheo-esofagea è dovuta a una mancata fusione della lamina cricoidea posteriore e da sviluppo anomalo del setto tracheoesofageo, da cui deriva una comunicazione sagittale posteriore tra la laringe e la faringe. Per ulteriori approfondimenti, si vedano Adewale (2009), Hudgins et al. (1997), Pracy (1983) e Sapienza et al. (2004).

SPAZI PARALUMINALI

Diversi spazi virtuali sono delimitati da cartilagini, legamenti e membrane. I tre spazi paraluminari principali sono il pre-epiglottico, il paraglottico e il sottoglottico. La loro definizione e l'estensione delle comunicazioni tra essi restano controverse. Non sono compartimenti chiusi e quindi non impediscono la diffusione neoplastica. La conoscenza dell'anatomia di questi spazi e delle potenziali vie di diffusione tumorale, a partire da questi stessi spazi, ha un'importanza significativa nell'approccio chirurgico alle patologie neoplastiche in questa regione (Welsh et al. 1983).

SPAZIO PRE-EPIGLOTTICO

Il nome implica che lo spazio pre-epiglottico si trovi anteriormente all'epiglottide. La parte superiore di questo spazio si estende anche

oltre il margine laterale dell'epiglottide; questa disposizione conferisce allo spazio una forma a ferro di cavallo e pertanto è più corretto definirlo spazio periepiglottico (Reidenbach 1996a). Lo spazio è principalmente occupato da tessuto adiposo e non sembra contenere linfonodi.

Il margine superiore è formato dalla sottile membrana joepiglottica, rinforzata medialmente dal legamento joepiglottico mediano; il margine anteriore corrisponde alla membrana tiroioidea, rinforzata in posizione mediana dal legamento tiroioideo mediano, e il margine inferiore è il legamento tiroepiglottico, che si continua lateralmente e indietro con la membrana quadrangolare. Il grande corno dell'osso ioide rappresenta il margine superolaterale. In basso e lateralmente, lo spazio pre-epiglottico è in continuità con lo spazio paraglottico, e grazie a questa connessione viene spesso occupato dal sacco. È anche in continuità con la tonaca mucosa della faccia laringea dell'epiglottide tramite diversi fori nella cartilagine dell'epiglottide (Reidenbach 1996a).

SPAZIO PARAGLOTTICO

Lo spazio paraglottico è una regione, anch'essa occupata da tessuto adiposo, che contiene il nervo laringeo interno, il ventricolo laringeo, e, parzialmente o completamente, il sacco. È delimitato lateralmente dalla cartilagine tiroidea e dalla membrana tiroioidea, in alto e medialmente dalla membrana quadrangolare, in basso e medialmente dal cono elastico, e posteriormente dal recesso (fossa) piriforme. Il margine inferiore della cartilagine tiroidea si trova in basso e lo spazio paraglottico si continua inferiormente con lo spazio presente tra le cartilagini cricoidea e tiroidea. Anteroinferiormente, sono presenti lacune nell'apertura paramediana, situata ai lati del legamento crico-tiroideo mediano e posteroinferiormente il tessuto adiposo si estende verso l'articolazione crico-tiroidea. Superiormente lo spazio paraglottico è solitamente continuo con lo spazio pre-epiglottico, sebbene i due spazi possano essere separati da un setto fibroso. Vi è un disaccordo tra gli autori per quanto riguarda i confini precisi tra questi due spazi. Alcuni autori escludono il muscolo tiroaritenoidale dallo spazio paraglottico e lo includono all'interno dello spazio preepiglottico, definendo il suo margine inferiore posterolateralmente (Reidenbach 1996b).

SPAZIO SOTTOGLOTTICO

Lo spazio sottoglottico è delimitato lateralmente dal cono elastico, medialmente dalla mucosa della cavità infraglottica, e in alto sulla linea mediana dalla superficie inferiore del legamento di Broyle. È in continuità inferiormente con lo spazio tra la superficie interna della cartilagine cricoidea e con la sua mucosa (Reidenbach 1998).

MUSCOLI

I muscoli della laringe possono essere suddivisi in estrinseci e intrinseci. I muscoli estrinseci connettono la laringe con le strutture vicine e sono responsabili del movimento verticale durante la fonazione e la deglutizione. Comprendono i muscoli infraioidei – tiroioideo, sternotiroideo e sternoioideo – e il muscolo costrittore inferiore della faringe. Due dei tre muscoli elevatori della faringe, lo stilofaringeo e il palatofaringeo, si inseriscono direttamente sulla cartilagine tiroidea, a livello del margine posteriore delle lamine e dei corni.

Il ruolo dei muscoli estrinseci durante la respirazione è variabile; si è notato che la laringe si innalza, discende o si muove a malapena durante l'inspirazione. I muscoli estrinseci influenzano l'altezza e la qualità della voce, innalzando o abbassando la laringe, mentre il muscolo genioioideo eleva e porta anteriormente la laringe, soprattutto durante la deglutizione.

Il sollevamento della laringe diminuisce lunghezza e calibro della laringofaringe e pertanto accorcia complessivamente il tratto vocale. Ciò tende ad alzare le frequenze formanti nonché la frequenza fondamentale e può essere un modo con cui si ottiene un aumento di tonalità, sebbene un cambiamento della stessa non sia una conseguenza inevitabile di questo movimento. Il sollevamento della laringe

può anche essere accompagnato da un movimento in avanti o all'indietro della lingua dovuto alla sua inserzione sull'osso ioide. Questi movimenti possono facilitare rispettivamente le articolazioni alveolari o velari.

La laringe viene abbassata dalla contrazione dei muscoli infrajoidi. Questo aumenta la lunghezza della laringofaringe, tendendo ad abbassare sia le frequenze formanti sia frequenza fondamentale; tuttavia, non è scontata una variazione della tonalità. Un altro effetto dell'abbassamento della laringe sarà quello di diminuire la pressione sopraglottica e questo faciliterà l'articolazione di blocchi sonori e fricative (in misura minore). L'altezza della laringe può variare la qualità della voce e questo è un fattore importante che contribuisce alle variazioni di qualità della voce tra i diversi soggetti.

I muscoli intrinseci si inseriscono nel contesto della laringe e comprendono i muscoli cricotiroideo, aritenoidi posteriore e laterale, aritenoidi obliquo e trasverso, ariepiglottico, tiroaritenoidi con la sua porzione accessoria, vocale, e tiroepiglottico; tutti, a eccezione del muscolo aritenoidi trasverso, sono pari (Fig. 27.9). Mentre la maggior parte dei muscoli intrinseci si trova internamente, nello spazio compreso tra cartilagine tiroidea e mucosa, i muscoli cricotiroidei sono situati sulla superficie esterna della laringe.

I muscoli intrinseci possono essere suddivisi in tre gruppi a seconda delle loro azioni principali. I muscoli cricoaritenoidi posteriore e laterale e i muscoli aritenoidi obliquo e trasverso variano il grado di abduzione e adduzione delle pieghe vocali e quindi le dimensioni e il grado di apertura della rima della glottide. I muscoli cricotiroidei, cricoaritenoidi posteriori, tiroaritenoidi e vocali regolano la lunghezza e la tensione delle corde vocali. In realtà la direzione obliqua delle faccette cricoidee implica un'inevitabile parziale sovrapposizione funzionale tra questi due gruppi muscolari. Quindi, alterazioni nelle dimensioni della rima della glottide determineranno piccoli cambiamenti nella lunghezza delle pieghe vocali, e l'accorciamento delle pieghe vocali provocherà anche un certo grado di adduzione. Il terzo gruppo di muscoli è rappresentato da aritenoidi obliqui, ariepiglottico e tiroepiglottico, che modificano l'adito laringeo. Normalmente i muscoli pari agiscono insieme.

Fusi neuromuscolari sono stati rilevati in tutti i muscoli della laringe, con un numero massimo nel muscolo aritenoidi trasverso (Blitzer et al. 2009). Il controllo della fonazione richiede una coordinazione neuromuscolare considerevole, e un'efficace propriocezione è essenziale a questo scopo. La massa muscolare responsabile dell'adduzione supera largamente quella abduzione. A questo proposito è interessante notare che l'esame istologico di laringi normali ha evidenziato alterazioni degenerative a carico del muscolo cricoaritenoidi posteriore, unico muscolo associato all'abduzione e non ai restanti muscoli (Guind et al. 1981).

MUSCOLI INTRINSECI

Muscoli aritenoidi obliquo e ariepiglottico

I muscoli aritenoidi obliqui sono disposti superficialmente rispetto al muscolo aritenoidi trasverso, di cui, talvolta, sono considerati parte. Ciascun muscolo origina dalla faccia posteriore del processo muscolare di una cartilagine aritenoidi e si porta all'apice della cartilagine opposta, incrociandosi obliquamente tra loro sulla parete posteriore della laringe (si veda Fig. 27.9D). Alcune fibre proseguono lateralmente intorno all'apice aritenoidi nella piega ariepiglottica, formando il muscolo ariepiglottico.

Vascolarizzazione Il muscolo aritenoidi obliquo è vascolarizzato dai rami laringei delle arterie tiroidee superiore e inferiore.

Innervazione Il muscolo aritenoidi obliquo è innervato dal nervo laringeo ricorrente.

Azioni I muscoli aritenoidi obliqui e ariepiglottico agiscono da sfintere dell'adito laringeo, adducendo le pieghe ariepiglottiche e avvicinando le cartilagini aritenoidi al tubercolo dell'epiglottide. Il loro scarso sviluppo ne limita l'azione. I muscoli aritenoidi obliqui sono deboli adduttori delle pieghe vocali, ma sono più efficaci in questa azione del muscolo aritenoidi trasverso visto il loro superiore vantaggio meccanico.

Muscolo aritenoidi trasverso

Il muscolo aritenoidi trasverso è un muscolo, impari, situato profondamente ai muscoli aritenoidi obliqui (si veda Fig. 27.9C). Passa a ponte per colmare lo spazio compreso tra le due cartilagini aritenoidi e occupa la concavità delle superfici posteriori. Si inserisce sulla superficie posteriore del processo muscolare e sull'adiacente margine laterale di entrambe le cartilagini aritenoidi.

Vascolarizzazione Il muscolo aritenoidi trasverso è vascolarizzato dai rami laringei delle arterie tiroidee superiore e inferiore.

Innervazione Il muscolo aritenoidi trasverso è innervato dai nervi laringei ricorrenti. Riceve anche rami del nervo laringeo interno, anche se non è chiaro se questi rami contengano una componente motoria distinta. I nervi formano un fitto plesso, ma molto variabile.

Azioni Il muscolo aritenoidi trasverso avvicina tra loro le cartilagini aritenoidi, chiudendo la porzione posteriore intercartilaginea della rima della glottide (denominato tensione adduttiva dai fonetisti) (si veda Fig. 27.9C). Quando si sussurra, il muscolo è rilassato mentre i cricoaritenoidi laterali si contraggono, permettendo all'aria di fuoriuscire durante la fonazione. Questa azione si realizza avvicinando le cartilagini aritenoidi che scivolano verso l'alto lungo il margine inclinato della lamina cricoidea, senza che avvenga una rotazione.

Muscolo cricoaritenoidi posteriore

Il muscolo cricoaritenoidi posteriore origina dalla superficie posteriore della lamina cricoidea (si veda Fig. 27.9A). I fasci risalgono lateralmente e convergono per inserirsi sulle superfici superiore e posteriore del processo muscolare della cartilagine aritenoidi omolaterale. Le fibre superiori decorrono pressoché orizzontalmente, quelle medie obliquamente e le inferiori sono quasi verticali, alcune raggiungono la superficie anterolaterale della cartilagine aritenoidi. Un fascio muscolare accessorio, il muscolo ceratocricoidi, talvolta visibile a livello del margine inferiore del muscolo cricoaritenoidi posteriore, origina dalla cartilagine cricoidea e si inserisce sulla superficie posteriore del corno inferiore della cartilagine tiroidea.

Vascolarizzazione Il muscolo cricoaritenoidi posteriore è vascolarizzato dai rami laringei delle arterie tiroidee superiore e inferiore.

Innervazione Il muscolo cricoaritenoidi posteriore è innervato dal ramo laringeo ricorrente.

Azioni I muscoli cricoaritenoidi posteriori sono gli unici muscoli che dilatano la glottide. Fanno ruotare le cartilagini aritenoidi lateralmente intorno a un asse che passa attraverso le articolazioni cricoaritenoidi, determinando in tal modo l'allontanamento dei processi vocali e delle relative corde vocali (si veda Fig. 27.9A). Inoltre, tirano posteriormente le cartilagini aritenoidi, collaborando con i muscoli cricotiroidei nel tendere le corde vocali. Le fibre più laterali trascinano lateralmente le cartilagini aritenoidi, cosicché la rima della glottide assume una forma triangolare. I muscoli cricoaritenoidi posteriori sono attivi nella produzione di suoni sordi.

Muscolo cricoaritenoidi laterale

Il muscolo cricoaritenoidi laterale si inserisce anteriormente sul margine superiore dell'arco cricoideo. Si dirige obliquamente, in alto e indietro per inserirsi sulla superficie anteriore del processo muscolare della cartilagine aritenoidi omolaterale (si veda Fig. 27.9B).

Vascolarizzazione Il muscolo cricoaritenoidi laterale è vascolarizzato dai rami laringei delle arterie tiroidee superiore e inferiore.

Innervazione Il muscolo cricoaritenoidi laterale è innervato da uno a sei rami (normalmente tre) della diramazione terminale anteriore del nervo laringeo ricorrente. Nella maggior parte dei casi questi rami hanno origine al di sopra del muscolo stesso.

Azioni Il muscolo cricoaritenoidi laterale ruota la cartilagine aritenoidi in direzione mediale opposta a quella del muscolo cricoaritenoidi posteriore, determinando la chiusura della rima della glottide (si veda Fig. 27.9B). In questo movimento, gli apici dei processi vocali

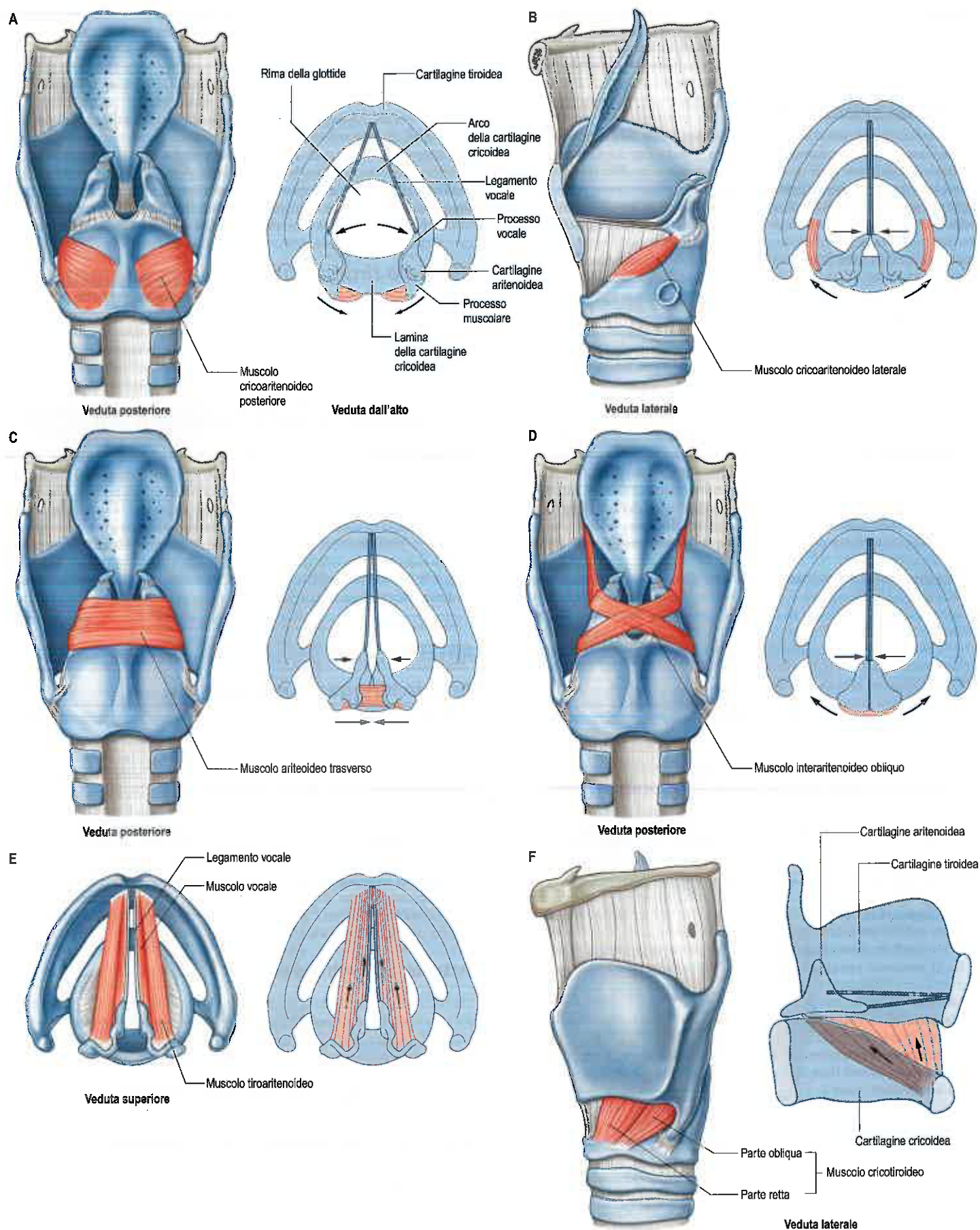


Fig. 27.9 Muscoli intrinseci della laringe in vedute posteriore e laterale e loro azione, illustrata a fianco, in veduta dall'alto. Le frecce indicano la direzione del movimento delle cartilagini in ciascun caso.

si avvicinano, chiudendo la porzione interlegamentosa della rima della glottide, azione nota come compressione mediale. L'azione adduttrice sulle pieghe vocali del muscolo cricoaritenoidale laterale è quindi distinta e complementare a quella dei muscoli aritenoidi obliquo e trasverso. La contrazione del muscolo cricoaritenoidale laterale provoca anche accorciamento e rilassamento delle pieghe vocali.

Muscolo cricotiroideo

Il muscolo cricotiroideo si inserisce anteriormente alla superficie esterna dell'arco della cartilagine cricoidea (si veda Fig. 27.9F). Le fibre si dirigono posteriormente e divergono costituendo due porzioni, una parte inferiore, "obliqua", diretta indietro e lateralmente verso il margine anteriore del corno inferiore della cartilagine tiroidea, e una parte superiore, "retta", più verticale, diretta indietro verso la porzione posteriore del margine inferiore della lamina della cartilagine tiroidea. I margini mediali dei due muscoli cricotiroidei sono separati anteriormente da uno spazio triangolare occupato dal legamento cricotiroideo mediano.

Vascolarizzazione Il muscolo cricotiroideo è vascolarizzato dall'arteria cricotiroidea, ramo dell'arteria tiroidea superiore, che incrocia in posizione superiore il legamento cricotiroideo per anastomizzarsi con la controlaterale.

Innervazione A differenza degli altri muscoli intrinseci della laringe, il muscolo cricotiroideo è innervato dal ramo esterno del nervo laringeo superiore e non dal nervo laringeo ricorrente.

Azioni I muscoli cricotiroidei allungano le pieghe vocali, mettendole in tensione. L'azione si realizza riducendo lo spazio tra margine inferiore della cartilagine tiroidea e cartilagine cricoidea, azione che determina l'aumento della distanza tra l'apice del processo vocale della cartilagine aritenoidale e la superficie posteriore dell'angolo della cartilagine tiroidea. La rotazione avviene a livello dell'articolazione cricotiroidea (si veda sopra). Contemporaneamente la parte inferiore del muscolo cricotiroideo tira in avanti la cartilagine tiroidea, e uno scivolamento a sua volta allunga le pieghe vocali. Alcuni autori ritengono che il muscolo cricotiroideo abbia una leggera azione adduttrice nello spostamento delle pieghe vocali a una posizione più paramediana mentre vengono allungate e assottigliate (Mu e Sanders 2009, Wadie et al. 2013). Altri hanno attribuito il mantenimento parziale di abduzione in caso di lesione del nervo laringeo ricorrente si verifica una debole abduzione prodotta dal muscolo cricotiroideo. Questi punti di vista contraddittori a tutt'oggi restano irrisolti.

Muscolo tiroaritenoidale e muscolo vocale

Il muscolo tiroaritenoidale è un muscolo largo e sottile, posto lateralmente a piega vocale, cono elastico, ventricolo e sacculo della laringe (si veda Fig. 27.9E). Si inserisce in avanti sulla metà inferiore dell'angolo della cartilagine tiroidea e sul legamento cricotiroideo. Le sue fibre si dirigono indietro, lateralmente e in alto verso la superficie anterolaterale della cartilagine aritenoidale. Le fibre inferiori e più profonde formano un fascio che, in sezione coronale, appare di forma triangolare e che si fissa subito lateralmente al processo vocale e sulla fossetta oblunga della superficie anterolaterale della cartilagine aritenoidale. Questo fascio, il muscolo vocale, da alcuni autori viene considerato semplicemente come una parte più profonda del muscolo tiroaritenoidale mentre da altri come un muscolo distinto e separato. Il muscolo vocale decorre parallelo e appena laterale al legamento vocale. Presenta uno spessore maggiore nel tratto posteriore, perché molte fibre, le più profonde, prendono origine dal legamento vocale stesso e quindi non si estendono in avanti fino alla cartilagine tiroidea (secondo un punto di vista alternativo, tutte le fibre piegano ad ansa e si intrecciano nel passare dalla cartilagine tiroidea a quella aritenoidale). Poche fibre si estendono lungo la parete del ventricolo, dal margine laterale della cartilagine aritenoidale al margine laterale dell'epiglottide. Il muscolo tiroaritenoidale superiore, un piccolo muscolo incostante, si trova sulla superficie laterale della componente principale del muscolo tiroaritenoidale, e si dirige obliquamente dall'angolo della cartilagine tiroidea al processo muscolare della cartilagine aritenoidale.

Vascolarizzazione Il muscolo tiroaritenoidale è vascolarizzato dai rami laringei delle arterie tiroidee inferiori e superiori.

Innervazione Tutte le componenti del muscolo tiroaritenoidale sono innervate dal nervo laringeo ricorrente. Riceve anche un ramo comunicante dal nervo laringeo esterno, non è chiaro però se tale ramo trasporti fibre motorie o sensitive.

Azioni I muscoli tiroaritenoidi avvicinano le cartilagini aritenoidi alla cartilagine tiroidea, accorciando e rilassando in questo modo i legamenti vocali. Al tempo stesso ruotano le cartilagini aritenoidi medialmente, con un movimento opposto all'azione del muscolo cricoaritenoidale posteriore, per avvicinare le pieghe vocali e coadiuvare in questo modo la chiusura della rima della glottide. Il rilassamento delle porzioni posteriori dei legamenti vocali dovuto ai muscoli vocali, combinato con la tensione nelle porzioni anteriori dei legamenti, è responsabile dell'aumento del tono della voce. Il muscolo vocale può modificare il timbro della voce, influenzando lo spessore delle corde vocali.

Muscolo tiroepiglottico

Molte fibre del muscolo tiroaritenoidale si prolungano nella piega ariepiglottica, dove alcune terminano, mentre altre proseguono fino al margine dell'epiglottide come muscolo tiroepiglottico. I muscoli tiroepiglottici ampliano l'adito della laringe grazie alla loro azione sulle pieghe ariepiglottiche.

VASCULARIZZAZIONE E DRENAGGIO LINFATICO

La vascolarizzazione della laringe deriva principalmente dalle arterie laringee superiori e inferiori (Fig. 27.10). Numerose anastomosi si realizzano tra le arterie laringee controlaterali corrispondenti e le arterie laringee omolaterali. Le arterie laringee superiori vascolarizzano la maggior parte dei tessuti della laringe, dall'epiglottide sino a livello delle corde vocali, inclusa la maggior parte della muscolatura. L'arteria laringea inferiore vascolarizza la regione adiacente al muscolo cricotiroideo, e il suo ramo posteriore si distribuisce ai tessuti circostanti il muscolo cricoaritenoidale posteriore (Trotoux et al. 1986).

ARTERIE E VENE

Arteria laringea superiore

L'arteria laringea superiore normalmente origina dall'arteria tiroidea superiore, ramo dell'arteria carotide esterna, nel punto in cui questa arteria discende verso il polo superiore della tiroide (si veda Fig. 21.14). Tuttavia, a volte, deriva direttamente dall'arteria carotide esterna tra le emergenze delle arterie tiroidea superiore e linguale, oppure, meno frequentemente, dall'arteria carotide comune o dalla biforcazione carotidea (Vazquez et al. 2009). L'arteria laringea superiore decorre in basso verso la laringe, insieme al ramo interno del nervo laringeo superiore, che ricopre. Penetra nella laringe perforando la membrana tiroidea e si suddivide in una serie di rami che vascolarizzano la laringe dall'apice dell'epiglottide sino al margine inferiore del muscolo tiroaritenoidale. Forma anastomosi con l'arteria controlaterale e con il ramo laringeo inferiore dell'arteria tiroidea inferiore.

Arteria cricotiroidea

L'arteria cricotiroidea origina dall'arteria tiroidea superiore e contribuisce alla vascolarizzazione della laringe. Segue un decorso variabile, può infatti decorrere superficialmente o profondamente rispetto al muscolo sternotiroideo. Se superficiale, può essere accompagnata da rami dell'ansa cervicale, se profonda può contrarre rapporto con il nervo laringeo esterno. Può formare anastomosi con l'arteria controlaterale e con le altre arterie laringee.

Arteria laringea inferiore

L'arteria laringea inferiore è più piccola dell'arteria laringea superiore. È un ramo dell'arteria tiroidea inferiore, che origina dal tronco tirocervicale dell'arteria succlavia (si veda Fig. 21.17). Risale lungo la trachea insieme al nervo laringeo ricorrente, penetra nella laringe presso il margine inferiore del muscolo costrittore inferiore della faringe, subito posteriormente all'articolazione cricotiroidea, e vascolarizza i mu-

scoli e la mucosa della laringe. L'arteria laringea inferiore forma anastomosi con la controlaterale e con il ramo laringeo superiore dell'arteria tiroidea superiore.

L'arteria laringea posteriore, di dimensioni variabili, è stata descritta come costante ed emerge come ramo interno dell'arteria tiroidea inferiore.

Vene laringee superiore e inferiore

Il ritorno venoso dalla laringe avviene tramite le vene laringee superiore e inferiore, che decorrono parallele alle arterie laringee e sono tributarie delle vene tiroidee superiore e inferiore, rispettivamente. La vena tiroidea superiore drena nella vena giugulare interna, e la vena tiroidea inferiore solitamente drena nella vena brachiocefalica di sinistra.

DRENAGGIO LINFATICO

Le pieghe vocali, a causa della stretta aderenza della mucosa e della conseguente scarsità di vasi linfatici, in corrispondenza dei loro margini, determinano una chiara separazione tra le aree superiore e inferiore della laringe. Superiormente alle pieghe vocali, una fitta rete linfatica drena la porzione sopraglottica, i vasi linfatici accompagnano l'arteria laringea superiore, perforano la membrana tiroidea e terminano nei linfonodi cervicali profondi superiori, spesso in entrambi i lati. I linfatici sopraglottici si anastomizzano anche con quelli della radice della lingua. Inferiormente alle pieghe vocali, alcuni vasi linfa-

tici della cavità infraglottica attraversano il cono elastico per raggiungere i linfonodi prelaringei, e/o i linfonodi pretracheali e paratracheali, mentre altri accompagnano l'arteria laringea inferiore e terminano nei linfonodi cervicali profondi inferiori (Welsh et al. 1983, Werner et al. 2003).

Diffusione linfonodale dei tumori laringei

I linfonodi cervicali profondi superiori sono la via di diffusione delle neoplasie maligne della sopraglottide. Il 40% circa di queste neoplasie, al momento dell'esordio clinico, è già andato incontro a questo tipo di diffusione. Come asserito in precedenza, la glottide presenta pochi vasi linfatici, e il 95% dei tumori maligni in questa sede si presenta con un'alterazione della voce o un'ostruzione delle vie aeree, ma non mostra segni di invasione dei linfonodi adiacenti. I tumori della sottoglottide si diffondono di frequente ai linfonodi paratracheali, prima dell'esordio clinico. I sintomi iniziali comprendono solitamente alterazioni della voce e ostruzione delle vie aeree, piuttosto che masse a livello del collo. I linfonodi paratracheali sono situati in posizione profonda, alla radice del collo, e quindi una loro espansione può restare occulta. Occorre osservarli con molta attenzione durante l'intervento chirurgico e includerli in un qualsiasi campo radiante.

INNERVAZIONE

La laringe è innervata dai rami interno ed esterno del nervo laringeo superiore, dal nervo laringeo ricorrente e da nervi simpatici (si veda Fig. 27.10; Fig. 27.11). Generalmente il nervo laringeo interno è consi-

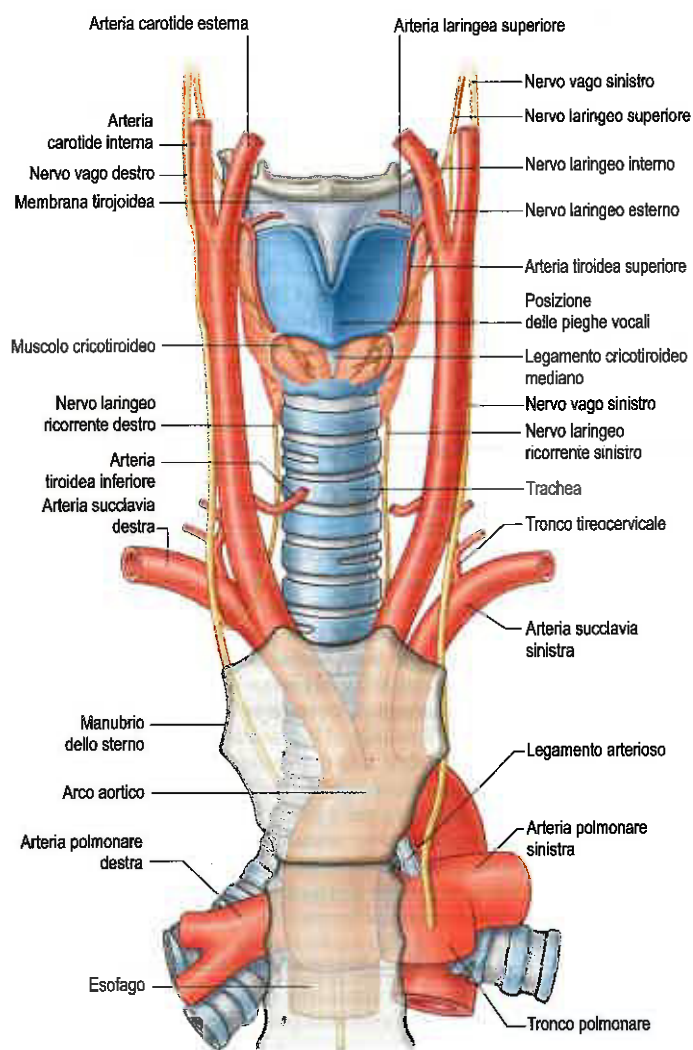


Fig. 27.10 Veduta anteriore dell'apporto vascolare e dell'innervazione della laringe. (Per gentile concessione di Drake RL, Vogl AW, Mitchell A [eds], Gray's Anatomy for Students, 2nd ed, Elsevier, Churchill Livingstone. Copyright 2010.)

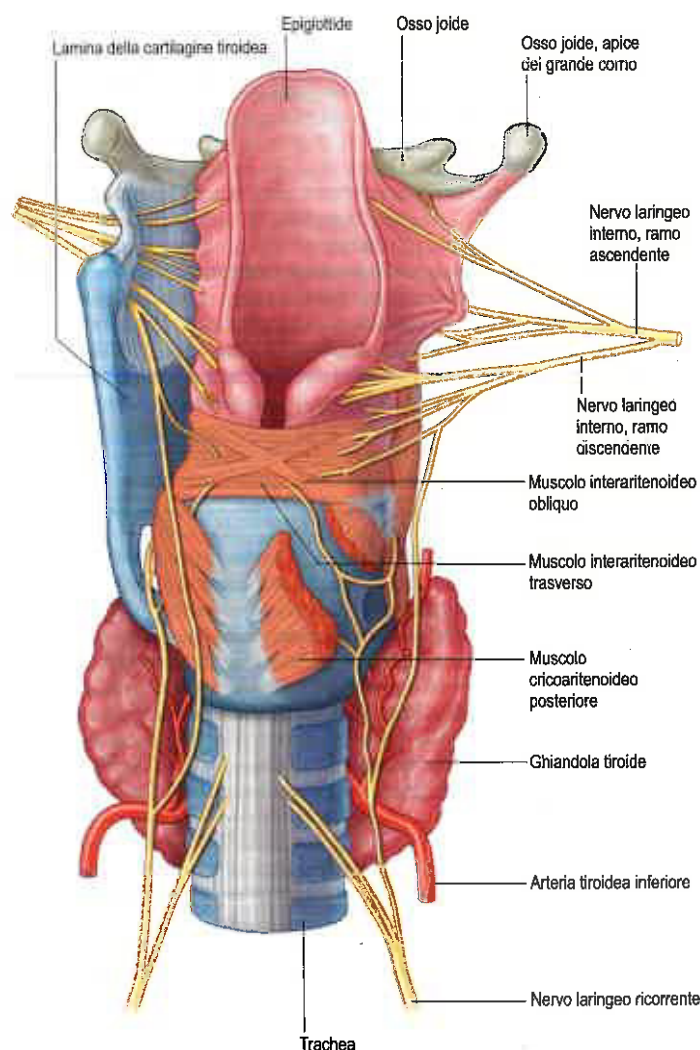


Fig. 27.11 Innervazione della laringe, veduta posteriore.

derato sensitivo, il nervo laringeo esterno motore e il nervo laringeo ricorrente misto. Il nervo laringeo interno raccoglie la sensibilità fino alle corde vocali, mentre il laringeo ricorrente dalle corde vocali in basso; a livello delle corde vocali vi è una sovrapposizione tra i territori innervati dai due nervi. Tutti i muscoli intrinseci della laringe sono innervati dal nervo laringeo ricorrente a eccezione del muscolo cricotiroidoideo, che è innervato dal nervo laringeo esterno. Tuttavia, è stato descritto un certo numero di anastomosi tra i nervi laringei interno, esterno e ricorrente, con contributi variabili. Cronologicamente, la più antica è quella tra il nervo laringeo ricorrente e il ramo laringeo interno del nervo laringeo superiore (anastomosi di Galeno). La maggior parte di queste anastomosi si trova sulla superficie posteriore della laringe, formando quello che viene descritto come plesso laringeo, in analogia con il plesso faringeo. L'esatta natura e funzione di queste anastomosi non è chiara, ma, poiché si ritiene che alcune trasportino fibre motorie, è ragionevole supporre che le funzioni comunemente ascritte ai tre nervi laringei possano essere più complesse di quelle che le descrizioni convenzionali indicano, con potenziali implicazioni cliniche (Furlan et al. 2002, Sato e Shimada 1995, Sanders et al. 1993, Naidu et al. 2014).

Il decorso cervicale del nervo vago è descritto in dettaglio a pagina 448.

Nervo laringeo superiore

Il nervo laringeo superiore nasce dalla porzione media del ganglio inferiore del nervo vago. Contrae una o più anastomosi dal ganglio simpatico cervicale superiore; più frequentemente, la connessione avviene con il nervo laringeo esterno. L'anastomosi con il ramo simpatico contribuisce all'innervazione del corpo o glomo carotideo (Monfared et al. 2002) e della ghiandola tiroide (Sun e Chang 1991). Sebbene il nervo laringeo superiore solitamente si trovi sul lato mediale dell'arteria carotide interna, è possibile trovarlo anche sulla superficie laterale dell'arteria. Il nervo laringeo superiore si suddivide 1,5 cm circa sotto il ganglio in due rami, uno più piccolo, esterno, e uno più grande, interno: Raramente entrambi emergono direttamente dal ganglio.

Nervo laringeo interno

Il nervo laringeo interno si porta in avanti per circa 7 mm prima di perforare la membrana tiroideale, solitamente più in alto rispetto all'arteria tiroideale superiore (Durham e Harrison 1962). Penetrando nella laringe si divide nei rami superiore, medio e inferiore. Il ramo superiore innerva la mucosa del recesso piriforme. Il ramo medio, di grandi dimensioni, si distribuisce alla mucosa del ventricolo, in particolare a quella che riveste la membrana quadrangolare, e quindi probabilmente convoglia la componente afferente del riflesso della tosse. Il ramo inferiore si distribuisce perlopiù alla mucosa del ventricolo e alla cavità sottoglottica. Sulla parete mediale del recesso piriforme, i rami discendenti emettono piccoli rami diretti a muscoli aritenoidi che si uniscono a numerosi rami anastomotici con il nervo laringeo ricorrente (Sanders e Mu 1998).

Nervo laringeo esterno

Il nervo laringeo esterno prosegue in direzione anteroinferiore adagiato sulla superficie laterale del muscolo costrittore inferiore, al quale cede alcuni piccoli rami. Di fatto, il nervo a volte è situato all'interno delle fibre del muscolo costrittore. Si dirige sotto l'inserzione del muscolo sternotiroideo sulla linea obliqua della cartilagine tiroidea e si distribuisce al muscolo cricotiroidoideo. Un ramo anastomotico prosegue adagiato sulla superficie posteriore del muscolo cricotiroidoideo, incrocia il recesso piriforme e penetra nel muscolo tiroaritenoidoideo, dove forma un'anastomosi con i rami provenienti dal nervo laringeo ricorrente. È stato suggerito che questi rami anastomotici possano fornire sia una componente motoria accessoria al muscolo tiroaritenoidoideo sia fibre sensitive alla mucosa della regione sottoglottica. È stata descritta in alcuni casi un'anastomosi tra i nervi laringeo interno ed esterno. (Per ulteriori approfondimenti, si veda Kochilas et al. 2008.)

Lo stretto rapporto del nervo laringeo esterno con l'arteria tiroidea superiore espone il nervo a un potenziale rischio di lesione quando si procede alla legatura dell'arteria, durante la lobectomia della tiroide, in particolare quando decorre vicino all'arteria (circa nel 20% dei casi), o laddove, invece di incrociare i vasi tiroidei superiori approssimativamente 1 cm o più in alto rispetto al polo superiore della ghiandola, passa al di

sotto di questo punto (circa nel 20% dei casi) (Cernea et al. 1992, Kierner et al. 1998). È possibile ledere il nervo laringeo esterno anche durante paratiroidectomia, endoarteriectomia carotidea e interventi alla superficie anteriore del tratto cervicale della colonna vertebrale.

Nervo laringeo ricorrente

Il nervo laringeo ricorrente penetra nella laringe passando profondamente (solitamente) alle fibre del muscolo cricofaringeo o tra di esse (a volte), in corrispondenza della loro inserzione sulla superficie laterale della cartilagine cricoidea. Al suo passaggio, provvede a innervare il muscolo cricofaringeo. In questo punto si trova in stretto rapporto con la superficie posteromediale della tiroide. Il tronco principale si suddivide in due o più rami, di solito inferiormente al margine inferiore del muscolo costrittore inferiore, anche se la ramificazione può avvenire più in alto. Il ramo anteriore è principalmente motorio ed è talvolta chiamato nervo laringeo inferiore (sebbene sia preferibile evitare questo termine per non creare confusione con un precedente sinonimo per il nervo laringeo ricorrente), mentre il ramo posteriore è principalmente sensitivo. Il ramo anteriore del nervo laringeo ricorrente risale passando posteriormente all'articolazione cricotiroidoidea e al suo legamento, e, in questo punto, è ricoperto da fibre del muscolo cricoaritenoidoideo posteriore. Curva intorno all'articolazione, prosegue verso l'avanti adagiato sopra il muscolo cricoaritenoidoideo laterale, prima di terminare all'interno del muscolo tiroaritenoidoideo.

Il ramo anteriore del nervo laringeo ricorrente innerva dapprima il muscolo cricoaritenoidoideo posteriore con uno o più rami, quindi i muscoli aritenoidi trasverso e obliquo, e cricoaritenoidoideo laterale e termina distribuendosi al muscolo tiroaritenoidoideo (si veda anche Maranillo et al. 2005).

Il nervo laringeo ricorrente forma alcune anastomosi con i nervi laringei superiori (si veda Fig. 27.11). Il ramo posteriore del nervo laringeo ricorrente risale profondamente al muscolo cricoaritenoidoideo posteriore per unirsi al ramo discendente del nervo laringeo interno. L'ansa di Galeno è adagiata sui muscoli interaritenoidi e forma una connessione diretta tra i nervi laringeo ricorrente e interno (si veda Fig. 27.11). Si realizzano complesse anastomosi con il nervo laringeo interno all'interno e sulla superficie posteriore dei muscoli interaritenoidi, e meno frequentemente sulla lamina cricoidea e sul muscolo tiroaritenoidoideo (Furlan et al. 2002, Sanudo et al. 1999).

Il nervo laringeo ricorrente non si trova sempre in posizione protetta accolto nel solco tracheoesofageo; talvolta può trovarsi leggermente anteriore a esso (più spesso a destra), e può essere in posizione nettamente laterale alla trachea, a livello della porzione inferiore della tiroide. La porzione superiore del nervo ha un rapporto stretto ma variabile con l'arteria tiroidea inferiore: a destra, il nervo può trovarsi, con uguale probabilità, anteriore o posteriore all'arteria o frammentato ai suoi rami terminali; a sinistra il nervo è solitamente posteriore all'arteria, anche se occasionalmente può trovarsi in posizione anteriore. Le percentuali di questi diversi rapporti variano tra i diversi autori. Il nervo laringeo ricorrente può emettere rami extralaringei prima di passare dietro al corno inferiore della cartilagine tiroidea (Bowden 1955).

La tiroide, esternamente alla sua capsula connettivale, presenta un ulteriore rivestimento dato dalla fascia pretracheale che si sdoppia in due foglietti a livello del margine posteriore dei lobi laterali della ghiandola. Il foglietto anteriore copre l'intera superficie mediale di ciascun lobo e, a livello dell'istmo o immediatamente sopra di esso, si ispessisce a formare il legamento laterale della ghiandola tiroidea, che fissa quest'ultima sulla trachea e sulla porzione inferiore della cartilagine cricoidea. Il foglietto posteriore si dirige dietro esofago e faringe e si inserisce sulla fascia prevertebrale. In questo modo, si forma un compartimento da ciascun lato della linea mediana, laterale a trachea ed esofago, che contiene tessuto adiposo, il nervo laringeo ricorrente e i rami terminali dell'arteria tiroidea inferiore. Il nervo può essere laterale o mediale al legamento laterale della ghiandola tiroidea, e talvolta può esservi contenuto.

Un'anomalia molto rara, ma rilevante per la patologia e la chirurgia laringea, è il cosiddetto nervo laringeo "non ricorrente", in cui il nervo laringeo ricorrente di destra deriva direttamente dal tronco del nervo vago, più in alto nel collo, e penetra nella laringe vicino al polo inferiore della tiroide. Solo il lato destro è coinvolto in questa variante ed è sempre associato con un'origine anomala dell'arteria succlavia destra

dall'arco aortico. Se non riconosciuto, un nervo laringeo non ricorrente può essere leso durante un intervento chirurgico. Può anche essere potenzialmente compresso da piccoli tumori della ghiandola tiroide (Friedman et al. 1986).

Lesioni del nervo vago e paralisi del nervo laringeo ricorrente

Le conseguenze delle lesioni al nervo vago sono complesse, se si considerano il lungo decorso del nervo e il possibile coinvolgimento dei suoi tre rami, vale a dire: i nervi faringeo, laringeo superiore e laringeo ricorrente. Nell'insieme, questi nervi innervano i muscoli di laringe, palato molle e faringe; pertanto una lesione può avere effetti importanti su fonazione e/o movimenti del palato molle e/o deglutizione. Una lesione del nervo vago sopra il livello da cui si stacca il ramo faringeo interesserà entrambi i nervi laringei superiore e ricorrente. Ciò causa immobilità delle pieghe vocali sul lato colpito e conferisce una voce soffiata priva di tonalità e con volume limitato. La corda vocale colpita è paralizzata e si trova in una posizione intermedia tra abduzione e adduzione, come avviene nel cadavere. Se la lesione è unilaterale, la voce è flebile e roca, ma se è bilaterale, la fonazione è quasi assente, la tonalità della voce non può essere alterata e la tosse è debole e inefficace. Vi sarà anche un grado di ipermassività dovuto agli effetti sul movimento del palato molle causati dalla paralisi del muscolo elevatore del velo palatino. Le paralisi unilaterali hanno un impatto notevole sulla qualità della vita del paziente a causa della vocalizzazione compromessa e della tendenza all'aspirazione. Le paralisi bilaterali sono estremamente gravi ed è necessaria una tracheostomia per proteggere le vie aeree. In alcuni casi può diventare necessaria la procedura di diversione tracheale.

Una lesione che colpisce il nervo laringeo superiore può essere unilaterale o bilaterale. La resezione completa è un evento possibile durante la legatura dei vasi che formano il peduncolo vascolare della tiroide nel corso di una lobectomia tiroidea. L'esito delle lesioni unilaterali può essere trascurabile perché le pieghe vocali appaiono normali, si realizza solo un effetto appena percettibile sulla voce. Un esame più dettagliato può rilevare un certo accorciamento delle pieghe vocali sul lato colpito con una inclinazione asimmetrica dell'epiglottide e una curvatura della laringe anteriore verso il lato sano. Il risultato è una voce moderatamente rauca con perdita del controllo della tonalità. Le lesioni bilaterali del nervo laringeo superiore comportano un accorciamento di entrambe le pieghe vocali, la sporgenza dell'epiglottide sopra le pieghe e un'inclinazione ridotta tra la tiroide e la cartilagine cricoidea. Gli effetti sulla voce sono maggiori, con intensità sonora e tonalità ridotte ma voce soffiata variabile.

Un danno al nervo laringeo interno causa perdita di meccanoccezione e propriocezione della laringe. La lesione unilaterale determina la sensazione di corpo estraneo nella gola, mentre quella bilaterale comporta aspirazione e può provocare disfagia con rischio di soffocamento.

La paralisi completa del nervo laringeo ricorrente è più comune a sinistra, probabilmente perché il nervo è più lungo da questo lato. Si determina paralisi di tutti i muscoli laringei del lato colpito a eccezione del muscolo cricotiroideo, innervato dal nervo laringeo esterno. Il paziente può essere asintomatico o avere una voce rauca, soffiata e vi sarà ridotta capacità di controllare il tono. La raucedine può essere permanente o migliorare con il tempo, man mano che la corda vocale controlaterale sviluppa la capacità di iperaddursi e avvicinarsi alla corda vocale paralizzata, chiudendo in tal modo la glottide durante la fonazione e la tosse, anche se questo è raramente sufficiente a restituire una piena qualità della voce. Si può verificare aspirazione di cibo e bevande. Le lesioni bilaterali del nervo laringeo ricorrente comportano la paralisi di entrambe le corde vocali, che assumono una posizione paramediana. La fonazione può essere quasi normale dato che le pieghe vocali giacciono vicine alla linea mediana, tuttavia si verificherà uno stridio ben udibile e una compromissione notevole delle vie aeree.

Clinicamente, la posizione della corda vocale nella fase acuta dopo resezione del nervo laringeo ricorrente è molto variabile. Lo stridio è più comune nelle lesioni bilaterali e a volte udibile solo da un orecchio addestrato, le corde possono essere sufficientemente addotte da dare pochi problemi di ostruzione della via aerea, per quanto in queste situazioni la voce sia sempre più debole. Nelle lesioni croniche, le corde vocali appaiono più distanziate, il che rende la voce più debole ma con maggiore pervietà delle vie aeree. L'atrofia e la fibrosi dei muscoli para-

glottici probabilmente influiscono sulla posizione delle corde vocali paralizzando nelle lesioni croniche in misura maggiore delle variazioni di forza nei gruppi di muscoli adduttori e abduttori.

Nella lesione parziale del nervo laringeo ricorrente si è ritenuto per molti anni che fossero maggiormente compromessi i movimenti di abduzione piuttosto che quelli di adduzione (legge di Semon). Si ritiene che questo effetto sia attribuito alla segregazione interna nel nervo laringeo ricorrente degli assoni destinati ai muscoli abduttori laringei; l'idea è stata poi contraddetta dalla dimostrazione che gli assoni destinati a specifici muscoli laringei sono distribuiti casualmente all'interno del nervo. La debole azione abduttiva del muscolo cricotiroideo che si reputa avvenga durante l'allungamento delle pieghe vocali è stata proposta come spiegazione del mantenimento parziale di abduzione in queste lesioni, tuttavia è difficile da conciliare con il punto di vista alternativo secondo cui il muscolo cricotiroideo può essere un debole adduttore delle pieghe vocali (Mu e Sanders 2009, Wadie et al. 2013). È probabile che la difficoltà di predire gli effetti di lesioni parziali del nervo laringeo ricorrente venga complicata dai pattern variabili di anastomosi instaurate tra i nervi laringei. Per ulteriori approfondimenti, si vedano Aronson e Bless (2009), e Blitzer et al. (2009).

Innervazione autonoma

Fibre eccitosecretorie parasimpatiche decorrono sia nel nervo laringeo superiore sia nel ricorrente per giungere alle ghiandole mucose della laringe. Fibre simpatetiche postgangliari originano nei gangli cervicali superiore e medio e decorrono insieme ai vasi. Sui nervi laringeo interno e ricorrente è presente un numero variabile di paragangli. Le prove istochimiche suggeriscono che una popolazione di neuroni in questi gangli abbia una funzione parasimpatica mentre una seconda popolazione possa secernere dopamina (Maranillo et al. 2008, Ibanez et al. 2010).

ANATOMIA DEL LINGUAGGIO

La funzione biologica principale della laringe è quella di agire da sfintere per evitare l'ingresso di corpi estranei nelle vie aeree e per regolare il flusso di aria durante la ventilazione. Quindi, la laringe è ampiamente aperta durante la ventilazione e strettamente chiusa durante la deglutizione. La laringe può anche essere strettamente chiusa durante gli sforzi, nella manovra di Valsalva, o per regolare le pressioni toracica e addominale durante attività come defecazione o parto, o per fare punto fisso sul torace e aumentare il vantaggio meccanico, quando si utilizzano gli arti superiori per sollevare oggetti. L'importanza di quest'ultima attività non deve essere sottovalutata, infatti uno dei problemi riportati dai pazienti che si sono sottoposti a laringectomia è la perdita di potenza negli arti superiori nel sollevamento di oggetti pesanti.

La laringe è molto più di una semplice valvola che si apre e si chiude. Oltre alla funzione sfinterica, la sua posizione è perfetta per agire da sorgente sonora, ovvero da voce, formando la base di quasi tutti i suoni della fonazione umana. La struttura muscoloscheletrica della laringe è esclusivamente sotto controllo neuromuscolare e ciò le permette di modificare il flusso espiratorio per produrre schemi molto complessi di suoni di varia intensità, frequenza e durata. La capacità di eseguire questi movimenti complessi dipende principalmente da aree specifiche degli emisferi cerebrali coinvolte negli aspetti motori del linguaggio, quali fonazione e scrittura, e negli aspetti sensitivi del linguaggio, quali lettura e comprensione del linguaggio parlato. Il controllo centrale della produzione vocale prevede due percorsi paralleli: un percorso limbico responsabile del controllo delle vocalizzazioni non verbali ed emozionali innate, e un percorso corticale motorio specifico per la laringe responsabile della regolazione del controllo motorio necessario per l'emissione vocale volontaria. Per ulteriori approfondimenti, si vedano Clark et al. (2007), Kaplan (1971), Laver (1980), Atkinson e McHanwell (2002), Titze (1994) e Zemlin (1998).

VISIONE D'INSIEME DEL LINGUAGGIO

Ogni tipo di linguaggio richiede una sorgente di energia. Per tutti i suoni presenti nelle lingue dell'Europa occidentale, e per la maggior parte dei suoni delle altre lingue, questa energia corrisponde all'aspirazione

polmonare. Questo flusso continuo di aria viene convertito in vibrazione, all'interno della laringe, da un meccanismo, detto fonazione; in cui le pieghe vocali vibrano periodicamente, interrompendo la colonna di aria che sta uscendo dai polmoni, e convertendola in una serie di sbuffi distinti. I suoni del linguaggio che vengono prodotti dalle vibrazioni delle pieghe vocali in questo modo sono definiti sonori. I suoni del linguaggio che vengono prodotti senza vibrazioni delle pieghe vocali sono denominati suoni sordi.

La laringe è una sorgente sonora inadeguata; il "ronzio" laringeo che viene prodotto durante la fonazione è di intensità molto bassa e non può essere sufficientemente variato per produrre la complessa gamma di suoni che compone il linguaggio umano. L'amplificazione e la modificazione del suono avvengono nel tratto vocale sopralaringeo, che può essere considerato come un tubo di 17 cm di lunghezza, stretto vicino alla laringe e di calibro sempre maggiore, man mano si procede attraverso faringe e cavità orale e nasale. Questo tubo agisce da amplificatore passivo del suono. (L'analogia è con il megafono: sistemare le mani a coppa intorno alle labbra allunga il tratto vocale e aumenta il volume della voce.) Il tratto vocale sopralaringeo modifica la vibrazione di base della laringe, alterandone geometria, lunghezza e calibro, fornisce una serie di risonatori che possono attenuare o amplificare alcune frequenze sonore e interrompere transitoriamente il flusso di aria in uscita e modificarlo al fine di produrre il linguaggio. Questo processo è noto come articolazione. La gamma di suoni che il tratto vocale umano è in grado di produrre è molto ampia, sebbene ciascun linguaggio ne impieghi solo una gamma limitata per esprimere significati.

CONTROLLO MUSCOLARE DEL FLUSSO AEREO

La normale ventilazione richiede movimenti ritmici della gabbia toracica prodotti da muscoli intercostali e diaframma, e da una serie di muscoli accessori, situati nel collo, nell'arto superiore e nell'addome, che presentino un'inserzione in qualche punto della gabbia toracica. Il torace è in grado di rispondere meccanicamente a richieste di ossigeno molto variabili. Da un volume corrente a riposo di 500 mL con frequenza respiratoria di 12 atti al minuto, la ventilazione può aumentare in individui allenati, durante un esercizio intenso, a un volume corrente di 4,5 litri con frequenze respiratorie di 20-25 atti al minuto.

I normali schemi di ventilazione vengono considerevolmente modificati durante l'eloquio, riflettendo le precise richieste che esso impone alla ventilazione. La principale sorgente di energia per la produzione dei suoni del linguaggio parlato è l'espiazione polmonare, anche se sono possibili altri meccanismi. Per rendere possibile l'eloquio, deve essere prodotta una pressione sufficiente al di sotto delle pieghe vocali. La pressione sottoglottica (differenza tra le pressioni dell'aria al di sopra e al di sotto delle pieghe vocali) deve essere superiore a un livello minimo per tutta la durata dell'articolazione. La pressione determina la vibrazione delle pieghe vocali, se il suono deve essere sonoro, o genera semplicemente flusso di aria per la produzione di suoni sordi. La pressione sottoglottica minima richiesta per l'eloquio è di 7 cmH₂O, che aumenta quando vengono prodotti suoni di elevata intensità o quando i suoni sono forzati.

Per generare una pressione sufficiente è necessario che la ventilazione non sia ritmica. All'inizio della fonazione, l'inspirazione è di solito di 1,5 litri, più profonda di quella che avviene nella ventilazione normale e tranquilla, assicurando in tal modo che sia immagazzinata aria sufficiente a mantenere una pressione sottoglottica adeguata per tutta la durata dell'articolazione. L'inspirazione è a sua volta più rapida, 0,5 secondi contro 2-3 secondi. L'espiazione è di durata maggiore del normale, arrivando talvolta a 30 secondi, perché il tratto vocale a livello della laringe è più ristretto al fine di garantire che la pausa per l'inspirazione successiva sia condotta nel momento adatto all'eloquio. Al termine della prima inspirazione durante l'eloquio continuato, il volume polmonare non ritorna completamente ai livelli di riposo. Una conversazione richiede normalmente un livello di capacità polmonare maggiore di quello necessario alla normale ventilazione, tranquilla.

Gli schemi non ritmici durante l'eloquio richiedono uno sforzo inspiratorio maggiore e, per la maggior parte delle persone, un uso maggiore del diaframma, solitamente in combinazione con i muscoli addominali che si inseriscono sulle ultime coste (essi stabilizzano le inserzioni costali del diaframma, aumentando l'efficacia della sua azione). Tuttavia, le differenze principali si notano nell'espiazione. L'eloquio avviene a volumi polmonari più alti, condizione che determina un

maggiore accumulo di forze elastiche di ritorno di polmoni e gabbia toracica. La pressione sottoglottica è il prodotto di queste forze elastiche e delle forze muscolari generate dai muscoli espiratori. All'inizio della fonazione, le forze elastiche non controllate genererebbero un'eccessiva pressione sottoglottica con conseguente spreco di aria e quindi di energia tale da influenzare l'intensità dei suoni. Al contrario, verso la fine dell'articolazione, nel momento in cui le forze elastiche diminuiscono, la pressione sottoglottica cadrebbe in mancanza di un ulteriore sforzo muscolare. Quindi, all'inizio dell'eloquio, i muscoli inspiratori, in particolare i muscoli intercostali esterni e le porzioni parasternali dei muscoli intercostali interni, restano contratti, e si rilassano lentamente per contrastare gli effetti dell'eccessivo ritorno elastico. Nel momento in cui le forze elastiche scendono al di sotto del punto in cui sono in grado di mantenere la minima pressione sottoglottica richiesta per la fonazione, i muscoli espiratori si contraggono per mantenere la pressione sottoglottica, a mano a mano che il volume di aria polmonare si avvicina al livello espiratorio di riposo. I principali muscoli coinvolti sono le porzioni costali dei muscoli intercostali interni e i muscoli sottocostale e trasverso del torace. La loro azione è coadiuvata dalla contrazione dei muscoli anteriori della parete addominale volti a comprimere l'addome. I muscoli accessori, come il muscolo grande dorsale, entrano in gioco soltanto alla fine di un'articolazione molto lunga o intensa, o nei pazienti in cui la funzione ventilatoria è compromessa.

Anche se la pressione sottoglottica tende a rimanere piuttosto costante durante la fonazione, si innalza quando i suoni sono forzati e si abbassa durante la produzione di suoni sordi, quando la laringe è meno costretta. In questi momenti, si attivano meccanismi compensatori volti ad assicurare che la pressione venga mantenuta; tali meccanismi non sono stati ancora chiariti, ma è evidente una partecipazione dei muscoli intercostali interni. I muscoli addominali anteriori sono a loro volta attivi durante il canto, l'urlo e nel tentativo di parlare senza le pause necessarie per l'inspirazione. Contrariamente a quanto si crede comunemente, il diaframma svolge un ruolo minore nella regolazione della forza di espiazione. A differenza dei muscoli intercostali, la muscolatura diaframmatica è dotata di scarsi fusi neuromuscolari, di conseguenza il controllo sul diaframma è limitato; si ottengono piccole variazioni con risultati migliori utilizzando i muscoli intercostali e addominali anteriori.

Nonostante il flusso espiratorio dai polmoni sia la sorgente di energia della maggior parte dei suoni del linguaggio parlato, vi sono altre sorgenti di flusso di aria. La laringe stessa può essere utilizzata per generare flusso aereo. Il suono /p/ viene prodotto dalla chiusura della laringe e dal suo successivo innalzamento a labbra chiuse, viene quindi utilizzata come un pistone. Successivamente, l'apertura delle labbra rilascia uno sbuffo di aria. Questo viene definito eiettivo ed è un esempio di flusso aereo glottico in uscita. Un flusso aereo glottico in ingresso è a sua volta possibile, anche se meno efficace; non si trovano esempi in inglese, ma solo in alcune lingue africane e dei nativi d'America. Un terzo tipo di flusso di aria è quello velare, in cui la superficie dorsale della lingua è innalzata contro il palato molle abbassato, in questo modo il tratto vocale è chiuso davanti a questo punto, a livello sia di labbra sia di lingua posta contro il palato duro. Si produce in questo modo uno schiocco, evenienza piuttosto rara. Un esempio non linguistico in inglese è il suono che viene prodotto per incoraggiare un cavallo. Un flusso di aria polmonare in entrata, come quello di un gemito o di un rantolo, è teoricamente possibile, ma nessuna lingua esistente utilizza questa sorgente di flusso di aria.

Dopo asportazione della laringe, ad esempio a seguito di neoplasia maligna, è possibile insegnare ai pazienti a deglutire aria, conservarla in un tratto dell'esofago, e quindi usarla come sorgente d'energia per produrre un flusso aereo esofageo in uscita (voce esofagea). Il parlato in questo caso ha le caratteristiche di un'eruttazione ed è scandito malamente. I pazienti laringectomizzati producono sempre frasi più brevi del normale, e quindi spesso si inseriscono protesi dotate di valvole e shunt chirurgici per garantire un maggiore flusso di aria in uscita deviando l'aria dal tratto respiratorio all'esofago.

FONAZIONE

Durante la respirazione, la rima della glottide è aperta per mantenere pervia la via aerea. Nella respirazione tranquilla la porzione anteriore, intermembranosa, della rima della glottide, vista dall'alto, appare di forma triangolare. Il vertice è anteriore e la base posteriore corrisponde a

una linea immaginaria, lunga circa 8 mm, che unisce le estremità anteriori dei processi vocali delle cartilagini aritenoidi. La porzione intercartilaginea, compresa tra le superfici mediali delle cartilagini aritenoidi, ha forma rettangolare, perché i due processi vocali sono paralleli tra loro. Durante la respirazione forzata, la rima della glottide si allarga e le corde vocali vengono completamente addotte per ampliare la via aerea. Le cartilagini aritenoidi ruotano lateralmente, i processi vocali si allontanano e fanno assumere alla rima della glottide una forma a diamante, in cui sia la porzione intermembranosa sia quella intercartilaginea appaiono triangolari. L'ampiezza massima della rima della glottide è nel punto di inserzione delle corde vocali sul processo vocale.

Durante l'eloquio le pieghe vocali vibrano agendo da sorgente sonora per il linguaggio parlato. Sono state elaborate una serie di teorie per spiegare il meccanismo di produzione della vibrazione, ma attualmente sono solo di interesse storico. La teoria mioelastica-aerodinamica è generalmente accettata come meccanismo alla base della vibrazione delle pieghe vocali, anche se non rende conto di tutti gli aspetti della fonazione.

Nel momento in cui inizia l'articolazione, durante l'espiazione, le corde vocali sono addotte: i muscoli cricoaritenoidi laterali e aritenoidi avvicinano sia la porzione intermembranosa sia quella intercartilaginea della glottide, chiudendo completamente la glottide o riducendo lo spazio tra le pieghe vocali a una fessura lineare. La mucosa che copre i muscoli aritenoidi, la piega interaritenoidica, sporge nella laringe quando questi muscoli adducono le cartilagini aritenoidi, e coadiuva quindi nella chiusura della porzione intercartilaginea della rima della glottide. Le corde vocali vengono a loro volta tese, prerequisito essenziale per la vibrazione. Queste azioni determinano un aumento della pressione sottoglottica, che prosegue sino al raggiungimento del punto in cui la forza muscolare di adduzione non è più sufficiente per opporsi alla pressione crescente, e le pieghe vocali sono forzate ad aprirsi un poco, rilasciando l'aria nel tratto vocale sopralaringeo. La pressione sottoglottica scende, quando cavità sopraglottica e sottoglottica diventano continue, e le pieghe vocali iniziano a chiudersi. Due meccanismi determinano la chiusura. Se viene mantenuta la tensione di adduzione, le pieghe vocali si chiudono. Inoltre, tale rapida chiusura viene coadiuvata da un processo fisico, noto come effetto Bernoulli. Forzare l'aria da una regione ad alta pressione a una a bassa, attraverso uno spazio ristretto, provoca un aumento nell'energia cinetica delle molecole ai margini dello spazio. L'effetto che ne consegue è quello di diminuire la pressione nello spazio tra le pieghe a livello delle pieghe stesse, e questa pressione negativa semplicemente "risucchia" e adduce le pieghe. Questo determina, ancora una volta, un aumento della pressione sottoglottica e il ciclo ricomincia. L'effetto è quello di provocare il rilascio di una serie di sbuffi di aria nel tratto vocale sopralaringeo a una frequenza di molte volte al secondo, che viene percepita come suono a una precisa frequenza (Figg. 27.12 e 27.13).

La sorgente di energia per la vibrazione non proviene dalla laringe stessa. Le pieghe vocali non si comportano come le forcelle di un diapason; il loro movimento principale è su un piano orizzontale, perpendicolare al movimento della colonna di aria, e vi è scarso movimento verticale. L'energia deriva dal movimento dell'aria generato dalle forze muscolari e dal ritorno elastico del torace, la laringe quindi si limita a spezzettare questa colonna in una serie di segmenti.

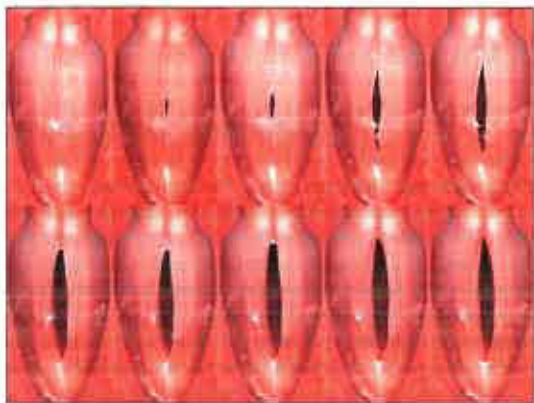


Fig. 27.12 Videomontaggio di un ciclo fonatorio normale, ottenuto utilizzando un fibroscopio rigido con illuminazione stroboscopica. (Per gentile concessione del Prof. Paul Carding.)

La teoria mioelastica-aerodinamica non spiega come la vibrazione delle pieghe vocali venga prolungata, né rende conto dell'ovvia componente muco-ondulatoria della vibrazione della piega vocale che è visibile all'osservazione stroboscopica della laringe. Senza l'immissione di ulteriore energia, la vibrazione delle pieghe vocali, come descritto sopra, non si prolungherebbe, ma gradualmente diminuirebbe. Affinché la vibrazione continui, è necessaria un'ulteriore immissione di energia. Per analogia, si pensi a un bambino in altalena. Perché il movimento continui, il genitore deve spingere il bambino in una precisa fase del ciclo, o il bambino deve prolungare da sé il movimento, facendo oscillare le gambe nel momento cruciale del ciclo di oscillazione. Nel caso della fonazione, la sorgente di questa energia addizionale non è chiara. Può derivare dall'inerzia della colonna di aria stessa, ovvero, una volta che le pieghe vocali si chiudono, la colonna di aria continua a muoversi verso l'alto poiché l'inerzia crea una pressione negativa sopra le corde vocali. In alternativa, l'energia può derivare dalla modalità di apertura e chiusura delle pieghe vocali. Nel momento in cui la pressione sottoglottica s'innalza, la porzione inferiore della piega si apre per prima, mentre il margine superiore si apre per ultimo, e nel momento in cui la pressione sottoglottica cade, le pieghe vocali si chiudono a partire dal margine inferiore. È stato suggerito che questa chiusura non uniforme determini forme diverse della glottide che possono condurre a pressioni negative differenti in fasi diverse del ciclo. Produce anche un movimento ondulatorio verticale delle pieghe, detta componente muco-ondulatoria. In questo caso, si può pensare a una bandiera mossa dal vento e ciò rifletterebbe la diversa rigidità dei vari strati delle pieghe vocali precedentemente descritti. Questa componente verticale impartisce una quantità di energia trascurabile alla colonna di aria, ma probabilmente conferisce armonici alla vibrazione laringea di base.

Il suono prodotto dal processo della fonazione ha tre caratteristiche: una frequenza, percepita come tonalità, un'intensità, percepita come volume, e un timbro, percepito come qualità della voce.

La frequenza fondamentale della voce umana è determinata dalla lunghezza, a riposo, delle corde vocali e varia in base a età e sesso. La gamma di frequenze della voce umana va da 60 a 500 Hz, con una media di circa 120 Hz negli uomini, 200 Hz nelle donne e 270 Hz nei bambini. Il meccanismo di variazione della frequenza non è completamente chiarito. Un aumento della pressione sottoglottica determina un innalzamento della frequenza. Tuttavia, durante l'articolazione la pressione sottoglottica sembra rimanere abbastanza costante, ciò suggerisce che il meccanismo di alterazione della frequenza risiede in modificazioni intrinseche delle pieghe vocali. Le variazioni di frequenza (cambiamenti di tonalità) durante l'articolazione sono determinate dalla complessa interazione tra lunghezza, tensione e spessore delle corde vocali; una di queste variabili non può essere alterata senza influire sugli altri due parametri. Cambiamenti macroscopici delle corde vocali dimostrano gli effetti di queste variabili. Corde vocali infiammate e edematose sono molto più spesse del normale ed esitano in una voce rauca. Durante la pubertà nei maschi, l'accrescimento della cartilagine tiroidea provoca l'allungamento delle corde vocali e l'abbassamento della frequenza primaria e la voce finisce per "rompersi". Nei momenti di panico, le corde vocali sono tese, il che significa che un grido di aiuto sarà uno strillo ad alta frequenza.

La tonalità viene innalzata aumentando la lunghezza delle pieghe vocali, come è confermato da esami endoscopici diretti della laringe. A prima vista ciò potrebbe non sembrare intuitivo, ma, nel momento in cui le corde vocali sono allungate, si verifica un conseguente assottigliamento e un cambiamento nella tensione. Anche se si tende spesso a paragonare le corde vocali con la vibrazione di uno strumento ad arco, l'analogia migliore è quella con un elastico: se un elastico viene allungato, la tensione aumenta e lo spessore diminuisce. Le corde vocali possono essere allungate fino al 50% della loro lunghezza a riposo. È probabile che l'intonazione iniziale si ottenga grazie all'azione dei muscoli cricotiroidei, e che le fini regolazioni siano operate dai muscoli vocali. La paralisi di entrambi i muscoli cricotiroidei, solitamente associata alla perdita di neuroni veicolati dal nervo laringeo superiore (come esito di lesione dei nuclei vagali nell'ictus del tronco cerebrale), provoca raucedine permanente e incapacità a variare la tonalità della voce. È importante ricordare che una volta che le corde vocali sono messe in movimento, si allontanano dalle condizioni iniziali a causa della vibrazione. Il feedback uditivo dei suoni prodotti viene utilizzato per realizzare piccole correzioni compensatorie a lunghezza, tensione e spessore al fine di mantenere una tonalità costante.

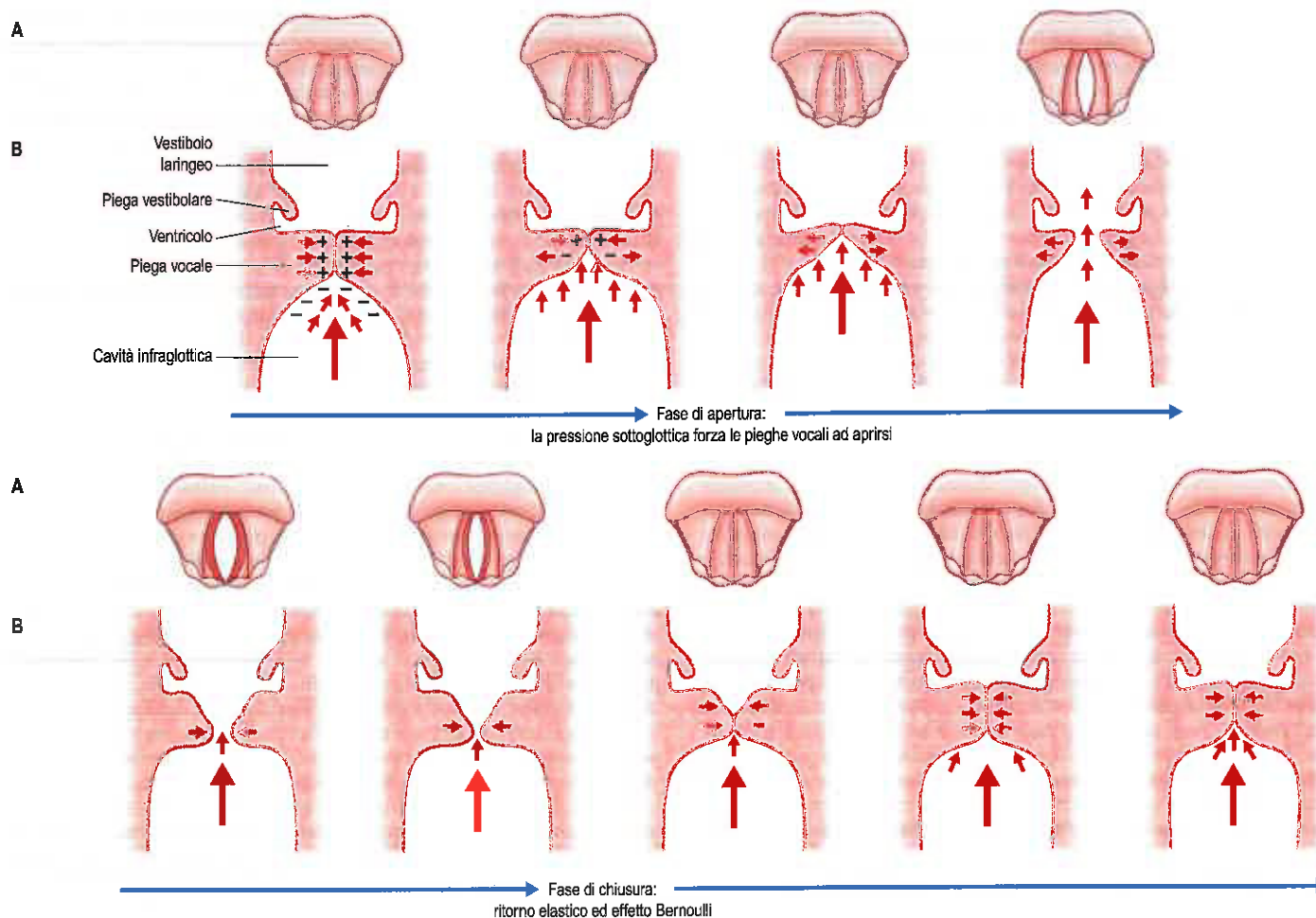


Fig. 27.13 Posizione delle corde vocali durante un ciclo di vibrazione della piega vocale (ciclo fonatorio). A. Veduta superiore. B. Veduta coronale.

Qualsiasi allungamento delle corde vocali tende ad assottigiarle. Lo spessore può essere aumentato dalla porzione vocale del muscolo tiroaritenoidico; l'accorciamento del muscolo vocale determina un rilassamento delle corde vocali e al tempo stesso ne aumenta lo spessore. Variazioni nella tensione delle corde vocali sono prodotte dagli stessi muscoli che ne modificano la lunghezza e precisamente i muscoli crico tiroideo, cricoaritenoidico posteriore e vocale, con azione probabilmente isometrica.

Il meccanismo che provoca l'aumento d'intensità è soggetto a minori discussioni. Suoni intensi sono prodotti aumentando la pressione sottoglottica. Questo si ottiene, alternativamente, mediante variazioni del quoziente di apertura della glottide (rapporto tra tempo trascorso in fase aperta rispetto alla durata totale del ciclo). Nell'eloquio normale, questo rapporto si aggira su 0,5, mentre nell'eloquio molto intenso può scendere a 0,3.

Il timbro, o qualità della voce, si riferisce alla qualità stridula o calda della voce. A volumi alti la voce tende a essere più stridula, in particolare nelle voci non allenate, le componenti ad alta frequenza predominano perché sono necessarie pressioni sottoglottiche più alte per sostenere l'aumentato volume. È possibile evitare in parte questo problema, aumentando il flusso di aria, piuttosto che la pressione.

Una distinzione fondamentale nel linguaggio deve essere fatta tra suoni sonori e sordi: in quasi tutte le lingue è presente questa distinzione. L'articolazione è stata descritta precedentemente. Nei suoni sordi, le pieghe vocali non vibrano e sono aperte sotto l'azione del muscolo cricoaritenoidico posteriore. L'energia dal flusso di aria è quindi utilizzata da altre porzioni del tratto vocale per generare il suono, solitamente riducendo o bloccando il flusso di aria. Tuttavia, la fonazione non è un processo del tipo "tutto o niente", ma è soggetta a considerevoli modificazioni e regolazioni. Nella voce modale, ovvero nell'eloquio a tonalità abituale, le forze che agiscono sulle pieghe vocali sono modeste, le pressioni mantenute e l'aria conservata. Tuttavia la fonazione può avvenire anche quando le corde vocali sono più aperte del normale, producendo un eloquio soffiato (*breathy*) con maggior uscita di aria per ciclo

fonatorio. Alcune lingue dell'Asia meridionale sfruttano la differenza tra suoni soffiati (*breathy*) e non, mentre nelle lingue europee, una voce soffiata (*breathy*) è riconosciuta semplicemente come caratteristica dell'eloquio di alcuni soggetti. Dall'altra estremità dello spettro vocale c'è lo stridio, in cui le pieghe vocali sono più chiuse del normale. Diversi speakers abitualmente potranno utilizzare impostazioni differenti della laringe che contribuiscono a definire la loro particolare qualità sonora. Nel sussurro, la porzione intramembranosa della glottide è chiusa, mentre la porzione intercartilaginea resta aperta, determinando la caratteristica forma a Y della glottide e la maggiore uscita di aria per ciclo fonatorio.

La funzione principale della laringe è quella di agire da sorgente sonora, ma nel linguaggio può anche funzionare come generatore di flusso aereo e come articolatore.

ARTICOLAZIONE

Il suono prodotto dalla fonazione non è un tono puro dal momento che vengono generati anche diversi armonici, multipli della frequenza fondamentale. Gli armonici conferiscono alla nota di una particolare frequenza la sua caratteristica peculiare. Un "La" suonato con un oboe o un violino è immediatamente riconoscibile a causa dei differenti armonici generati dalle caratteristiche dello strumento. Gli spettri armonici delle voci individuali differiscono e variano anche in base alla modalità di fonazione adottata. Nel tratto vocale umano, la frequenza fondamentale e i relativi armonici sono trasmessi alla colonna di aria che si estende dalle corde vocali all'esterno, principalmente attraverso la bocca. Parte del flusso aereo può anche essere dirottato nelle cavità nasali, quando il palato molle è abbassato per permettere il passaggio di aria nella rinfaringe. Il tratto vocale sopralaringeo agisce come risonatore selettivo la cui lunghezza, forma e volume possono essere modificati dall'azione dei muscoli di faringe, palato molle, istmo delle fauci, lingua, guance e

labbra; dalle posizioni relative dei denti delle arcate superiore e inferiore, determinate dal grado di apertura e protrusione, o retrazione della mandibola; e da alterazioni nella tensione delle pareti della colonna, in particolare nella faringe. Pertanto la frequenza fondamentale (tonalità) e gli armonici prodotti dal passaggio di aria attraverso la glottide sono modificati da variazioni nel tratto vocale sopralaringeo.

Gli armonici possono essere amplificati o attutiti. La frequenza fondamentale e gli armonici a essa associati possono essere aumentati o diminuiti da appropriati innalzamenti o abbassamenti, rispettivamente, di osso joide e laringe, considerati come unità, grazie alla contrazione selettiva dei muscoli estrinseci della laringe. Effettivamente, questi movimenti accorciano o allungano la colonna di risonanza e alterano in parte anche la geometria delle pareti delle vie di transito dell'aria. L'analisi della voce umana mostra che possiede, per tutte le frequenze fondamentali, uno schema di armonici simile, determinato dal tratto vocale che agisce come filtro selettivo e risuonatore. Ciò è indispensabile per mantenere costante la qualità della voce senza la quale l'intelligibilità andrebbe persa (la riproduzione di un discorso registrato privato degli armonici è completamente incomprensibile). Ciascuna voce umana è unica, ed è stato suggerito di utilizzare lo spettro di frequenza di ciascuna voce per l'identificazione personale.

Labbra, cavità orale, lingua, denti, palato, faringe e cavità nasale, con rapide variazioni conferiscono al suono, prodotto dal flusso di aria in uscita, una qualità specifica. La fonetica si occupa principalmente di definire come i suoni del linguaggio sono prodotti e, quindi, il ruolo dell'apparato vocale in questo processo. Per analizzare il modo in cui gli articolatori vengono utilizzati nei diversi suoni del linguaggio, le parole sono suddivise in unità dette fonemi, definiti come unità minime distintive sequenziali utilizzate in tutti i linguaggi.

Il tratto vocale umano può produrre molti più fonemi di quelli utilizzati in ogni singola lingua. Non tutte le lingue utilizzano gli stessi fonemi, e all'interno di una stessa lingua, i fonemi possono variare tra regioni differenti della stessa nazione e in altre nazioni in cui quella stessa lingua è parlata. Riprodurre fonemi che non sono utilizzati nella parlata nativa è difficoltoso perché richiedono un posizionamento estraneo degli organi del linguaggio. Un madrelingua di qualsiasi lingua riconosce rapidamente le origini di chi tenta di utilizzare la sua lingua. Un individuo che parla una seconda lingua, lo farà solitamente con l'accento caratteristico della sua prima lingua, perché sta utilizzando, per ciascun fonema, configurazioni familiari del proprio tratto vocale, invece del corretto posizionamento.

PRODUZIONE DELLE VOCALI

Tutti i suoni vocalici richiedono una fonazione derivante dalla vibrazione delle corde vocali. Ciascun suono vocalico possiede armonici superiori caratteristici (spettro di frequenza) che mostrano picchi di energia a determinate frequenze. Questi picchi di energia sono sempre multipli delle frequenze fondamentali e sono detti formanti. I formanti sono il risultato degli effetti combinati di fonazione, risonanza selettiva del tratto vocale e proprietà della testa, come diffusore sonoro. I diversi suoni vocalici sono determinati da forma e dimensioni della bocca, e a questo livello la posizione di lingua e labbra è la variabile più importante. La lingua può essere posta in posizione in alto o in basso (vocali chiuse e aperte), o più in avanti o indietro (vocali anteriori e posteriori), mentre le labbra possono essere arrotondate o distese.

PRODUZIONE DELLE CONSONANTI

La produzione delle consonanti implica sempre un certo grado di restringimento del tratto vocale. Vi sono molte più consonanti che vocali e, in generale, le consonanti non possono essere combinate per formare sillabe. La classificazione delle consonanti è complessa e va oltre le premesse di questo libro, ciò che segue è un semplice riepilogo (per ulteriori dettagli si consiglia di consultare un testo di fonetica).

Le consonanti sono classificate sulla base del punto dove avviene il restringimento, definito sito di articolazione, del grado e dell'estensione del restringimento, detti modalità di articolazione, della forma del restringimento, detto anche "strozzatura"; e della presenza o assenza di vibrazione delle pieghe vocali, in questo caso le consonanti sono definite rispettivamente sonore o sorde.

Le consonanti possono anche essere classificate come labiali, dentali, alveolari, velari, uvulari, faringee o glottiche, secondo che il punto di massima costrizione si trovi rispettivamente a livello di labbra, denti, processo alveolare dietro i denti, palato, faringe o glottide (Fig. 27.14). Diverse porzioni di lingua sono utilizzate in combinazione con i siti di articolazione, elencati in precedenza. Gli studiosi di fonetica suddividono la lingua in apice, margine anteriore, porzione anteriore della superficie dorsale, porzioni centrale e posteriori della restante parte del dorso e porzione della radice. Queste suddivisioni non hanno alcuna ovvia relazione con i punti di repere anatomici sulla lingua, ma sono utili nel descrivere le porzioni della superficie dorsale della lingua che entrano in contatto con le altre aree della cavità orale. Analogamente, la modalità di articolazione può variare da una chiusura completa a un leggero restringimento. Una chiusura completa del tratto vocale viene detta blocco, e le consonanti occlusive. Un restringimento sufficiente a produrre turbolenza dell'aria nel tratto vocale, percepito come un suono fruscante, viene detto fricativo e le consonanti fricative. Le consonanti approssimanti sono prodotte da un grado di chiusura non sufficiente a determinare una turbolenza, ma maggiore di quello necessario per le vocali. Le consonanti nasali implicano un blocco a livello della cavità orale, con il palato molle abbassato per permettere al flusso di aria di entrare nel naso, e, a differenza dei blocchi veri e propri, possono essere prolungate. La "strozzatura" descrive la forma del restringimento, ad esempio una consonante laterale prevede una depressione dei margini laterali della lingua, mentre una consonante solcata è prodotta dalla formazione di un solco sulla superficie dorsale della lingua. Le consonanti, se prodotte con le corde vocali in vibrazione, sono dette sonore, senza vibrazione della piega vocale, sono dette sorde.

Il modo migliore per illustrare i sistemi di classificazione in uso è contrapporre la produzione di diverse coppie di consonanti in cui solo uno o due parametri variano. La /p/ di pino, la /b/ di biro e la /m/ di mito, sono tutte prodotte da blocchi bilabiali, cioè date dall'avvicina-

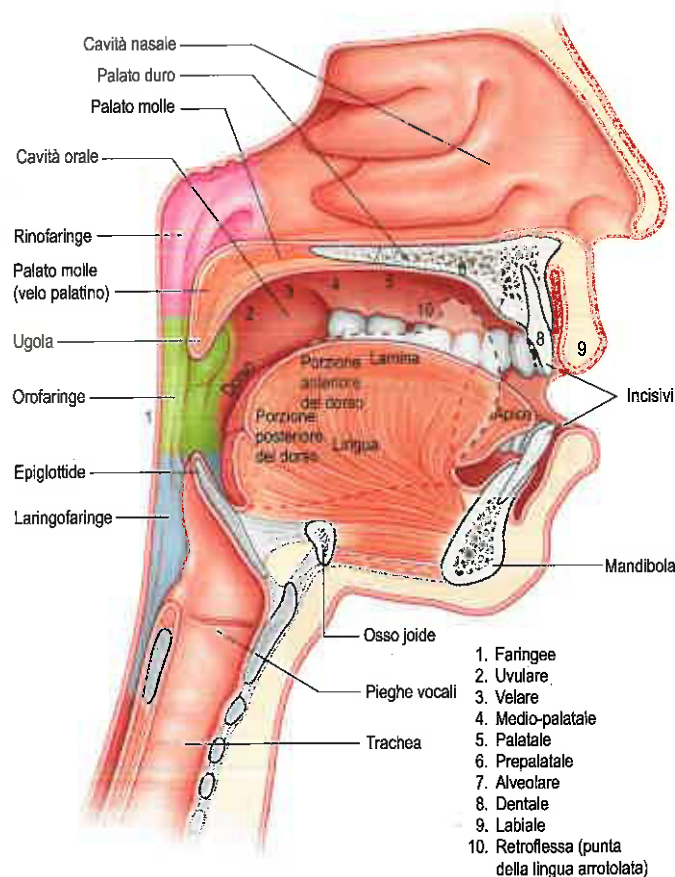


Fig. 27.14 Veduta sagittale del lato sinistro della testa, che mostra il tratto vocale sopralaringeo, gli articolatori e i punti di articolazione. La linea rossa tratteggiata indica la posizione della lingua durante la retroflessione (10).

mento delle labbra. La /b/ e la /m/ sono sonori, mentre la /p/ non lo è. Il contrasto tra la /b/ e la /p/ sta nella differente modalità di produzione del flusso di aria. La /b/ è prodotta tramite un flusso di aria polmonare in uscita, mentre la /p/ è prodotta a glottide chiusa – è quindi sorda – e la glottide viene successivamente innalzata, sfruttando la laringe come pistone per comprimere l'aria nel tratto vocale sopralaringeo, prima che termini il blocco. La /m/ differisce dalle altre due consonanti bilabiali perché è nasale, ciò implica l'abbassamento del palato molle per permettere all'aria di fuoriuscire attraverso la cavità nasale, e, a differenza degli altri due consonanti, può essere prolungata, come nel suono di approvazione. Le consonanti bilabiali possono essere contrapposte alle fricative labiodentali /f/ di foglia e /v/ di voglia, entrambe prodotte ritraendo il labbro inferiore al di sotto dei denti superiori. Nessuna delle due consonanti implica una chiusura completa delle labbra, ma entrambe producono una significativa costrizione del tratto vocale con turbolenza ben udibile: la /f/ è sorda, mentre la /v/ è sonora. Il suono sc (/f/) di scivolo è a sua volta una consonante fricativa che implica la formazione di un solco sulla lingua ed è associata con una significativa e udibile turbolenza; può essere messa in contrapposizione con la consonante approssimante laterale /l/ di lana, in cui i lati della lingua vengono abbassati. In questo caso la costituzione del restringimento e il grado di chiusura sono differenti: ad esempio, nel caso dell'approssimante /l/ la chiusura è insufficiente a produrre turbolenza. Il suono sc di scivolo può essere confrontato con il suono c "duro" /k/ di cane, in cui la posizione della lingua è differente: in c "duro" /k/ la superficie dorsale della lingua entra in contatto con il palato molle, mentre in sc l'apice della lingua o la superficie dorsale entrano in contatto con la regione postalveolare. L'esempio più efficace di differenza tra suoni sonori e sordi può essere valutato se si confronta il suono /s/ di sole in con il suono /z/ di zebra. Se la laringe viene palpata con delicatezza mentre si pronuncia il suono prolungato sordo "ssssss" non si percepisce alcuna vibrazione, ma se "ssssss" viene trasformato in un prolungato "zzzzzz", la vibrazione nella laringe diviene facilmente riscontrabile. La posizione della lingua e degli altri articolatori è esattamente la stessa sia per /s/ sia per /z/ e la differenza tra i due suoni è nella presenza o assenza di fonazione.

Bibliografia

- Aronson AE, Bless DM 2009 Clinical Voice Disorders, 4th ed. New York: Thieme.
A comprehensive summary of the organic disorders of voice due to laryngeal structural changes and neurological disease, as well as psychogenic voice disorders.
- Berkovitz BKB, Moxham BJ, Hickey S 2000 The anatomy of the larynx. In: Ferlito A (ed) Diseases of the Larynx. London: Chapman & Hall; pp. 25–44.
A description of all aspects of laryngeal anatomy, together with a very useful bibliography.
- Blitzer A, Brin MF, Ramig LO 2009 Neurologic Disorders of the Larynx, 2nd ed. New York and Stuttgart: Thieme.
A book dealing with the evaluation, diagnosis and management of sensory and motor disorders of the larynx. It also includes topics on the normal anatomy and physiology of the larynx.
- Dickson DR, Maue-Dickson W 1982 Anatomical and Physiological Bases of Speech. Boston: Little, Brown.
Some highly detailed descriptions of the structure of the larynx.
- Hollinshead WH 1982 Anatomy for Surgeons. Vol I: The Head and Neck, 3rd ed. Philadelphia: Harper & Row.
An older textbook that contains a lot of useful information not otherwise readily available. A guide to the earlier literature.
- Kaplan HM 1971 Anatomy and Physiology of Speech. New York: McGraw-Hill.
A thorough and comprehensive description of laryngeal anatomy and physiology.
- Welsh LW, Welsh JJ, Rizzo TA 1983 Laryngeal spaces and lymphatics: current anatomic concepts. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl 105:19–31.
A description of the 'tissue spaces' and lymphatic drainage of the larynx and their importance in determining the route of spread of tumours.
- Werner JA, Dünne AA, Myers JN 2003 Functional anatomy of the lymphatic drainage system of the upper aerodigestive tract and its role in metastasis of squamous cell carcinoma. Head Neck 25:322–32.
A discussion of the routes of lymphatic drainage from the larynx and related structures.

Sviluppo della testa e del collo

Lo sviluppo della testa è un processo distinto rispetto a quello del tronco, che dipende da geni, meccanismi di segnalazione e processi morfogenetici specifici. Questo capitolo fornirà una descrizione dello sviluppo della testa e del collo basata principalmente sui dati provenienti da studi su embrioni umani. Essendo questa informazione necessariamente solo descrittiva, sarà integrata da osservazioni di studi di discendenza e di genetica effettuati su embrioni murini, i cui risultati sembrano essere validi per tutti i mammiferi, incluso l'uomo. La descrizione dello sviluppo umano è tratta dalle seguenti fonti, che comprendono sia dati primari degli autori sia riferimenti a materiale più datato: Patten (1968), Hamilton et al. (1962), O'Rahilly e Müller (1987, 2001), Hinrichsen (1990), Steding (2009). I riferimenti a studi sperimentali nel ratto sono specificati nel testo.

L'evoluzione della testa dei vertebrati è stata resa possibile dalla comparsa di un nuovo stipite cellulare, la cresta neurale. Le cellule della cresta neurale hanno la capacità di formare i tessuti connettivo e scheletrico della testa, fornendo un notevole contributo alla formazione del cranio. Negli embrioni dei mammiferi le cellule della porzione craniale della cresta neurale migrano dalle estremità delle pliche neurali craniche ancora non aperte, diversamente da quanto accade per le cellule sia della cresta neurale del tronco sia della cresta craniale degli altri vertebrati, che iniziano la migrazione solo dopo la chiusura del canale neurale. La Figura 28.1 mostra vedute stilizzate di embrioni umani a uno stadio precoce della migrazione della cresta neurale (Fig. 28.1A) e al termine della migrazione della cresta (Fig. 28.1B). Si noti che tali vedute non mostrano le cellule della cresta neurale, che possono essere osservate agli stessi stadi di sviluppo negli embrioni murini nella Figura 28.2.

Nei ratti la mancanza di un marker di discendenza cellulare ha limitato la possibilità di seguire le cellule della cresta neurale dallo stadio in cui esse lasciano il neuroepitelio per raggiungere le loro localizzazioni definitive nei tessuti maturi. Questi studi mostrano tre diverse popolazioni di cellule della cresta neurale che migrano dalle pliche neurali craniali e che danno origine a cellule sia di tipo neuronale sia di tipo non neuronale (Jiang et al. 2002; si veda Fig. 28.2). La prima di queste

popolazioni (trigeminali) origina dalla regione diencefalica del prosencefalo, dal mesencefalo e dal prorombomero A del rombencefalo, che successivamente si divide per formare i primi due rombomeri (si veda Fig. 28.2A,B; si veda anche Fig. 9.2). Queste cellule della cresta neurale con un destino neuronale contribuiscono alla formazione del ganglio di Gasser. Le cellule non neuronali migrano invece in una vasta area per circondare il telencefalo e parte del diencefalo, formando le popolazioni mesenchimali frontonasali; migrano anche lateralmente al rombencefalo per formare il mesenchima delle regioni mascellare e mandibolare del primo arco branchiale (si veda Fig. 28.2C,D). La seconda popolazione (ioidea) dà origine al ganglio otico per poi migrare dal prorombomero B (che forma il terzo e quarto rombomero), nel secondo arco faringeo. La terza popolazione (vagale) ha un'origine più complessa dalle pliche neurali caudali all'otocisti, o prorombomero C. Queste cellule contribuiranno non solo alla formazione dei gangli dei nervi glossofaringeo e vago, ma alcune di queste, che fanno parte delle cellule non neuronali della cresta vagale che migrano nel terzo, quarto e sesto arco faringeo, si porteranno fino al cuore per contribuire alla divisione del tratto di efflusso cardiaco (Jiang et al. 2000). La cresta neurale dà anche origine ai gangli parasimpatici e ai nervi parasimpatici postgangliari della testa e del collo. Per una descrizione completa del contributo neuronale delle cellule della cresta neurale, si veda il Capitolo 9. Metodi istologici hanno rivelato che le cellule della cresta neurale craniale dell'uomo e del topo presentano origini e percorsi di migrazione simili (O'Rahilly e Müller 2007).

Caudalmente alla regione segmentata del canale neurale craniale, le cellule della cresta neurale provenienti dalla regione occipitale (prorombomero D/ottavo rombomero) migrano insieme ai mioblasti occipitali per formare il fascicolo dell'ipoglosso, differenziandosi infine per formare il tessuto connettivo (dalla cresta neurale) e la muscolatura (dai mioblasti) della lingua. Nessun ganglio sensitivo è formato dalla cresta neurale occipitale negli embrioni umani. L'origine dei rombomeri e delle regioni cerebrali negli embrioni umani è mostrata nelle Figure 9.2 e 9.12.

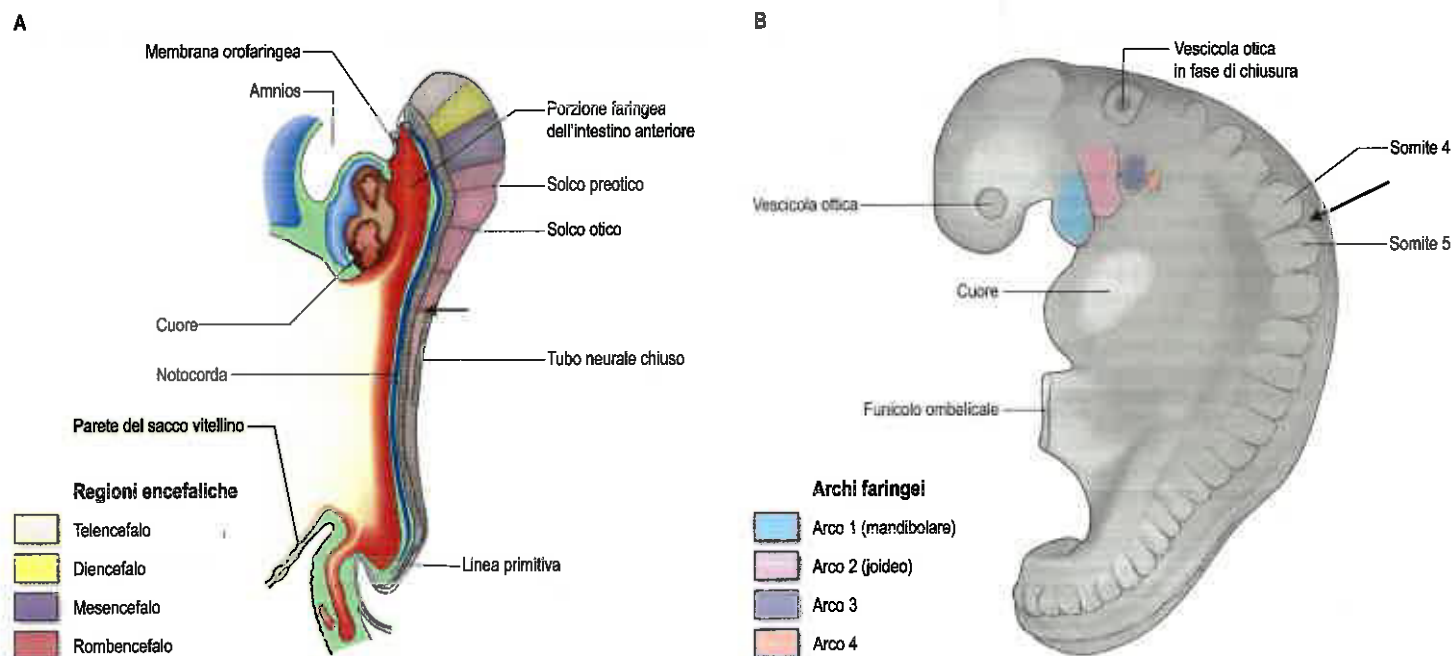


Fig. 28.1 Embrioni umani durante gli stadi precoci dello sviluppo della testa. Il limite occipitocervicale è indicato dalla freccia. **A.** Sezione sagittale di un embrione allo stadio 10 in cui la chiusura del canale neurale è cominciata a livello della futura regione occipitocervicale. **B.** Veduta laterale di un embrione allo stadio 12; il limite occipitocervicale tra i somiti 4 e 5 è indicato dalla freccia (si veda anche Fig. 9.2).

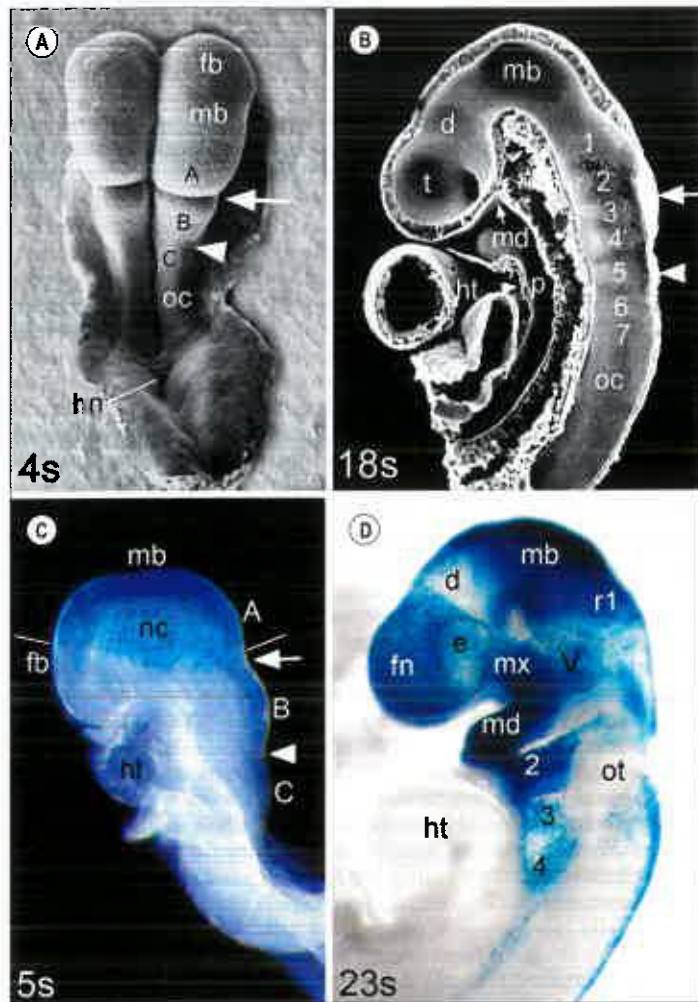


Fig. 28.2 Teste di embrioni murini durante il periodo della migrazione delle cellule della cresta neurale craniale. **A,B.** Micrografie al microscopio elettronico (**A.** Veduta dorsale. **B.** Sezione mediana) di embrioni all'inizio (4 paia di somiti, veduta interna) e alla fine (18 paia di somiti, veduta interna) del periodo della migrazione delle cellule della cresta neurale. Allo stadio a 4 somiti le pliche neurali sono convesse e il rombencefalo è diviso nei prorombomeri A, B e C dai solchi preotico (freccia) e otico (punta di freccia); allo stadio a 18 somiti il canale neurale è chiuso e il rombencefalo è diviso in sette rombomeri (numerati) e nelle regioni occipitali (oc) non segmentate. La tasca di Rathke è indicata da una piccola freccia in (**B**). **C,D.** Vedute laterali degli embrioni agli stadi a 5 e a 23 somiti che presentano un marker permanente per le cellule della cresta neurale e per l'epitelio neurale, da cui originano le cellule della cresta trigeminale (colorazione blu). Le cellule della cresta neurale trigeminale (nc) migrano come un aggregato a forma di velo al di sotto della superficie ectodermica, originando come un gruppo continuo a partire dal prorombomero A, dal mesencefalo e dalla regione caudale diencefalica del prosencefalo, nella regione frontonasale (fn) e nel primo arco (le linee indicano il livello del fronte di migrazione). Dopo la migrazione, le cellule della cresta neurale frontonasale (fn) ricoprono il telencefalo e il diencefalo rostrale, circondando l'occhio (e); le popolazioni della cresta neurale mascellare (mx) e mandibolare (md) popolano il primo arco faringeo; è anche presente l'abbozzo del ganglio di Gasser (v). Le cellule joidee della cresta neurale provenienti dal prorombomero B hanno popolato l'arco joideo e l'abbozzo del ganglio VII/VIII, rostralmente all'otocisti (ot); le cellule della cresta vagale dal prorombomero C sono in migrazione verso gli archi terzo e quarto e stanno iniziando a formare gli abbozzi dei gangli glossofaringeo e vagale, caudalmente all'otocisti. Altre abbreviazioni: d, diencefalo; hn, nodo di Hensen; ht, cuore; mb, mesencefalo; p, faringe; r1, rombomero 1 del rombencefalo; t, telencefalo. (**A,B.** Da Morriss-Kay GM, Wilkie AOMW 2005 Growth of the normal skull vault and its alteration in craniosynostosis. *J Anat* 207:63-53, con autorizzazione. **C,D.** Da Jiang X, Iséki S, Maxson RE et al. 2002 Tissue origins and interactions in the mammalian skull vault. *Dev Biol* 241:106-16, con autorizzazione.)

I placodi ectodermici appaiono come aree di epitelio colonnare o pseudostratificato all'interno dell'epitelio, peraltro squamoso, dell'ectoderma superficiale. Tre coppie di placodi contribuiscono alla forma-

zione degli organi sensitivi, formando l'epitelio olfattorio, il cristallino e l'otocisti. Essi vanno incontro a modificazioni morfogenetiche per formare dapprima una cavità e poi, per il cristallino e il bulbo oculare, una cisti chiusa (vescicola). I placodi epifaringei sono situati all'interno dell'ectoderma dorsale del secondo, terzo e quarto arco faringeo. Alcune delle cellule che li compongono vanno incontro a trasformazione epiteliomesenchimale unendosi agli aggregati sottostanti delle cellule della cresta neurale per formare così i neuroblasti sensitivi nei gangli cranici sensitivi V, VII, IX e X. Alcune cellule provenienti dall'otocisti delaminano in maniera simile, contribuendo alla formazione del ganglio dell'VIII nervo cranico (si veda Fig. 9.18).

La trasformazione epiteliomesenchimale di alcune cellule provenienti dai placodi ectodermici contribuisce per un terzo alla formazione del mesenchima craniale. È importante notare che il termine "mesenchima" descrive semplicemente un'organizzazione cellulare lassa associata a una ricca matrice extracellulare, a differenza dei foglietti di tessuto epiteliale semplice, che formano i foglietti ectodermico esterno ed endodermico interno degli embrioni in fase precoce di sviluppo. Prima della migrazione delle cellule della cresta neurale, dalle estremità delle pliche craniche neurali alle loro sedi definitive, il solo mesenchima nella testa dell'embrione è il "mesenchima primario", cioè le cellule mesenchimali formate dalla trasformazione epiteliomesenchimale nel foglietto primitivo. Nella testa non è presente il mesenchima della lamina laterale, in quanto il mesenchima craniale è interamente parassiale. Il mesenchima cranico derivato dai placodi e dalla cresta mesenchimale primaria e neurale presenta una distribuzione specifica e dà origine anche a strutture specifiche che non sono intercambiabili.

La prima divisione che si forma in senso trasversale nelle fasi di sviluppo iniziali dell'encefalo embrionale è il solco preotico (si veda Fig. 28.1A e 28.2A) che peraltro segna il limite tra i prorombomeri A e B. Questa suddivisione precoce ha un grande rilievo in un'ottica sia funzionale sia organizzativa, poiché separa le regioni di origine delle popolazioni scheletrogeneiche della cresta neurale che danno il contributo principale al cranio da quelle che formano strutture scheletriche nel collo (osso joide e laringe). Durante la neurulazione craniale, i prorombomeri vanno incontro a suddivisioni in modo tale che con il tempo la regione cerebrale del canale neurale si chiude e sette rombomeri possono essere distinti in maniera netta. La regione occipitale (adiacente ai quattro somiti occipitali) rimane invece non segmentata (si veda Fig. 28.2B). (Per analogia con il rombencefalo segmentato, la regione occipitale viene definita anche prorombomero D/rombomero 8.) L'organizzazione segmentale della testa dell'embrione caudalmente al prorombomero A è correlata all'espressione dei geni *HOX* (scritti *Hox* nel ratto) che si sono conservati nel corso dell'evoluzione e che hanno i loro confini rostrali in corrispondenza delle specifiche divisioni dei rombomeri; i geni *Hox* sono espressi anche nelle cellule della cresta neurale corrispondenti (Santagati e Rijli 2003; si veda Fig. 9.16). Esperimenti genetici nel topo e in altri vertebrati hanno mostrato che il modello scheletrico del primo arco faringeo dipende dalla mancata espressione del gene *Hox* nelle cellule della cresta neurale che migrano verso di esso, mentre il modello scheletrico del secondo arco dipende dall'espressione di *Hoxa2*. Ricerche sull'espressione del gene *Hox* nel terzo, quarto e sesto arco non hanno mostrato altresì chiare implicazioni di questo gene nel determinismo dell'organizzazione scheletrica.

FARINGE EMBRIONALE E ARCHI FARINGEI

La porzione più craniale dell'intestino primitivo, la faringe embrionale, è l'impalcatura intorno a cui sono costruiti la faccia, il palato e le strutture anteriori del collo. Lo sviluppo di questa regione, che vede i contributi della cresta neurale, del mesenchima parassiale, dell'ectoderma di superficie e dell'endoderma dell'intestino anteriore, implica l'integrazione spazio-temporale del movimento cellulare, della crescita tissutale e delle interazioni tissutali. A mano a mano che popolazioni successive di cellule della cresta neurale migrano intorno alla faringe a livelli progressivamente più caudali, si formano cinque paia di archi faringei (indicate con i numeri 1, 2, 3, 4 e 6 come si conviene in anatomia comparata). Questo processo si completa negli stadi 14-15 (5ª settimana). I solchi, o fessure faringee, separano gli archi esternamente e, sul versante interno, corrispondono a depressioni dette tasche faringee. Gli archi

faringei sono anche noti come archi branchiali a causa delle loro origini evolutive quali supporti delle branchie nei primi vertebrati. Molte delle modificazioni osservate nel corso dello sviluppo della faringe dei mammiferi riflettono le origini dello sviluppo evolutivo di questa regione. Dato che il termine "branchiale" significa "delle branchie", nella descrizione dell'embriologia umana che segue sarà impiegato il termine "arco faringeo".

Ogni arco faringeo è composto, esternamente, da un rivestimento epiteliale, l'ectoderma, e, internamente, dall'endoderma riempito di mesenchima, che origina principalmente dalla cresta neurale, ma con un contributo anche dal mesenchima derivato dalla lamina primitiva (mesenchima parassiale) (Fig. 28.3B; Tabella 28.1). Le cellule della cresta neurale di ogni arco formano un elemento scheletrico con il tessuto connettivo associato; esse danno origine anche alle pareti

dell'arco aortico, che peraltro è delimitato dall'endotelio derivato dal mesoderma angiogenico. Il mesenchima parassiale forma anche la componente muscolare associata a ciascun arco faringeo. Negli embrioni murini, un marcatore di discendenza cellulare ha mostrato che, entro 10,5 giorni di vita embrionale (equivalenti nell'uomo allo stadio 13 o a circa 32 giorni), le cellule mesenchimali di derivazione mesodermica hanno fornito agli archi faringei sia cellule angiogeniche sia cellule miogene (Yoshida et al. 2008). L'innervazione motoria e sensitiva deriva dai nervi cranici arco-specifici. Per una panoramica del destino di questi tessuti nella faringe, si vedano la Tabella 28.1 e le Figure 28.5-28.7.

Poiché l'organizzazione della faringe embrionale e delle strutture correlate è simile in tutti gli embrioni dei vertebrati, questa fase è stata indicata con il termine "faringula".

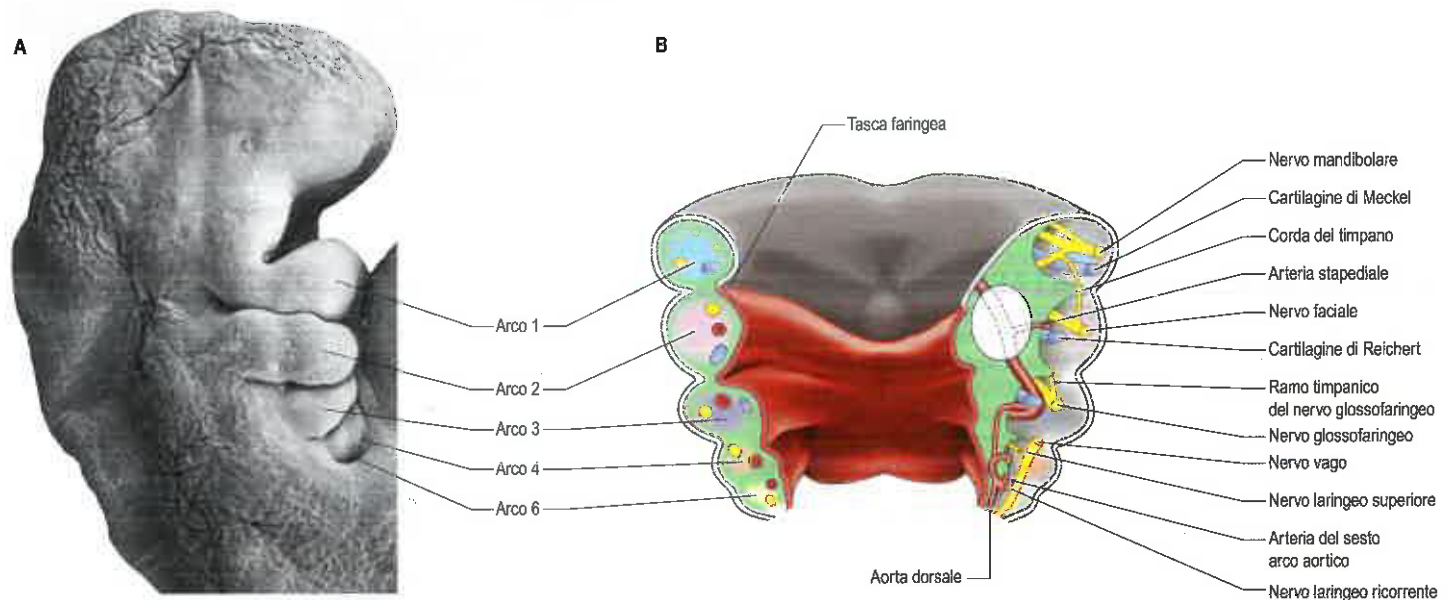


Fig. 28.3 Sviluppo dell'arco faringeo. **A.** Micrografia a scansione elettronica di un embrione umano (stadio 14/15), che mostra la faccia laterale destra degli archi faringei; sul secondo arco sono visibili le prominenze auricolari. **B.** Regione faringea (stadio 15) osservata dalla faccia dorsale. L'intero lato sinistro e parte del lato destro del tetto endodermico della faringe sono stati rimossi per evidenziare i solchi nelle sue pareti laterali e nel pavimento, nonché i nervi, le arterie e le cartilagini degli archi. La posizione dell'otocisti di destra è mostrata come un ovale chiaro. (A. Per gentile concessione del Prof. G Steding, Georg-August-University of Göttingen, Göttingen, Germany.)

Tabella 28.1 Strutture derivate dagli archi faringei

Numero dell'arco	Nome dell'arco	Cartilagine embrionale	Struttura derivata dalla cartilagine	Muscolo	Nervo	Arteria
1	Mandibolare	Quadrato di Meckel	Incidine Martello Legamento anteriore del martello Spina dell'osso sfenoide Legamento sfenomandibolare Apofisi geni della mandibola	Tensore del timpano Muscoli della masticazione Miloideo Ventre anteriore del digastrico Tensore del velo palatino	Tngemino (V) Divisione mandibolare	Arteria del primo arco aortico [transitoria]
2	Joideo	Di Reichert	Staffa Processo stiloideo dell'osso temporale Legamento stiloideo Piccolo corno e parte superiore del corpo dell'osso joide	Stapedio Stiloideo Muscoli faciali, inclusi	Faciale (VII) Muscolo buccinatore Muscolo platysma Ventre posteriore del digastrico	Arteria stapedia [transitoria]
3	Terzo		Grande corno e parte inferiore del corpo dell'osso joide	Stilofaringeo	Glossofaringeo (IX)	Arteria carotide comune, prima parte dell'arteria carotide interna
4	Quarto		Cartilagine tiroidea Cartilagine corniciata Cartilagine cuneiforme	Muscoli faringei e laringei estrinseci, elevatore del velo palatino	Vago (X) Ramo faringeo	Parte prossimale dell'arteria succlavia sulla destra Arco aortico tra le origini dell'arteria carotide comune sinistra e dell'arteria succlavia sinistra
6	Sesto		Cartilagini aritenoidi	Muscoli laringei intrinseci	Vago (X) Ramo laringeo ricorrente	La parte compresa tra il tronco polmonare e l'aorta dorsale diventa condotto arterioso sulla sinistra, scompare sulla destra

Il primo arco faringeo, differentemente dagli altri archi, possiede processi dorsali e ventrali, e appare a forma di C se osservato lateralmente. È anche chiamato "arco mandibolare"; in ogni caso, questa definizione non è totalmente appropriata, poiché anche la sua estremità prossimale (dorsale) contribuisce alle strutture maxillofaciali e palatofaringee e alla formazione dell'orecchio medio. Il secondo arco faringeo è chiamato arco joideo a causa del contributo che esso offre alla formazione dell'osso joide (e ad altre parti dell'apparato jomandibolare nei pesci). Il terzo, quarto e sesto arco non hanno una denominazione definita.

Gli archi mandibolari, riscontrati per la prima volta allo stadio 10, crescono in senso ventromediale nel pavimento della faringe per fondersi a livello del piano mediano, formando il margine ventrale dell'abbozzo della bocca al di sopra della prominente cardiaca (pericardiaca). I processi mascellari non sono chiaramente visibili in forma di strutture superficiali fino allo stadio 13: il loro ampliamento coincide con la proliferazione del mesenchima frontonasale in relazione alla formazione delle prominente nasali. Gli archi joidei appaiono allo stadio 11, i terzi archi allo stadio 12 e i quarti allo stadio 13; il sesto arco può essere identificato solamente attraverso la distribuzione delle arterie e dei nervi dell'arco, nonché attraverso una leggera proiezione sul versante faringeo. Il pavimento della faringe è formato principalmente dall'apposizione ventrale degli archi. Il margine inferiore del secondo arco cresce sopra gli archi inferiori e racchiude una depressione ectodermica, il seno cervicale (Figg. 28.3A e 28.4).

ELEMENTI SCHELETRICI DEGLI ARCHI FARINGEI

Gli elementi di tessuto scheletrico e connettivo degli archi 1-3 si formano in seguito alla condensazione del mesenchima derivato dalla cresta neurale, che successivamente, in parte o per tutta la sua lunghezza, diventa cartilagineo. Laddove il processo di condrogenesi è completo (cartilagini del primo e del secondo arco), l'elemento si estende in direzione dorsale fino a porsi in contatto con la base cranica, lateralmente al rombencefalo (Fig. 28.5). La cartilagine presente nell'arco può seguire il seguente destino: rimanere cartilaginea; andare incontro a ossificazione endocondrale; diventare legamentosa o una combinazione delle possibilità precedenti (Fig. 28.6).

La cartilagine del primo arco, la cartilagine di Meckel, forma lo scheletro inferiore della mandibola embrionale. Dopo che la mandibola si forma per ossificazione intramembranosa del mesenchima derivato dalla cresta neurale, che si trova in posizione laterale rispetto alla cartilagine di Meckel, si assiste alla degenerazione della stessa cartilagine, mentre il suo rivestimento persiste, andando a formare i legamenti malleolare anteriore e sfenomandibolare. In corrispondenza della sua estremità prossimale, l'ossificazione endocondrale forma due ossicini dell'orecchio medio, l'incudine e il martello. Questi ultimi sono omologhi alle ossa quadrato e articolare dei rettili, e l'articolazione che tra questi deriva, in una prospettiva evolutiva, dall'articolazione mascellare dei rettili. Nei rettili, il quadrato si forma dall'estremità caudale della cartilagine palato-pterigo-quadrata; si ritiene che le strutture derivate dalla cartilagine palato-pterigo-quadrata, nella scala evolutiva dei mammiferi, includano parte della grande ala dell'osso sfenoide e le radici delle sue lamine pterigoidee, insieme all'incudine. La porzione della cartilagine di Meckel che si estende dal foro mentale fino a livello di quella che diventerà la sinfisi mandibolare va probabilmente incontro a ossificazione e viene incorporata nell'osso mandibolare intramembranoso, mentre il resto della cartilagine è, infine, riassorbito.

La cartilagine del secondo arco, la cartilagine di Reichert, si estende in senso dorsoventrale dall'area intorno alla capsula otica al piano mediano. Si ossifica distalmente per formare la parte superiore del corpo e le piccole corna dell'osso joide, mentre prossimalmente per formare il processo stiloideo; tra queste due ossa, la cartilagine di Reichert diviene legamentosa, formando il legamento stilojoideo. Dà anche origine al più antico dei tre ossicini dell'orecchio, la staffa (omologo della *columnella auris* a forma di bacchetta dei rettili e degli uccelli). Le cartilagini del terzo, quarto e sesto arco formano solo lo scheletro anteriore del collo: la parte inferiore del corpo e le grandi corna dell'osso joide (terzo arco) e le cartilagini laringee. Negli archi, le cellule della cresta neurale danno anche origine a legamenti, tendini e tessuto connettivo. Al contrario, però, delle cartilagini degli archi 1-3, derivate dalla cresta neurale, le cartilagini laringee associate agli archi 4 e 6 (tiroidee, cricoidee e aritenoidi) originano dal mesoderma.

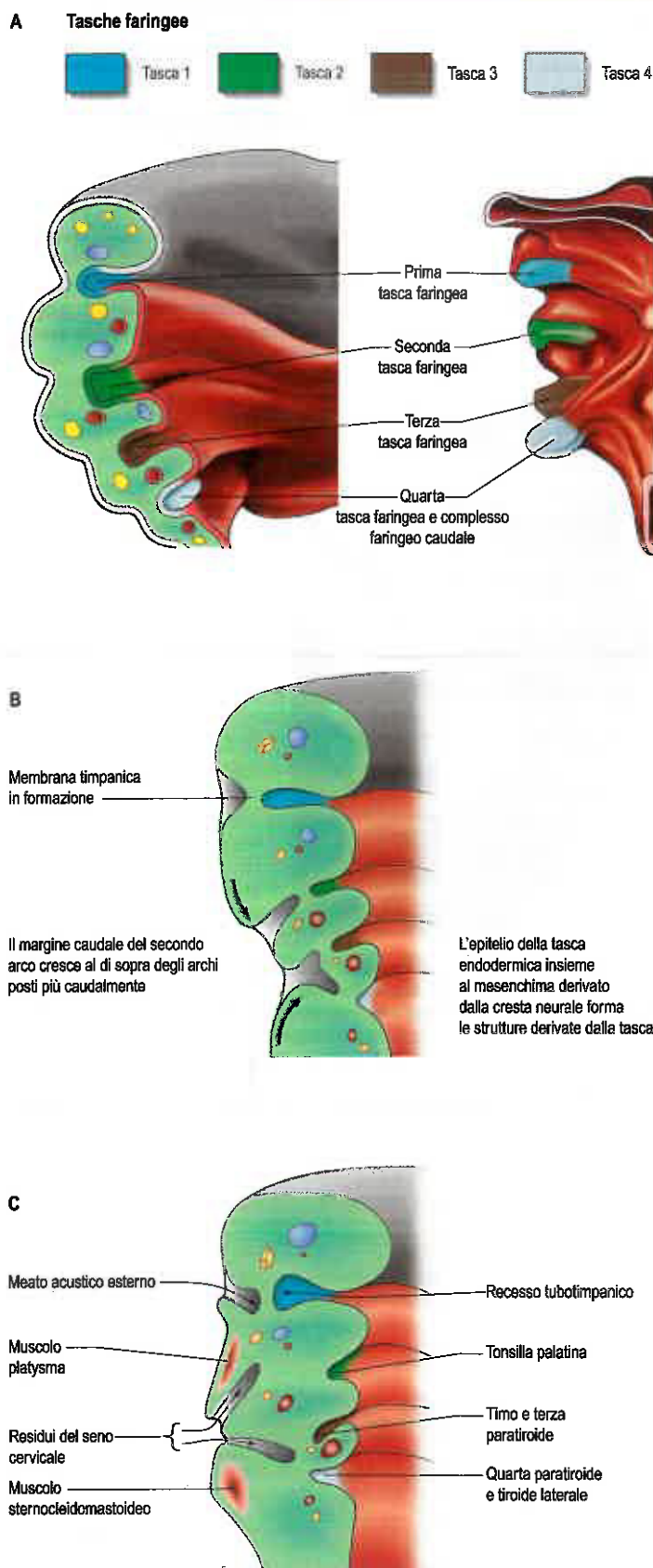


Fig. 28.4 Sviluppo della tasca faringeale. **A.** Disposizione delle tasche faringeale nelle fasi precoci dello sviluppo embrionale: a sinistra, faccia interna del pavimento faringeo vista dall'alto; a destra, faccia esterna del pavimento faringeo vista dal basso. **B.** Sezione coronale del lato sinistro della faringe allo stadio 18, che mostra alterazioni delle tasche faringeale internamente e delle fessure faringeale esternamente. **C.** Sezione coronale del lato sinistro della faringe allo stadio 19. Per lo sviluppo successivo, si veda anche la Figura 28.18.

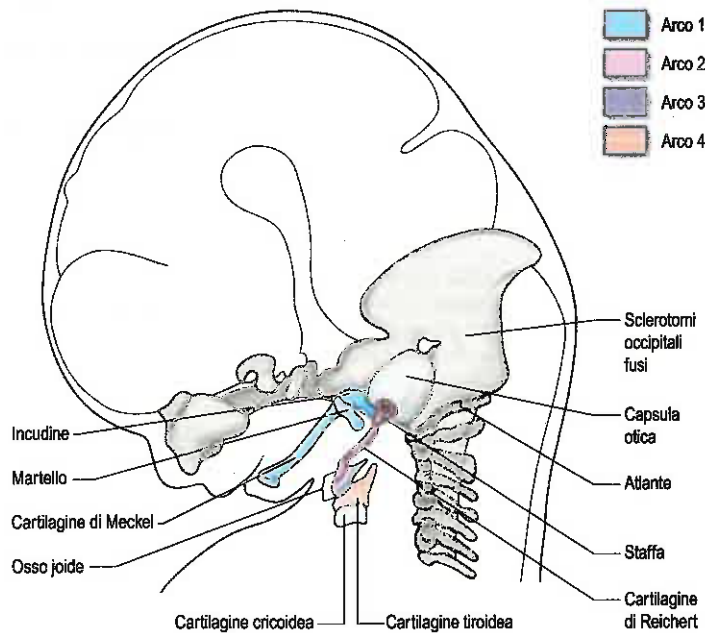


Fig. 28.5 Condrocranio e strutture derivate dalle cartilagini dell'arco, 7 settimane (stadio 20).

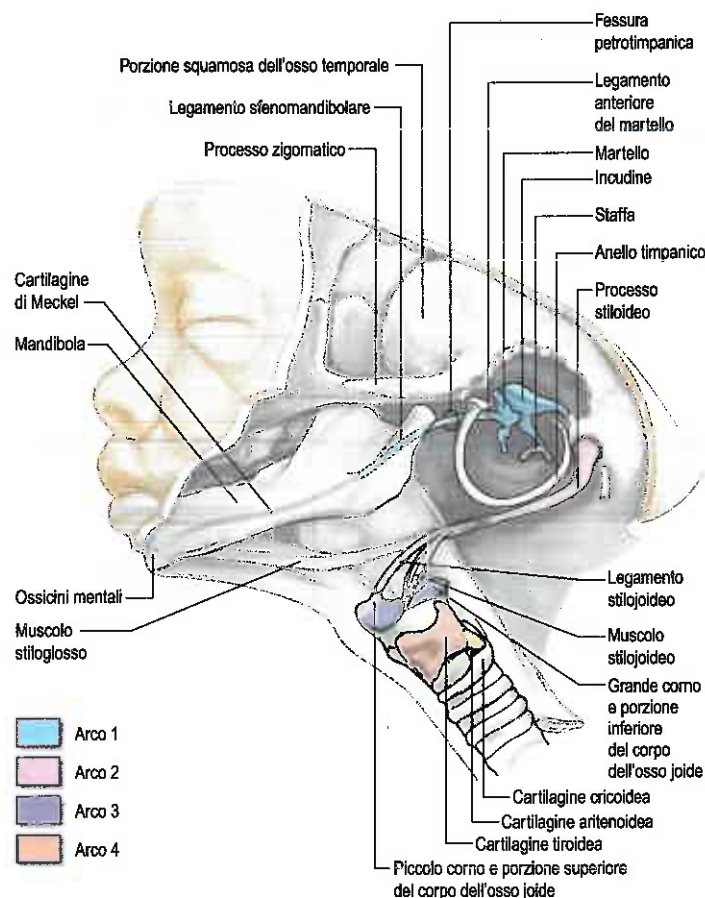


Fig. 28.6 Strutture derivate dalle cartilagini dell'arco faringeo in un feto di 4-5 mesi.

MUSCOLI DEGLI ARCHI FARINGEI

Il muscolo striato di ciascun arco (talvolta chiamato muscolo branchiomero) deriva dal mesenchima parassiale cranico. Il mesoderma parassiale della testa, che si trova rostralmente alla regione occipitale, non è segmentato e l'ipotesi secondo cui potrebbe esistere un pattern

segmentario di sette somitomeri cranici non è oggi generalmente accettata. Nella regione occipitale della testa, l'epitelializzazione ha luogo per formare quattro paia di somiti, i quali sono simili a quelli del tronco, salvo che la prima coppia è piuttosto mal definita. I mioblasti migrano dal mesenchima parassiale ai siti della futura differenziazione muscolare, dove formano le condensazioni premuscolari prima dello sviluppo degli elementi scheletrici. Il pattern dell'allineamento primario del miotubo, per ogni singolo muscolo, è specificato dal circostante mesenchima derivato dalle creste neurali e non è correlato alla provenienza (fonte) dei mioblasti. Il tasso e il tipo di maturazione muscolare sono strettamente associati allo sviluppo degli elementi scheletrici, ma rimangono indipendenti fino al momento appropriato. La Tabella 28.1 e la Figura 28.7 mostrano le masse muscolari di ciascun arco, la loro innervazione e le loro strutture derivate nell'adulto.

La massa muscolare della parte mandibolare del primo arco forma: il muscolo tensore del timpano, il muscolo tensore del velo palatino, il muscolo milojoideo, il ventre anteriore del muscolo digastrico e i muscoli masticatori (si vedano Fig. 28.7 e Tabella 28.1). Il muscolo tensore del timpano mantiene la sua connessione con l'elemento scheletrico dell'arco attraverso la sua inserzione al martello, mentre il muscolo tensore del velo palatino rimane inserito alla base del processo pterigoideo mediale - che può derivare dalla cartilagine dorsale del primo arco. Tutti questi muscoli sono innervati dal nervo mandibolare, il nervo misto del primo arco. Il ramo mascellare del nervo trigemino non ha una componente motoria, suggerendo con ciò che nessuno dei muscoli derivi da mesenchima mascellare.

I muscoli del secondo arco migrano in un'ampia area, ma mantengono la propria innervazione originaria dal nervo faciale: la migrazione è facilitata dalla precoce oblitterazione di parte del primo solco e della prima tasca della faringe. I muscoli stapedio e stilojoideo, e il ventre posteriore del muscolo digastrico rimangono inseriti allo scheletro dell'osso joide, ma la muscolatura faciale, il platysma, i muscoli auricolari e il muscolo epicranio (costituito da frontale e occipitale) perdono tutti la loro connessione con esso.

Le masse muscolari provenienti dal terzo e dal quarto arco sono adattate a formare la muscolatura della faringe, della laringe e del palato molle. Il muscolo stilo-faringeo è un muscolo del terzo arco, il muscolo crico-tiroideo si sviluppa nel quarto arco e il resto dei muscoli laringei deriva dal sesto arco. La precisa origine degli altri muscoli del palato e dei muscoli costrittori della faringe è ancora dubbia. Il muscolo palatoglossa, un muscolo del palato, è innervato dal nervo vago attraverso il plesso faringeo e può derivare dagli archi inferiori.

NERVI DEGLI ARCHI FARINGEI

I nervi associati a ogni arco originano dal rombencefalo adiacente (si veda Fig. 28.7; si veda anche Fig. 9.18). Sono i nervi cranici V (trigemino), VII (faciale), IX (glossofaringeo), X (vago) e XI (accessorio). I nervi motori si estendono dalla superficie basale del rombencefalo per innervare il muscolo striato degli archi: sono indicati con il termine di nervi efferenti speciali branchiali (viscerali) perché innervano la muscolatura branchiomero (faringea). I nervi sensitivi si estendono perifericamente e centralmente dai gangli cranici che si formano in parte dalla cresta neurale e in parte dalle cellule che delaminano dai placodi epifaringei; essi convogliano assoni afferenti somatici generali e speciali. Ogni arco è innervato da un nervo misto, ma i nervi dei primi tre archi possiedono anche un ramo puramente sensitivo che innerva l'arco posto rostralmente rispetto al proprio arco specifico: questo nervo sensitivo è chiamato ramo pretrematico, poiché si estende rostralmente alla fessura, o trema, tra i due archi (si vedano Figg. 28.3 e 28.7). Pertanto, i nervi diretti all'arco mandibolare includono la divisione mandibolare del nervo trigemino, che è misto, nonché la corda del timpano e il nervo grande petroso superficiale, rami, questi ultimi, pretrematici del nervo faciale. Anche il ramo mascellare del nervo trigemino e il ramo timpanico del nervo glossofaringeo sono considerati nervi pretrematici. Il ramo oftalmico del nervo trigemino, che innerva l'area frontonasale, non è un nervo dell'arco; nei pesci il suo ganglio è infatti separato dal ganglio del nervo del primo arco.

Il nervo vago innerva il quarto e sesto arco (si veda Fig. 28.7). Il nervo laringeo ricorrente, inizialmente, forma un'ansa al di sotto della sesta arteria dell'arco su entrambi i lati, ma la variazione in senso asimmetrico del sistema vascolare, che avviene in un tempo successivo, determina l'asimmetria di questo nervo. A destra, laddove il sesto arco aortico late-

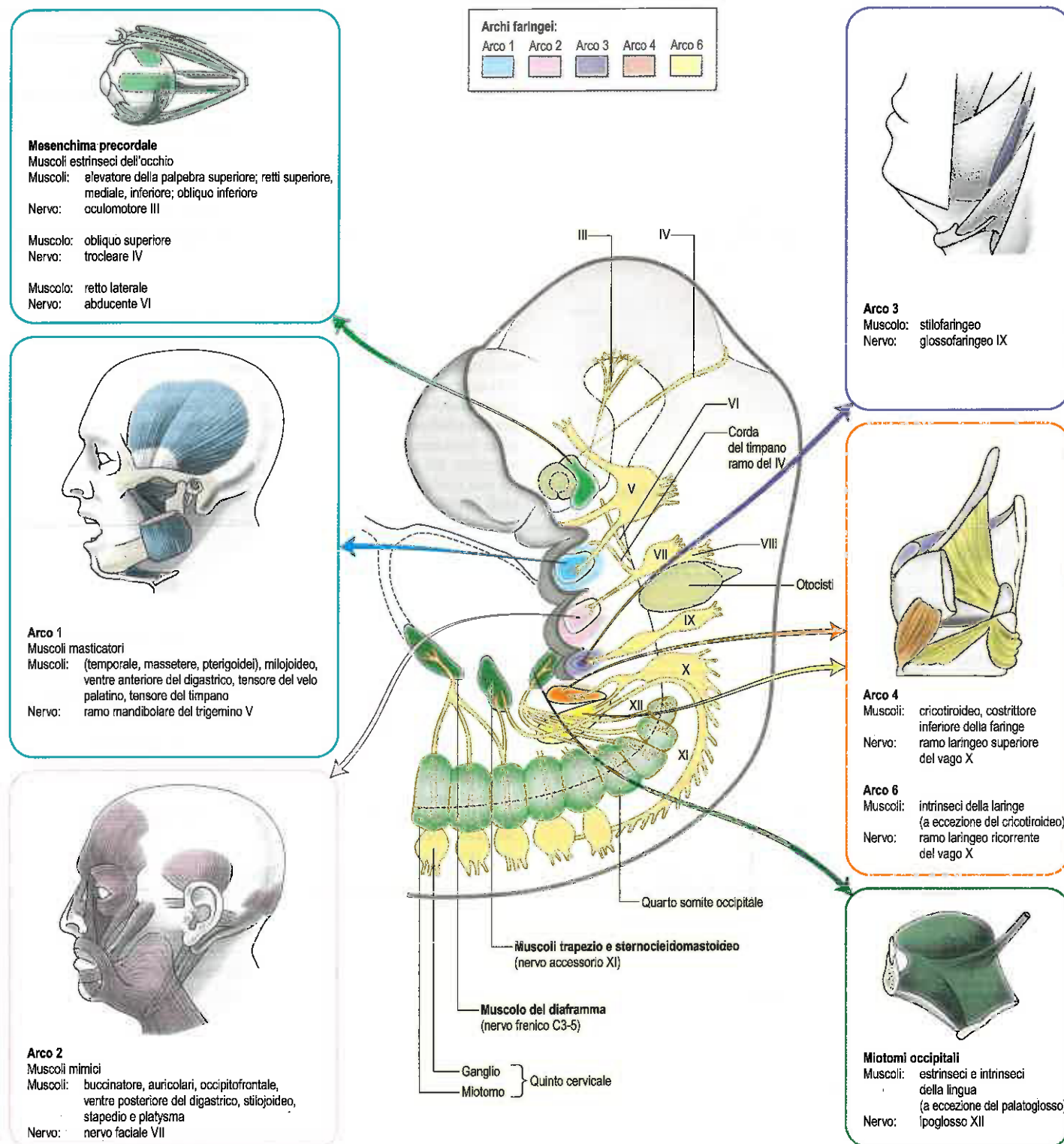


Fig. 28.7 Strutture muscolari derivate dal mesenchima precordale, dal mesenchima parassiale non segmentato e dai somiti rostrali.

rale all'arteria polmonare di destra degenera, il nervo laringeo ricorrente forma un'ansa sotto l'arteria succlavia derivata dal quarto arco; a sinistra, descrive un'ansa intorno al condotto arterioso (mantenuto come legamento arterioso nell'adulto). Maggiori dettagli sullo sviluppo dei nervi cranici e sulla loro composizione sono riportati nel Capitolo 9.

VASI SANGUIGNI DEGLI ARCHI FARINGEI

Gli archi aortici si sviluppano per vasculogenesi, appena dopo che le cellule della cresta neurale hanno invaso gli archi faringei nelle fasi precoci di sviluppo. Il mesenchima angiogenico derivato dal mesoderma

forma il rivestimento endoteliale dei vasi, mentre la cresta neurale contribuisce a rivestire le pareti sul versante esterno (Jiang et al. 2000, Yoshida et al. 2008). L'arteria del primo arco aortico fa parte del circuito vascolare originario che connette il sacco aortico del cuore alle aorte dorsali pari, con il sangue che ritorna al cuore attraverso le vene allantoidee, vitelline e cardinali comuni. Mentre il cuore si fa caudale rispetto al prosencefalo e ad altre strutture rostrali, il sacco aortico (radice aortica ventrale) dà origine agli archi aortici pari a livelli successivamente più caudali, ognuno dei quali decorre lateralmente su ogni lato della faringe per fondersi poi nelle aorte dorsali. Le aorte dorsali non sono rivestite da cellule della cresta neurale, come pure le porzioni più distali (craniali) delle arterie carotidi, che si formano invece per angio-

genesì. L'intero complesso degli archi aortici non coesiste mai – il primo arco aortico degenera nel corso del rimodellamento delle arterie craniche prima che il sesto sia formato.

Quando le arterie del primo e del secondo arco cominciano a regredire, la vascolarizzazione agli archi faringei corrispondenti deriva da un'arteria faringea ventrale transitoria, che termina dividendosi nei rami mascellare e mandibolare. Anche l'arteria del secondo arco aortico degenera e rimane solo come origine dell'arteria stapedia. I primi vasi formati si anastomizzano con l'arteria faringea ventrale che decorre attraverso il mesenchima della cartilagine stapediale, la quale si condensa intorno a essa formando il forame della staffa. In questo stadio, l'arteria stapedia possiede tre rami – mandibolare, mascellare e sopraorbitario – che seguono i rami del nervo trigemino (Fig. 28.8). I rami mascellare e mandibolare divergono, avendo comunque un'origine comune.

Lo sviluppo successivo del terzo, quarto e sesto arco aortico (Fig. 28.9) dà origine alle arterie principali della testa e ai grandi vasi che partono dal cuore. La carotide comune origina da un prolungamento del sacco aortico e l'arteria del terzo arco diventa la parte prossimale dell'arteria carotide interna. L'arteria carotide esterna origina come gemma dalla carotide, incorpora l'abbozzo dell'arteria faringea ventrale, e il suo ramo mascellare, che comunica con il tronco comune di origine dei rami mascellare e mandibolare dell'arteria stapedia, si unisce a questi vasi. La porzione prossimale del tronco comune persiste come radice dell'arteria meningea media. Più distalmente, l'arteria meningea media deriva dalla porzione prossimale dell'arteria sopraorbitaria. Il ramo mascellare diventa arteria infraorbitaria e il ramo mandibolare forma l'arteria alveolare inferiore. Quando l'arteria oftalmica definitiva si differenzia come ramo dalla porzione terminale dell'arteria carotide interna, comunica con il ramo sopraorbitario dell'arteria stapedia che, distalmente, diviene arteria lacrimale. Quest'ultima conserva una connessione anastomotica con l'arteria meningea media. L'origine dorsale della seconda arteria dell'arco rimane come uno o più rami carotico-timpanici dell'arteria carotide interna.

Il quarto arco aortico, a destra, forma la parte prossimale dell'arteria succlavia di destra, mentre il vaso corrispondente a sinistra costituisce l'arco dell'aorta definitiva tra le origini della carotide comune di destra e l'arteria succlavia di sinistra.

Il sesto arco aortico è associato alle gemme polmonari in via di sviluppo. Inizialmente, ogni gemma è vascolarizzata da un plesso capillare dal sacco aortico; quando il sesto arco aortico si sviluppa, diventa il canale per il sangue proveniente dal sacco aortico che vascolarizza le gemme polmonari in via di sviluppo, così come quello diretto alla corrispondente aorta dorsale, che diventa il canale principale. Subito dopo

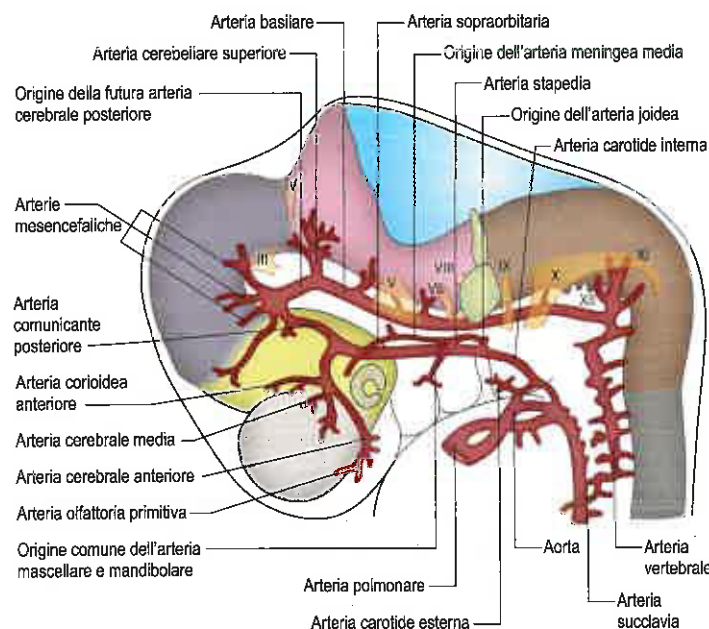


Fig. 28.8 Sistema arterioso della testa allo stadio 17 (approssimativamente 40 giorni).

la formazione del sesto arco aortico, il tratto di efflusso del cuore è diviso da una gettata di cellule della cresta neurale che formano così il setto spirale aortopolmonare (Jiang et al. 2000), setto che separa il sacco aortico nel tronco polmonare e nell'aorta ascendente. La porzione del sesto arco aortico localizzata tra il tronco polmonare e l'aorta dorsale diventa il canale vascolare principale sulla sinistra, ed è definita condotto arterioso quando il vaso equivalente, sulla destra, degenera. Anche l'aorta dorsale di destra, caudale all'arteria succlavia di destra, degenera; l'aorta dorsale di sinistra diventa a questo punto l'arteria discendente definitiva (si veda Fig. 28.9B). Il condotto arterioso rimane così il canale principale per il sangue che decorre dal ventricolo di destra all'aorta discendente, fino a quando, alla nascita, si espandono i polmoni e i vasi sanguigni loro associati. Dopo la nascita, il condotto arterioso va incontro a chiusura funzionale a causa della contrazione del muscolo circolare della tunica media (pag. 952), lasciando un vestigio legamentoso, il legamento arterioso (si veda Fig. 28.9C).

ECTODERMA E SOLCHI FARINGEI

L'ectoderma di superficie riveste il tetto della faringe embrionale fino a includere la tasca di Rathke (si vedano Figg. 9.13 e 9.14). L'ectoderma riveste completamente anche il primo arco, inclusi le pareti laterali e il pavimento della faringe, a differenza degli archi più caudali, rivestiti dall'endoderma faringeo. La superficie esterna dell'ectoderma del primo arco dà origine, in ultima analisi, all'epitelio squamoso cheratinizzato stratificato dell'epidermide, che include i follicoli piliferi, le ghiandole sudoripare e sebacee, nonché l'epitelio specializzato del vermiglio delle labbra. All'interno della cavità orale, l'ectoderma del primo arco forma le membrane mucose della superficie interna di labbra e guance, il palato, la parte anteriore della lingua, le componenti epiteliali delle ghiandole salivari e mucose e gli organi dello smalto dei denti in via di sviluppo (si vedano Figg. 28.14 e 28.15). Il primo solco faringeo è chiuso ventralmente; la sua estremità dorsale si approfondisce per formare il meato acustico esterno, incluse le ghiandole ceruminose e la superficie esterna della membrana timpanica (si veda Fig. 28.4B,C). Tre prominenze auricolari si formano sul primo e sul secondo arco, su ciascun lato del primo solco faringeo, a partire dallo stadio 15; le sei prominenze formano il padiglione dell'orecchio esterno (pag. 664).

I contorni esterni degli archi e dei solchi si modificano con lo sviluppo degli elementi scheletrici e muscolari. Durante la 5ª settimana, il secondo, il terzo e il quarto solco faringei formano le porzioni rostrale e caudale della depressione retroioidea: il seno cervicale (si veda Fig. 28.4C). Cranialmente, il seno è delimitato dall'arco joideo; dorsalmente, da una cresta prodotta dall'estensione ventrale proveniente dai miotomi occipitali e dal mesenchima che si sviluppa nei muscoli sternocleidomastoideo e trapezio. Caudalmente, la più piccola cresta epiericardica separa il seno dal pericardio. La fusione dell'arco joideo con la prominente cardiaca ricopre il seno cervicale, escludendo il terzo, il quarto e il sesto arco dalla formazione dello strato cutaneo del collo; essa forma anche il muscolo platysma, che decorre lungo il collo verso la parete toracica anteriore ed è delimitato sia superficialmente sia in profondità dalla fascia cervicale superficiale.

ENDODERMA E TASCHE FARINGEI

Le quattro tasche faringee compaiono in sequenza craniocaudale durante gli stadi 10-13. La faringe rostrale è ampia e compressa in senso dorsoventrale (si veda Fig. 28.18A). Lateralmente, l'endoderma delle tasche entra in rapporto con l'ectoderma dei solchi faringei, formando sottili membrane di chiusura che segnano il confine tra le tasche e i rispettivi solchi (si veda Fig. 28.4). L'ectoderma contiguo e l'endoderma tra il primo solco e la tasca formano le superfici interna ed esterna della membrana timpanica. L'estremità ventrale della prima tasca è chiusa, ma la sua estremità dorsale persiste e si espande con l'aumentare delle dimensioni della testa. Questa, insieme alla contigua porzione laterale della faringe e, probabilmente, con un contributo dalla porzione dorsale della seconda tasca faringea, forma il recesso tubotimpanico. Il recesso forma la cavità dell'orecchio medio, la tuba faringotimpanica e i loro prolungamenti. L'espansione dell'orecchio medio intorno agli ossicini dell'udito ha luogo più tardi, nel corso della vita fetale, con la

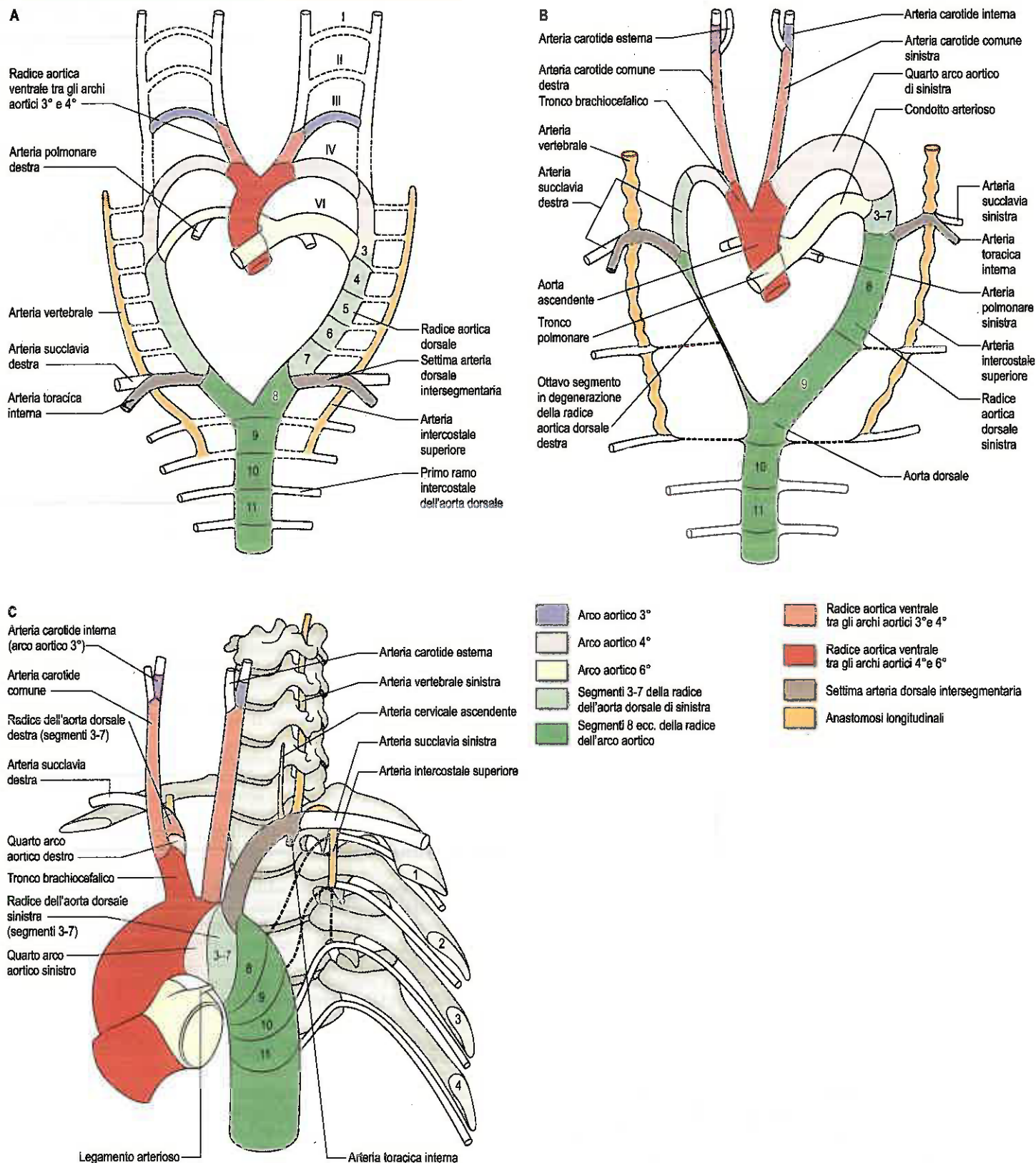


Fig. 28.9 Arterie dell'arco aortico e strutture derivate.

scomparsa del mesenchima che si trova intorno agli ossicini stessi, in modo che la cavità arrivi a circondarli tranne che a livello della loro inserzione sulla membrana timpanica (il martello) e sulla finestra ovale (la staffa) (finestra del vestibolo, finestra ovale).

L'ectoderma dei solchi faringei e l'endoderma delle tasche si separano progressivamente dal mesenchima. I recessi a fondo cieco della seconda, terza e quarta tasca si prolungano dorsalmente e ventralmente come diverticoli angolari, a forma di ala (si veda Fig. 28.18); l'endoder-

ma della tasca si ispessisce e si estroflette all'interno di condensazioni mesenchimali localizzate che derivano dalla cresta neurale. Lo sviluppo successivo della seconda, terza e quarta tasca è riassunto nella Figura 28.18 ed è descritto nel testo a essa associato.

Raramente, un difetto della normale modificazione dei solchi faringei e delle tasche può condurre alla formazione di fistole, di seni esterni o interni e di cisti. Attualmente si ritiene che le cisti cervicali laterali abbiano un'origine linfoepiteliale.

FACCIA, CAVITÀ NASALI E PALATO, CAVITÀ ORALE E LINGUA

FACCIA

Allo stadio 12, la migrazione della maggior parte della popolazione cellulare rostrale della cresta neurale è completa e ha inizio la sequenza delle modificazioni morfogenetiche che porteranno alla formazione della faccia (Fig. 28.10). Le cellule della cresta neurale hanno popolato l'arco mandibolare e la sua estensione mascellare, for-

mando il mesenchima frontonasale che ricopre il telencefalo e il diencefalo caudale (si veda Fig. 28.2D). Contribuiscono anche all'abbozzo del nervo trigemino, le cui fibre cominciano a prolungarsi allo stadio 13. Le tre diramazioni del nervo trigemino forniranno l'innervazione sensitiva alle parti frontonasale, mascellare e mandibolare della faccia.

La proliferazione mesenchimale localizzata porta alla formazione di quattro processi pari: i processi nasali mediale e laterale, mascellare e mandibolare. I processi nasali laterale e mediale circondano i placodi nasali, facendo sì che questi si approfondiscano dalla superficie formando le cavità nasali. I processi nasali mediali si avvicinano recipro-

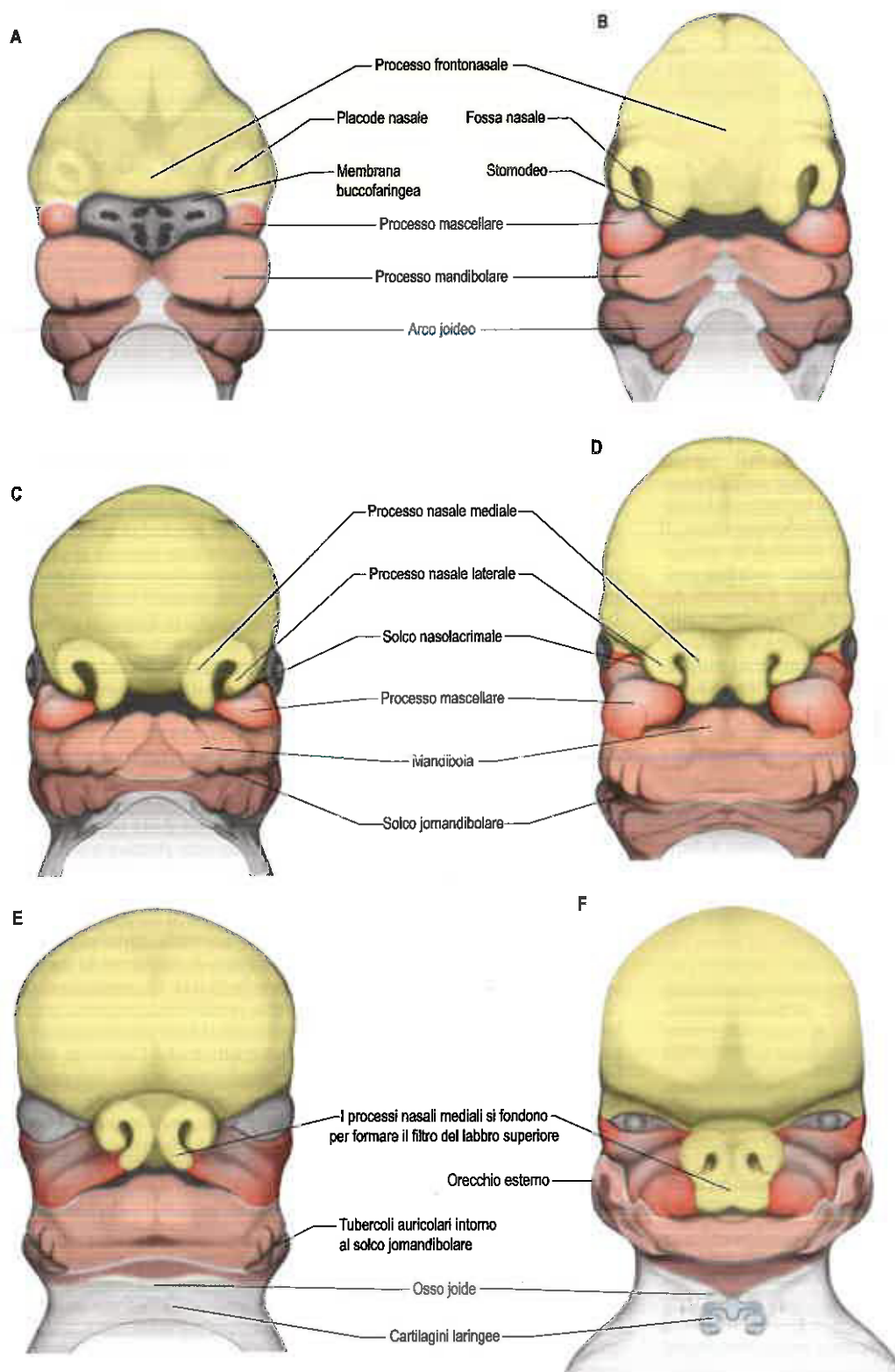


Fig. 28.10 Sviluppo della faccia durante gli stadi 12-18. **A.** 4 settimane (3,5 mm). **B.** 5 settimane (6,5 mm). **C.** 5 settimane e mezzo (9 mm). **D.** 6 settimane (12 mm). **E.** 7 settimane (19 mm). **F.** 8 settimane (28 mm).

camente per formare e delimitare il setto nasale, estendendosi in basso a costituire la componente premaxillare del labbro superiore e della mandibola e il palato primario. Contemporaneamente alla formazione dei processi nasali, la proliferazione del mesenchima mascellare forma i processi mascellari. Questi entrano in contatto con i processi nasali mediale e laterale allo stadio 16-17 (si veda Fig. 28.10E). La fusione dei processi mascellari con i processi nasali mediali unisce le porzioni premaxillare e mascellare del labbro superiore e della mandibola: quando su uno o entrambi i lati questo processo non ha luogo, si ha lo sviluppo della palatoschisi mono- o bilaterale (si veda Fig. 28.17). Superiormente, questa fusione chiude il solco all'estremità inferiore delle fosse nasali, completando le future narici. La fusione dei processi mascellari con i processi nasali laterali è più semplice e dà raramente luogo ad anomalie. Allo stadio 16, l'epitelio del solco tra questi processi di fusione si ispessisce a formare la lamina lacrimale, che costituisce l'abbozzo del sistema lacrimale. Allo stadio 19, esso si separa dall'ectoderma di superficie formando un cordone cellulare solido, la cresta nasolacrimale al di sotto della superficie. Il cordone solido si canalizza a formare il dotto nasolacrimale nel corso della 10ª settimana (de la Cuadra-Blanco et al. 2006). Per quanto concerne la conformazione della faccia, la localizzazione originaria della lamina lacrimale segna la divisione laterale tra le porzioni frontonasale e mascellare, territori la cui innervazione sensitiva è offerta rispettivamente dai rami oftalmico e mascellare del nervo trigemino (Fig. 28.11).

All'inizio dello sviluppo facciale, l'apertura stomodeale (lo stomodeo) si estende per tutta l'ampiezza della testa embrionale. Un'ampia apertura viene mantenuta fino a quando una crescita differenziale non porta gli occhi e le parti laterali delle strutture mascellari-mandibolari dalle superfici laterali sulla faccia anteriore del volto (dallo stadio 18 allo stadio 23, 7-8 settimane). Sebbene la crescita differenziale renda l'apertura della bocca proporzionalmente più piccola, anche la progressiva fusione delle regioni laterali dei processi mascellare e mandibolare dà un contributo importante alla riduzione dell'ampiezza della bocca e alla formazione delle guance. Differenze nell'ampiezza della bocca nella popolazione umana sono principalmente dovute alla variazione nell'estensione della fusione mandibolomascellare. Il periodo che va dalla 7ª all'8ª settimana è il periodo finale dello sviluppo facciale, contrassegnato da importanti modificazioni morfogenetiche. Oltre alla formazione della bocca e delle guance, è segnato dal successivo restringimento della regione nasale, del filtro e dalla salita delle orecchie. Allo stadio 20, è riconoscibile il volto umano; tuttavia, la crescita differenziale continuerà a portare variazioni delle proporzioni e della posizione delle varie strutture che ne determinano la caratteristica fisionomia.

Il contributo offerto dal processo frontonasale alle strutture derivate dalla superficie epiteliale si estende dalla superficie cutanea della fronte, al di sopra delle regioni sopraorbitaria e glabellare che includono la palpebra superiore e la congiuntiva, sino al versante esterno del naso e al filtro del labbro superiore. Durante lo sviluppo successivo, il nervo mascellare invade la superficie cutanea del filtro e delle ali del naso, cosicché la distribuzione del nervo trigemino non coincide completamente con le origini del tessuto (si confrontino le Figure 28.10F e 28.11).

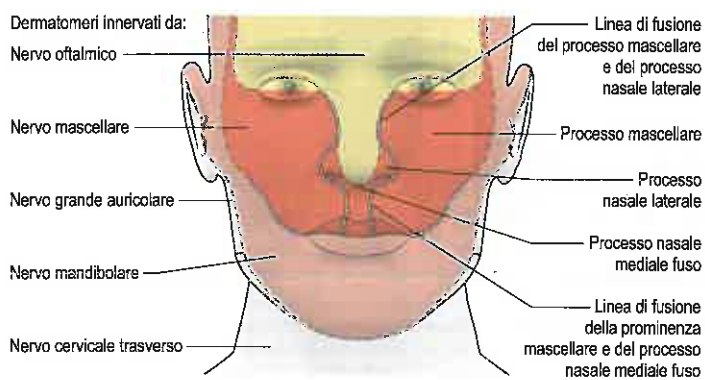


Fig. 28.11 Le parti della faccia adulta derivate dalla suddivisione oftalmica (frontonasale), mascellare e mandibolare della cute della faccia, che mostra le linee di fusione e l'innervazione definitiva.

CAVITÀ NASALI E PALATO

Dopo la formazione delle fosse nasali, le cellule originarie che derivano dai placodi olfattori si trovano in profondità all'interno della fossa stessa, adiacenti al telencefalo sottostante. Queste cellule si differenziano nei neuroblasti olfattori, nelle cellule di sostegno (sustentacolari) e nelle cellule staminali. I neuriti iniziano a estendersi dai neuroblasti olfattori, raggiungendo la regione olfattoria del telencefalo allo stadio 16 (6ª settimana). I primissimi neuriti attraversano uno spazio riempito da mesenchima tra il placode e l'encefalo. Le cellule placodali rimanenti si differenziano nelle cellule di sostegno colonnari, nelle cellule basali globose e, mediante invaginazione, nelle cellule di rivestimento del dotto e nelle cellule acinari secretorie delle ghiandole di Bowman. L'infiltrazione basale dei linfociti è un evento relativamente raro.

Una volta che le cavità nasali si sono formate, il tetto della cavità orale è considerato come palato primitivo (da non confondere con il palato primario, che si forma dalla porzione più rostrale del palato primitivo). Ogni cavità nasale ha una forma arcuata, estendendosi verso l'alto sul palato primario in direzione dell'epitelio olfattivo in fase di differenziazione e poi di nuovo in basso verso la cavità orale, da cui è separata da una membrana coanale di natura epiteliale (si veda Fig. 9.13). Verso la fine dello stadio 18, le membrane coanali degenerano per formare delle aperture interne, le coane, in posizione laterale rispetto al palato primario; le cavità nasali costituiscono in questo momento un condotto che mette in comunicazione l'esterno con la cavità orale. All'interno della cavità nasale, il rivestimento ectodermico e il mesenchima sottostante si differenziano per formare la membrana mucosa del vestibolo nasale, i cornetti e i seni paranasali, nonché l'epitelio olfattivo.

Allo stadio 17, la superficie interna di ciascun processo mascellare inizia a protrudere nella cavità orale come processo palatale, processo che è l'abbozzo del palato secondario (Fig. 28.12). Entro questo stadio la lingua è ben sviluppata e la sua forma a cupola colma lo spazio compreso tra le lamine palatine che stanno formandosi lateralmente e il palato primitivo superiormente. La mandibola è ancora corta rispetto alla regione mascellare e non si estende tanto quanto il palato primario. La crescita successiva delle cartilagini di Meckel porta la regione mandibolare e la lingua in avanti e inferiormente rispetto al palato primario. Nello stesso tempo, i processi del palato (secondario) continuano a crescere, proiettandosi verticalmente verso il basso su ogni lato della lingua. Allo stadio 23 (56°-57° giorno), la lingua si abbassa e le lamine ruotano, portando le lamine in una posizione orizzontale sopra la lingua (si veda Fig. 28.12B). La rapidità del processo di sollevamento della lamina è causata almeno in parte dalla tumefazione del mesenchima palatale dovuta all'accumulo e all'idratazione dello ialuronano nella matrice extracellulare (Ferguson 1991). Ciò ha luogo durante un periodo di crescita continua in altezza della testa e di assenza di crescita nello sviluppo in larghezza. Quest'ultimo fattore è importante, poiché se il sollevamento della lamina del palato è ritardato così da avere luogo nel periodo della crescita della faccia in ampiezza, i processi non ancora fusi potrebbero non riuscire a venire a contatto nella linea mediana, con conseguente palatoschisi (si veda Fig. 28.17). Altri fattori che interessano la chiusura del palato sono la crescita in lunghezza delle cartilagini di Meckel e il cambiamento di posizione della mascella in relazione alla porzione anteriore della base cranica, entrambi i quali hanno l'effetto di sollevare la testa e l'osso mascellare dalla mandibola durante la 9ª e la 10ª settimana, facilitando l'arretramento della lingua dalla posizione compresa tra le lamine palatine e creando così uno spazio per il loro movimento verso l'alto. In questo periodo sono stati osservati anche l'apertura della bocca, la protrusione della lingua e il singhiozzo, e può essere che questi movimenti e le modificazioni pressorie a essi associate assistano l'elevazione delle lamine palatine. In genere, negli embrioni femminili l'elevazione delle lamine palatine avviene leggermente più tardi rispetto ai maschi.

La fusione sulla linea mediana delle due lamine palatine coinvolge l'aderenza e la scomparsa (per apoptosi) delle superfici epiteliali adiacenti. Esse si fondono anche con il margine posteriore del palato primario, eccetto che al di sopra di una piccola area mediana, dove un canale nasopalatino mantiene la connessione tra le cavità nasale e orale per un certo periodo di tempo e segna la futura posizione della fossa incisiva. Durante il periodo dello sviluppo delle lamine palatine, una crescita mediana verso il basso dal palato primitivo forma il setto nasale definitivo, supportato dalla cartilagine. Le estremità mediali delle lamine del

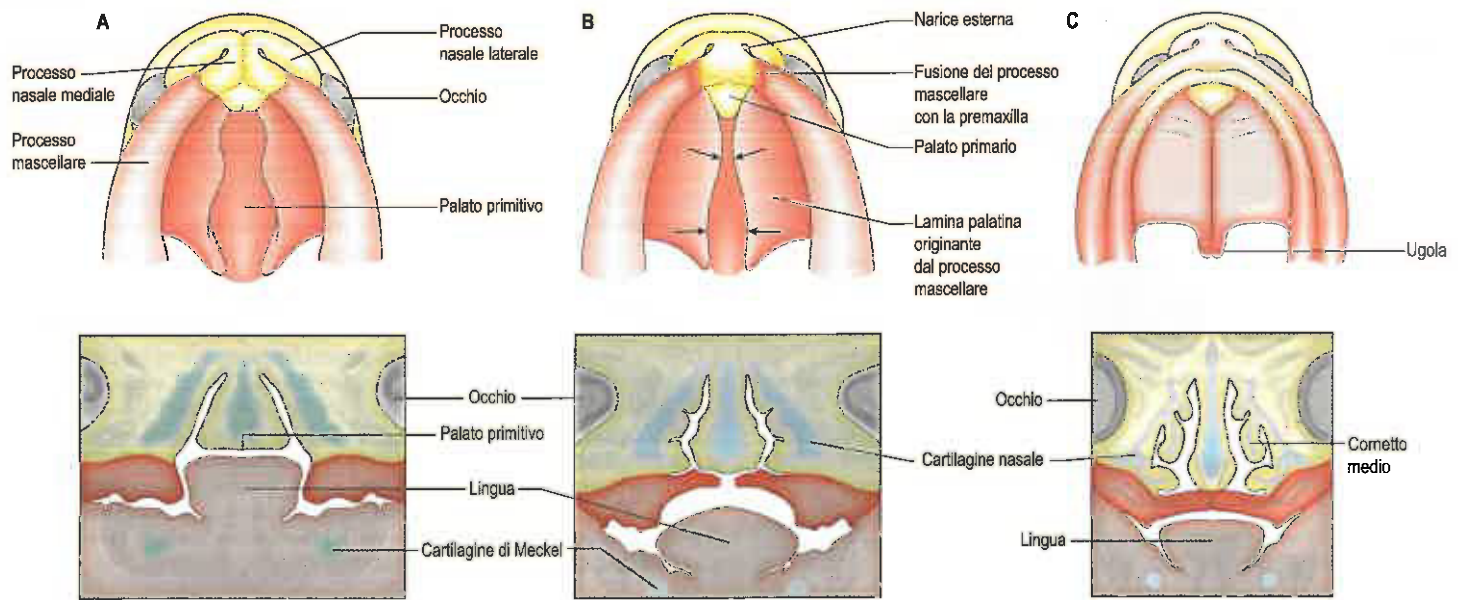


Fig. 28.12 Sviluppo del palato. A-C. Progressione evolutiva nell'arco di 7-8 settimane; vedute ventrali (fila in alto) e sezioni coronali (fila in basso).

palato non solo si fondono tra loro, ma si fondono anche con l'estremità libera del setto nasale, formando così le cavità nasali destra e sinistra, tra loro separate, al di sopra del palato secondario. Le posizioni originali delle coane sono ora rivestite dalle lamine palatine, cosicché le cavità nasali si estendono dalle narici all'estremità libera (caudale) del palato in corrispondenza della rinofaringe. L'osso si forma sia per ossificazione intramembranosa dentro il mesenchima palatale per costituire il palato duro, tranne che vicino alla sua estremità caudale, sia per ossificazione endocondrale del setto nasale cartilagineo. In questa fase, l'estremità libera delle lamine palatine si trova direttamente al di sotto della prima posizione dell'inserzione della tasca adenoipofisaria, o tasca di Rathke, a livello del tetto della cavità orale. Caudalmente al palato duro, le sue estremità libere crescono per formare il palato molle e l'ugola, che si estendono nell'orofaringe. Il mesenchima miogenico del primo (solo tensore del palato) e del terzo arco faringeo migra nel palato molle e intorno ai margini caudali della tuba faringotimpanica. La separazione delle cavità nasali e orale definitive è in questa fase completa. Una serie di protrusioni compare sulla parete laterale di ogni cavità nasale: le conche superiore, media e inferiore (si veda Fig. 28.12B,C).

All'interno del setto nasale, allo stadio 18 (6ª settimana), su ciascun lato della cartilagine setale si forma un paio di piccoli diverticoli, gli organi vomeronasali. Tra la 12ª e la 19ª settimana, l'organo vomeronasale presenta un aspetto simile a quello dell'epitelio olfattivo e nei fascicoli nervosi che si estendono dall'organo stesso al bulbo olfattivo sono presenti cellule immunoreattive all'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH) (Boehm et al. 1994). In molte specie l'organo vomeronasale ha funzione di comunicazione feromonale; tuttavia, sebbene tale organo sia presente nella maggior parte degli esseri umani adulti, la sua struttura di tipo olfattivo e l'immunoreattività all'LHRH si perdono durante le ultime fasi della vita fetale, per cui la funzione feromonale negli adulti non è stata dimostrata.

L'espansione bilaterale dorsale della prima, della seconda e, talvolta, della terza tasca faringea forma i recessi tubotimpanici, che evolveranno nelle cavità timpaniche e nelle tube faringotimpaniche. Una serie di proliferazioni focali dell'endoderma rinofaringeo viene invasa da tessuto linfoide.

CAVITÀ ORALE

Nel corso della 5ª settimana (stadio 12), la membrana orofaringea scompare, così da stabilire una comunicazione tra lo stomodeo rivestito dall'ectoderma e la porzione della faringe rivestita dall'endoderma, creando un intestino primitivo craniale continuo. La formazione del palato molle e del palato duro separa l'intestino primitivo craniale nella cavità nasale e nella rinofaringe superiormente e la cavità orale definitiva inferiormente. Posteriormente la cavità orale è separata dall'oro-

faringe dall'istmo orofaringeo, formato dall'estremità libera del palato molle e dall'ugola in alto e, lateralmente, dall'arco palatoglossso.

Lingua

Poiché l'arco mandibolare cresce più rapidamente degli altri, esso fornisce il contributo maggiore alla formazione del pavimento faringeo. Allo stadio 14 (5ª settimana), sono visibili tre tumefazioni: una piccola elevazione mediana, il tubercolo impari, o papilla linguale mediana, e, distalmente, tumefazioni linguali laterali pari (Fig. 28.13A). Queste tre tumefazioni si fondono per formare i due terzi anteriori della lingua (Fig. 28.13B) e un piccolo diverticolo mediano, il forame cieco (diverticolo tiroideo) (Fig. 28.13B,C; si veda Fig. 28.18A), che si forma appena caudalmente rispetto alla papilla linguale mediana. Un solco si forma lungo i margini ventrale e laterale di questo rilievo e si approfonda, internamente alla futura lamina dentale, per formare il solco o fessura linguogengivale (si veda Fig. 28.13C). Caudalmente alla papilla linguale mediana, una piccola tumefazione, la copula, si forma nel pavimento del secondo arco. L'eminanza ipobranchiale (ipofaringea) si forma nel pavimento del terzo arco, cresce sul secondo arco (che non contribuisce alla formazione della lingua) e allo stadio 17 (6ª settimana) si fonde con la porzione anteriore dell'abbozzo linguale lungo una linea a forma di V, il solco terminale. Un altro solco trasverso separa la lingua in fase di sviluppo dalla tumefazione caudale (quarto arco) che forma l'epiglottide.

In generale, il carattere misto della membrana mucosa della lingua riflette la sua innervazione sensitiva. La porzione anteriore, orale, è innervata dal ramo linguale del nervo mandibolare e dalla corda del timpano del nervo faciale (per quanto concerne la sensibilità gustativa). La porzione posteriore, faringea, della lingua è innervata dal nervo glossofaringeo, nervo del terzo arco, che invade anche il tessuto immediatamente distale al solco limitante, incluse le papille vallate. Queste ultime compaiono nella membrana mucosa intorno alla 10ª settimana e aumentano di numero sino al termine del 2° trimestre. La radice della lingua, localizzata in prossimità dell'epiglottide, è innervata dal nervo vago. L'innervazione motoria è assicurata dai nervi ipoglossi, che si estendono intorno e sotto la faringe insieme alle cellule miogene che migrano dai miotomi occipitali durante gli stadi 14 e 15.

Lo sviluppo della lingua è sostanzialmente completo allo stadio 23. Alla nascita, la lingua è corta e larga, e l'intera sua superficie si trova all'interno della cavità orale. Il terzo posteriore della lingua discende con l'osso ioide e la laringe durante il 1° anno dopo la nascita e per il 4° o 5° anno forma parte della parete anteriore dell'orofaringe.

Ghiandole salivari

Le ghiandole salivari originano bilateralmente come risultato delle interazioni tra epitelio e mesenchima tra il rivestimento epiteliale di ori-

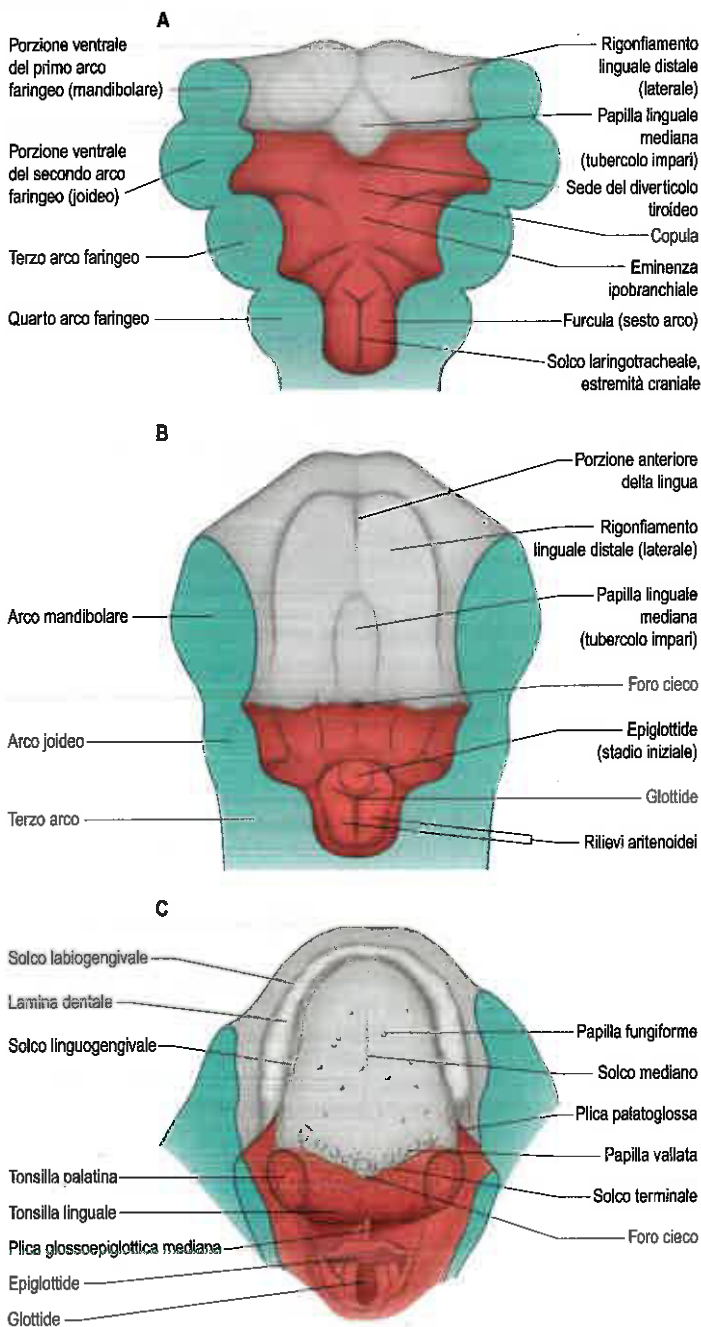


Fig. 28.13 Veduta ventrale (fila in alto) e sezione coronale (fila in basso). **A.** Stadio 14, che mostra i rigonfiamenti laterali e mediano nel pavimento del primo arco. **B.** Dopo la fusione dei rigonfiamenti. **C.** Lingua e orofaringe alla nascita.

gine ectodermica della cavità orale e il mesenchima sottostante derivato dalla cresta neurale. La parotide può essere riconosciuta allo stadio 15 (8 mm) come un solco allungato, che decorre dorsalmente dall'angolo della bocca tra le prominenze mandibolare e mascellare. Il solco, poi convertito in canale, perde la connessione con l'epitelio della cavità orale a eccezione della sua estremità ventrale e cresce dorsalmente nei tessuti molli della guancia. Il canale persiste in forma di dotto parotideo. Dopo la fusione delle porzioni laterali delle prominenze mascellare e mandibolare, il dotto parotideo si apre all'interno della guancia a una certa distanza dall'angolo della bocca. Quando la ghiandola si sviluppa, i suoi dotti si intersecano con i rami del nervo faciale. Nel neonato, la parotide è circolare e si trova tra il massetere e l'orecchio. Durante i primi mesi dopo la nascita e le fasi iniziali dell'infanzia, la ghiandola in crescita ricopre il dotto parotideo. Le sue secrezioni rimangono esclusivamente sierose.

Le ghiandole sottomandibolare e sottomandibolare formano diverticoli solidi che successivamente si ramificano, costituendo così una struttura

ad albero che, in tempi successivi, formerà un lume. Le estremità cieche dei rami formano gli acini, le cui cellule si differenziano inizialmente per formare cellule sierose e, dopo la nascita, le cellule muco-secerenti. La ghiandola sottomandibolare è identificata allo stadio 18 in forma di diverticolo epiteliale all'interno del mesenchima dal pavimento della parte caudale del solco linguogengivale. Aumenta rapidamente di dimensioni e si ramifica diverse volte. All'inizio, la connessione della ghiandola sottomandibolare con il pavimento della bocca si trova a lato della lingua, ma non appena le estremità del solco linguogengivale si uniscono, dal dietro in avanti, includono il dotto in fase di allungamento. L'orifizio del dotto sottomandibolare si situa pertanto a un livello progressivamente più distale, fino a trovarsi sotto la punta della lingua, in prossimità del piano mediano. La ghiandola sottomandibolare origina allo stadio 20 in forma di piccoli ispessimenti epiteliali nel solco linguogengivale e sul versante laterale del solco stesso. Ciascun ispessimento forma un canale separato, in modo che molteplici dotti sottomandibolari si aprono sul punto di fusione delle pliche sottomandibolari, mentre gli altri si gettano nel dotto sottomandibolare.

Le ghiandole salivari minori, che sono distribuite nella parete della cavità orale a eccezione della gengiva, si formano in maniera simile alle ghiandole salivari maggiori, ma vanno incontro a limitata ramificazione, rimanendo nella sottomucosa.

Tessuti linfoidi

Le tonsille si formano in alcune aree intorno a oro- e rinofaringe, dove le proliferazioni focali di endoderma vengono invase da tessuto linfoidale. Il rivestimento epiteliale endodermale cresce nel mesenchima circostante come una serie di papille solide, che sono incavate per degenerazione e caduta delle loro cellule centrali, formando le fosse tonsillari e le cripte. Le cellule linfoidi si accumulano intorno alle cripte più o meno al 5° mese, raggruppandosi in forma di follicoli linfatici; possono essere identificate regioni con cellule T e B. Le tonsille palatine si sviluppano dalle porzioni ventrali delle seconde tasche faringee (si veda Fig. 28.4C). Un solco intratonsillare simile a una fessura si estende nella parte superiore della tonsilla ed è probabilmente un residuo della seconda tasca faringea. Un tessuto linfoide simile a quello delle tonsille palatine si trova nella prima tasca (tonsille tubariche), sulla superficie della parte posteriore della lingua (tonsille linguali) e sulla parete faringea dorsale (adenoidi o tonsilla faringea).

Denti e gengive

L'identificazione morfologica delle labbra ha inizio dopo la fusione dell'abbozzo faciale allo stadio 18, durante il periodo dello sviluppo del palato secondario. Due ispessimenti epiteliali paralleli, una lamina labiogengivale esterna e una lamina dentale interna, si formano intorno al margine interno della bocca, nelle ossa mascellari superiore e inferiore (si vedano Figg. 28.13C e 28.15). Il solco linguogengivale si forma come un'indentatura sulla lamina dentale e sulla lingua. Allo stadio 22, ciascuna lamina labiogengivale si spinge verso il mesenchima sottostante per formare un lieve solco, che si approfondisce a formare il solco labiogengivale tra le labbra e le gengive. Il rivestimento della cavità orale tra l'epitelio vestibolare delle ossa mascellari superiore e inferiore forma il versante interno delle guance. La lamina dentale dà origine alla componente epiteliale dei denti.

La formazione dei denti coinvolge una sequenza di interazioni epitelio-mesenchimali lungo la lamina dentale (Fig. 28.14). Queste interazioni sono controllate da un notevole numero di fattori genetici e la matrice extracellulare (in particolare delle membrane basali) riveste un ruolo fondamentale (Thesleff 2000, Fukumoto e Yamada 2005). Negli embrioni di 25 mm, dieci ispessimenti localizzati delle lamine dentali superiore e inferiore danno inizio alla formazione delle componenti epiteliali dentali degli abbozzi dei denti (si veda Fig. 28.14). Queste formazioni si espandono nei sacchi dentari circondati dal mesenchima vascolare. L'epitelio prolifera e si introflette a formare un organo dello smalto che, intorno alla 10ª settimana, forma un cappuccio al di sopra della condensazione mesenchimale, la papilla dentale: collettivamente l'unità costituisce una papilla, o germe dentale. L'organo dello smalto assume una forma a campana e si differenzia in due strati, gli epiteli interni ed esterni dello smalto, separati da una matrice extracellulare ricca di glicosamminoglicani, detta reticolo stellato. Le cellule dell'epitelio interno si differenziano a formare gli ameloblasti, mentre il sottostante

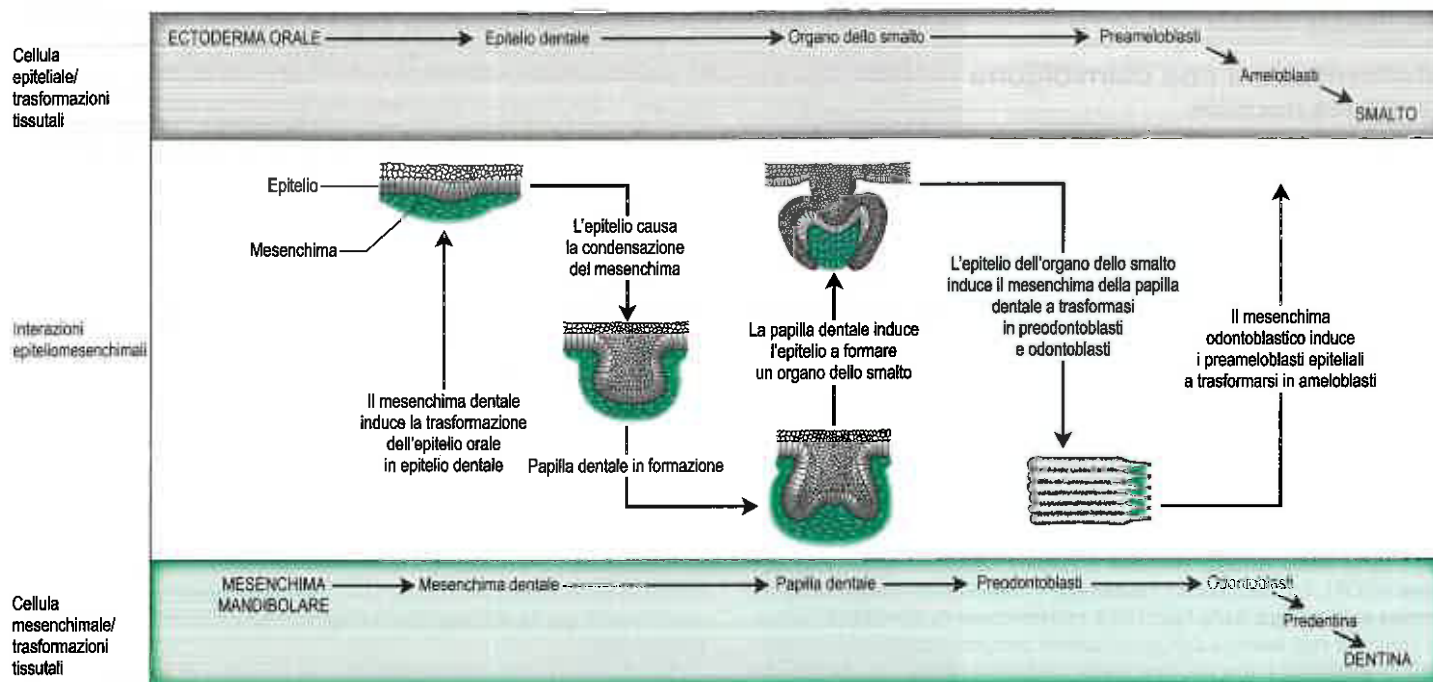


Fig. 28.14 Sintesi delle interazioni epiteliomesenchimali durante lo sviluppo dentario.

strato di cellule mesenchimali si differenzia negli odontoblasti. Gli odontoblasti producono e secernono la dentina, che influenza gli ameloblasti nel processo di formazione dello smalto, il quale viene depositato in strati successivi e, dopo la mineralizzazione, costituisce il tessuto più duro del corpo. La produzione dello smalto e della dentina da parte del germe dentale a forma di campana inizia alla 24ª settimana (Fig. 28.15). Il mesenchima della papilla dentale sotto lo strato odontoblastico forma la polpa, che viene quindi vascolarizzata e innervata. Studi sperimentali sui topi (che possiedono solo incisivi e molari) hanno rivelato che le differenze regionali nelle vie di segnalazione all'interno del mesenchima mascellare e mandibolare governano il tipo di dente prodotto (Tummers e Thesleff 2009). La fibronectina è presente nella membrana basale dell'epitelio interno dello smalto durante la fase di campana; contribuisce all'ancoraggio dei preodontoblasti ed è essenziale per la loro differenziazione, divenendo progressivamente più abbondante durante il periodo fetale tardivo. Il collagene di tipo I è l'impalcatura di supporto extracellulare di maggiore importanza nella papilla dentale in via di maturazione e nel reticolo stellato.

Alla nascita, ogni quadrante delle ossa mascellari presenta cinque germi di denti decidui insieme ai germi dei primi cinque denti permanenti. I denti permanenti si sviluppano nelle posizioni di accesso, dal versante linguale, dei germi dei denti decidui e, per i dodici molari permanenti, dall'estensione posteriore delle lamine dentali su ciascun lato di entrambe le ossa mascellari. La mineralizzazione ha inizio sia nei denti decidui sia nei denti permanenti prima della nascita. I denti decidui alla nascita possiedono corone completamente sviluppate, e l'eruzione attraverso la gengiva solitamente ha inizio con gli incisivi inferiori tra il 3° e il 6° mese dopo la nascita. Dopo l'eruzione, la gengiva resta adesa al colletto di ciascun dente attraverso la parte superiore del legamento periodontale, la cui parte maggiore si connette alla radice dentale con l'osso dell'alveolo.

Cavità orale dopo la nascita

Nel neonato, la cavità orale è solo virtuale a bocca chiusa, ma nel corso della suzione si formano tre spazi. Lo spazio mediano tra la lingua e il palato duro, occupato dal capezzolo, si biforca posteriormente creando canali su ogni lato dei contigui palato molle ed epiglottide. La laringe è rialzata, cosicché la sua apertura è diretta nella rinofaringe, cioè sopra il livello dei canali, di modo che il latte possa passare da ogni lato sino alla faringe e all'esofago. Questa disposizione anatomica permette al neonato di respirare durante la suzione (si vedano Figg. 26.10 e 26.11A). Il palato duro è solo leggermente arcuato e la sua membrana mucosa è corrugata da cinque o sei pliche (rughe) trasverse irregolari

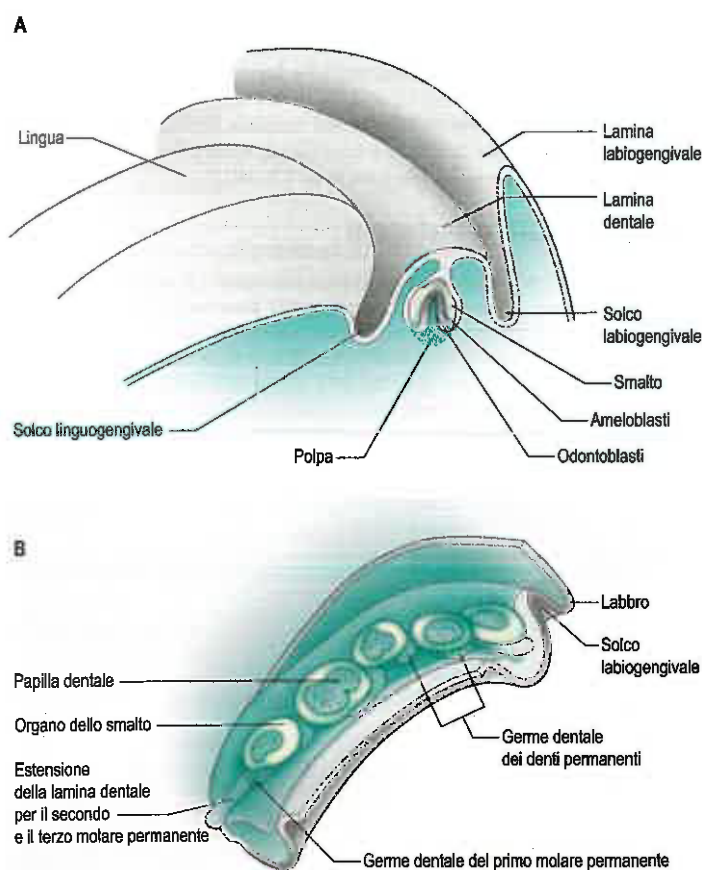


Fig. 28.15 Labbro, gengive e denti dopo 24 settimane. A. Veduta orale. B. La metà di destra della mandibola vista dal basso; la linea mediana è in alto a destra.

che contribuiscono a trattenere il capezzolo. Due spazi laterali, le cavità arcuate laterali, si formano tra la lingua e le guance; le gengive superiore e inferiore situate all'interno di questi spazi non si toccano durante la suzione. Ogni guancia è supportata da una massa di grasso sottocutaneo, il cuscinetto sottorio, situato tra il muscolo buccinatore e il muscolo massetere.

ANOMALIE DELLO SVILUPPO

Malformazioni che coinvolgono la cresta neurale

Le malformazioni congenite della faccia possono avere origine nelle fasi precoci di sviluppo ed essere principalmente correlate ad anomala migrazione, proliferazione e/o apoptosi delle cellule della cresta neurale, oppure possono riguardare la fase morfogenetica più tardiva dello sviluppo faciale. La sindrome craniofrontonasale è caratterizzata da fronte ampia e ipertelorismo (eccessiva distanza tra i globi oculari), prematura fusione di una o di entrambe le suture coronali, solco nasale centrale e, spesso, labiopalatoschisi; vi sono anche alterazioni extracraniche. Essa è determinata dalla delezione del gene *EFNB1*, conosciuto perché svolge ruoli importanti nella formazione dei limiti tra i diversi tessuti, inclusi quelli tra la cresta neurale e le contigue cellule non appartenenti alla cresta (Twigg et al. 2004). La disostosi mandibolofacciale (sindrome di Treacher Collins) è caratterizzata da incompleto sviluppo orbitario, ridotte dimensioni delle ossa mascellari e degli ossicini dell'orecchio (di qui la sordità conduttiva), orecchie esterne anormali e fistole o cisti, che suggeriscono il coinvolgimento del primo e secondo arco della cresta neurale craniale. È causata dall'aploinsufficienza del gene *TCOF1*. La microsomia emifacciale (sindrome di Goldenhaar) interessa solo un lato della faccia ed è caratterizzata da mandibola piccola (talvolta con assenza dell'articolazione temporomandibolare), orecchie malformate o assenti, con tasche auricolari accessorie, e solchi faciali. Evidenze sperimentali negli animali suggeriscono che ciò sia dovuto a un'emorragia proveniente dall'arteria stapedia, che può avere basi genetiche. La scarsa crescita della mandibola (micrognazia) è in genere associata ad altri difetti. Nella sequenza di Pierre Robin (Fig. 28.16), la piccola dimensione della mandibola ostruisce la discesa della lingua, determinando un palatoschisi a forma di U; un difetto troncoconico del setto è presente in un quarto dei casi, suggerendo il possibile coinvolgimento della cresta neurale cardiaca. Ulteriori dettagli e riferimenti in merito alle malformazioni faciali sono presenti in Morriskay e Wilkie (2005) e in Hennekam et al. (2010).

Schisi faciale e palatale

La labioschisi si sviluppa quando uno o entrambi i processi nasali mediali falliscono il processo di fusione con il processo o i processi mascellari corrispondenti. La gravità della schisi varia da una piccola incisione nel labbro superiore a una doppia schisi che si estende fino all'interno di entrambe le narici (Fig. 28.17). Nella labioschisi unilaterale, il setto nasale devia verso la sede senza schisi a causa della mancata inserzione dei muscoli situati sul lato mediale della schisi (i muscoli trasver-



Fig. 28.16 Sequenza di Pierre Robin. (Per gentile concessione di T Goodacre e Oxford Radcliffe Hospitals NHS Trust.)

si del naso e orbicolare della bocca) nei muscoli della parte controllata o nei tessuti che circondano il setto nasale (si veda Fig. 28.17B). I tre gruppi funzionali di muscoli superficiali – nasolabiale (muscoli nasale trasverso, elevatore proprio del labbro superiore ed elevatore del labbro superiore e dell'ala del naso), bilabiale (muscolo orbicolare della bocca) e labiomentale (muscolo depressore dell'angolo della bocca) – sono tutti dislocati in basso. Una conseguenza naturale è il ridotto sviluppo della parte della mascella che ospita gli incisivi. Queste anomalie, a loro volta, influenzano i tessuti mucosi e cutanei, il che porta alla dislocazione della cute della narice verso la parte superiore del labbro, alla retrazione del rivestimento cutaneo labiale e ad anomalie dei tessuti molli da ogni lato della giunzione mucocutanea.

Una stretta o incompleta schisi del palato duro sembra essere dovuta a un difetto di crescita delle lamine palatine e/o a un ritardo nell'elevazione della lamina e/o alla mancata fusione delle lamine che devono incontrarsi sulla linea mediana. Schisi più ampie (si veda Fig. 28.17D,E), in cui la lingua si colloca tra le lamine ancora verticali, sono causate da un importante ritardo di sviluppo, che può essere associato ad anomalie nelle altre strutture della faccia e in altri distretti corporei. Nelle forme più moderate di palatoschisi, solo il palato molle e, talvolta, solo l'ugola sono separati (si veda Fig. 28.17F). Una schisi sottomucosa, riscontrabile come un'incisura mediana a forma di V del palato molle, può causare difficoltà nella fonazione. Molto raramente, l'ipoplasia muscolare, particolarmente quella del muscolo dell'ugola, è causa di incompetenza palatofaringea.

La labioschisi con o senza palatoschisi (CL/P) è di origine multigenica o multifattoriale, ovvero presenta fattori sia genetici sia ambientali (Gorlin et al. 2001). CL/P ha una frequenza di 0,5-3,6/1.000 nati vivi, con un rapporto maschi:femmine di 2:1. La palatoschisi isolata è geneticamente non correlata alla CL/P e ha una frequenza di 0,4/1.000; è più comune nel sesso femminile. Le schisi faciali sono rare (1/50.000-1/175.000 nati) e sono causate principalmente dalla pressione determinata dalle bande amniotiche piuttosto che da dismorfogenesi, sebbene una componente morfogenetica non possa essere esclusa quando la schisi è lungo la linea di fusione, ad esempio mascellare-mandibolare. Anche la labioschisi mediana (vero labbro leporino) è rara, non essendo questa una linea di fusione morfogenetica. L'insolcamento mediano del naso ha luogo con l'ipertelorismo in varie forme di displasia frontonasale, a suggerire un ampliamento precoce a livello di sviluppo della regione mediana della faccia.

FORMAZIONE DEL COLLO

Entro il periodo in cui le prominenze faciali si fondono per formare un volto umano riconoscibile (stadio 20, 7ª settimana), la cartilagine di Meckel è cresciuta sufficientemente per proiettarsi all'esterno come potenziale mento, ma il volto è ancora orientato verso la prominente cardiaca ed è vicino a essa (si veda Fig. 28.5). La formazione della parte posteriore del collo è in questo momento a un buon grado di sviluppo, con le vertebre cervicali cartilaginee, i muscoli, i nervi e i vasi ematici. La parte anteriore del collo si forma gradualmente, con una crescita relativamente rapida delle strutture anteriori, tra cui la trachea, l'esofago, le arterie carotidi comuni e le vene giugulari. A mano a mano che il collo in estensione solleva la testa imprimendole un orientamento in avanti, l'angolo tra midollo spinale e tronco encefalico aumenta. Altri cambiamenti includono la crescita del primo arco faringeo a un ritmo più veloce rispetto agli altri, in modo che la cartilagine di Meckel e l'osso membranoso in via di sviluppo della mandibola si proiettino più avanti, mentre l'abbozzo dell'osso ioide rimane piccolo, definendo il futuro angolo tra la parte anteriore del collo e la mascella inferiore. I mioblasti derivati dal mesenchima parassiale invadono il secondo arco faringeo in formazione e, a questo stadio, sono presenti nel tessuto connettivo superficiale sotto la cute della porzione anteriore del collo; si diffondono dalla regione sottostante il mento fino al torace superiore e si differenziano per formare il muscolo platysma (il principale residuo umano del pannicolo carnoso, muscolo presente nella cute di molti mammiferi).

Il limite tra i muscoli dell'arco faringeo innervato dai nervi cranici e i muscoli del tronco innervati dai nervi spinali corrisponde alla regione cervicale inferiore e alle parti superiori del cingolo pettorale. Sia le inserzioni prossimali sia quelle distali del trapezio, a livello delle linee nucali dell'osso occipitale e dell'inserzione alla spina della scapola, sono for-

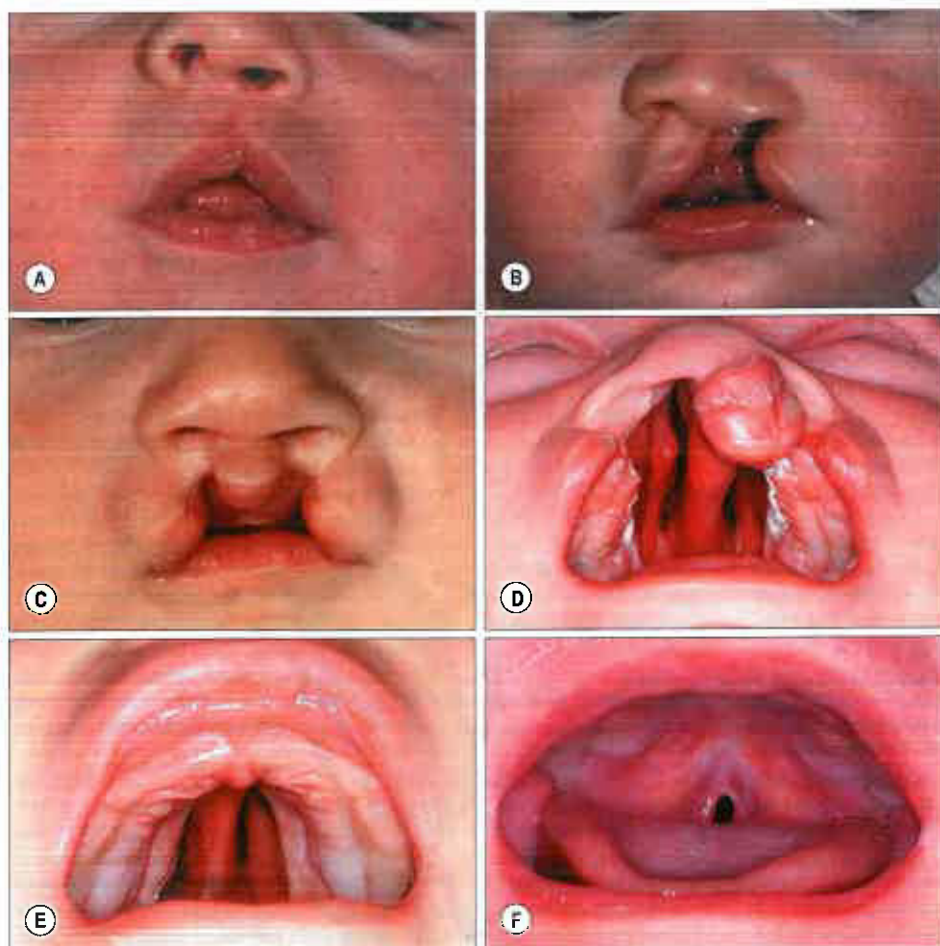


Fig. 28.17 Labioschisi e palatoschisi. **A.** Labioschisi incompleta unilaterale. **B.** Labioschisi completa unilaterale. **C.** Labioschisi incompleta bilaterale. **D.** Labioschisi completa bilaterale e palatoschisi (è possibile apprezzare il setto nasale ed entrambi i cornetti nasali inferiori). **E.** Palatoschisi (è possibile apprezzare il setto nasale e il cornetto nasale inferiore di sinistra). **F.** Schisi del palato molle. (Per gentile concessione di T Goodacre e Oxford Radcliffe Hospitals NHS Trust.)

mate da cellule della cresta neurale postotica (Matsuoka et al. 2005). La cresta neurale genera aree di ossificazione encondrale nella colonna vertebrale cervicale e nella scapola associata all'inserzione del trapezio. Questa osservazione ha favorito la diffusione del concetto secondo cui il "modello di impalcatura muscolare" di sviluppo dovrebbe sostituire il vecchio "modello di ossificazione" per spiegare i tipi di ossificazione riscontrati in associazione ai muscoli trapezio e sternocleidomastoideo innervati dal nervo accessorio. Si può ipotizzare che i difetti dei meccanismi di regolazione che presiedono ai destini differenziali delle cellule della cresta neurale possano spiegare una serie di sindromi associate alle dismorfologie faringee, laringee, occipitali, cervicali e della spalla e alla compresenza di problemi di deglutizione. Tra le sindromi correlate rientrano la sindrome di Klippel-Feil, la deformità di Sprengel e la displasia cleidocranica (Matsuoka et al. 2005) (si veda pag. 814).

GHIANDOLE DEL COLLO

L'ulteriore sviluppo del pavimento della faringe e delle tasche faringee, dalla seconda alla quarta, dà origine alle ghiandole localizzate nelle sedi definitive nel collo e nel mediastino anteriore: le ghiandole tiroide e paratiroidi pari e il timo.

Ghiandola tiroide

La ghiandola tiroide è una struttura mediana derivata dalla faringe. È identificabile per la prima volta negli embrioni di circa venti somiti in forma di ispessimento mediano dell'endoderma localizzato nel pavimento della faringe tra la prima e la seconda tasca faringea e appena dorsalmente al sacco aortico. Il foro cieco è la sede di un diverticolo mediano che compare all'inizio della 5ª settimana nel solco immediatamente caudale alla papilla linguale mediana (si veda Fig. 28.13B,C; Fig. 28.18). Si estende caudalmente come condotto tireoglossale, decorrendo ventralmente all'abbozzo dell'osso ioide. L'apice del dotto si biforca e la massa di tessuto si divide successivamente per formare l'istmo

e i lobi laterali della ghiandola tiroide. Il tessuto epiteliale di derivazione endodermica è invaso dal mesenchima della cresta neurale vagale, che dà origine alla capsula di tessuto connettivo e ai setti interlobulari, e dal mesenchima perifollicolare, che veicola gli assi neurovascolari e linfatici alla ghiandola. La tiroide attraversa tre stadi di sviluppo. Lo stadio 1 (10ª-18ª settimana) è caratterizzato da follicologenesi attiva e da un graduale accumulo di colloide; il tessuto tiroideo è in grado di concentrare iodio e sintetizzare tirosina. Lo stadio 2 (19ª-29ª settimana) è uno stadio passivo, caratterizzato da una variazione minima nel rapporto epitelio/colloide e nella dimensione dei follicoli. Lo stadio 3 (dopo la 29ª settimana) è caratterizzato da un graduale aumento del rapporto epitelio/colloide e da una diminuzione della dimensione follicolare (Bocian-Sobkowska et al. 1997). Le cellule parafollicolari o C della tiroide derivano dal corpo ultimobranchiale, piccolo diverticolo della quarta tasca faringea. La ghiandola tiroide è relativamente ampia nel neonato, in cui presenta un lungo istmo ristretto che connette i lobi non ancora in contatto tra loro alla parte superiore della trachea. Solitamente, raggiunge metà delle dimensioni definitive intorno al 2° anno di vita.

La mancata crescita verso il basso di tutta o di parte della ghiandola tiroide dal pavimento faringeo determina la presenza di tessuto tiroideo ectopico dentro la lingua (tiroide linguale), tra il foro cieco e l'epiglottide. Occasionalmente, parti del dotto tireoglossale mediano persistono e possono riscontrarsi nelle posizioni linguale, sopraioidea, retroioidea o infraioidea. Esse possono formare masse aberranti di tessuto tiroideo, cisti, fistole o seni, in genere localizzati sulla linea mediana; noduli di tessuto ghiandolare possono anche trovarsi lateralmente, dietro il muscolo sternocleidomastoideo.

Ghiandole paratiroidi

Le ghiandole paratiroidi si sviluppano dall'interazione tra l'endoderma della terza e della quarta tasca endodermica e il mesenchima locale della cresta neurale craniale (vagale). La terza tasca faringea ha sedi di proliferazione ventrali e dorsali (si veda Fig. 28.18B). L'epitelio sulla su-

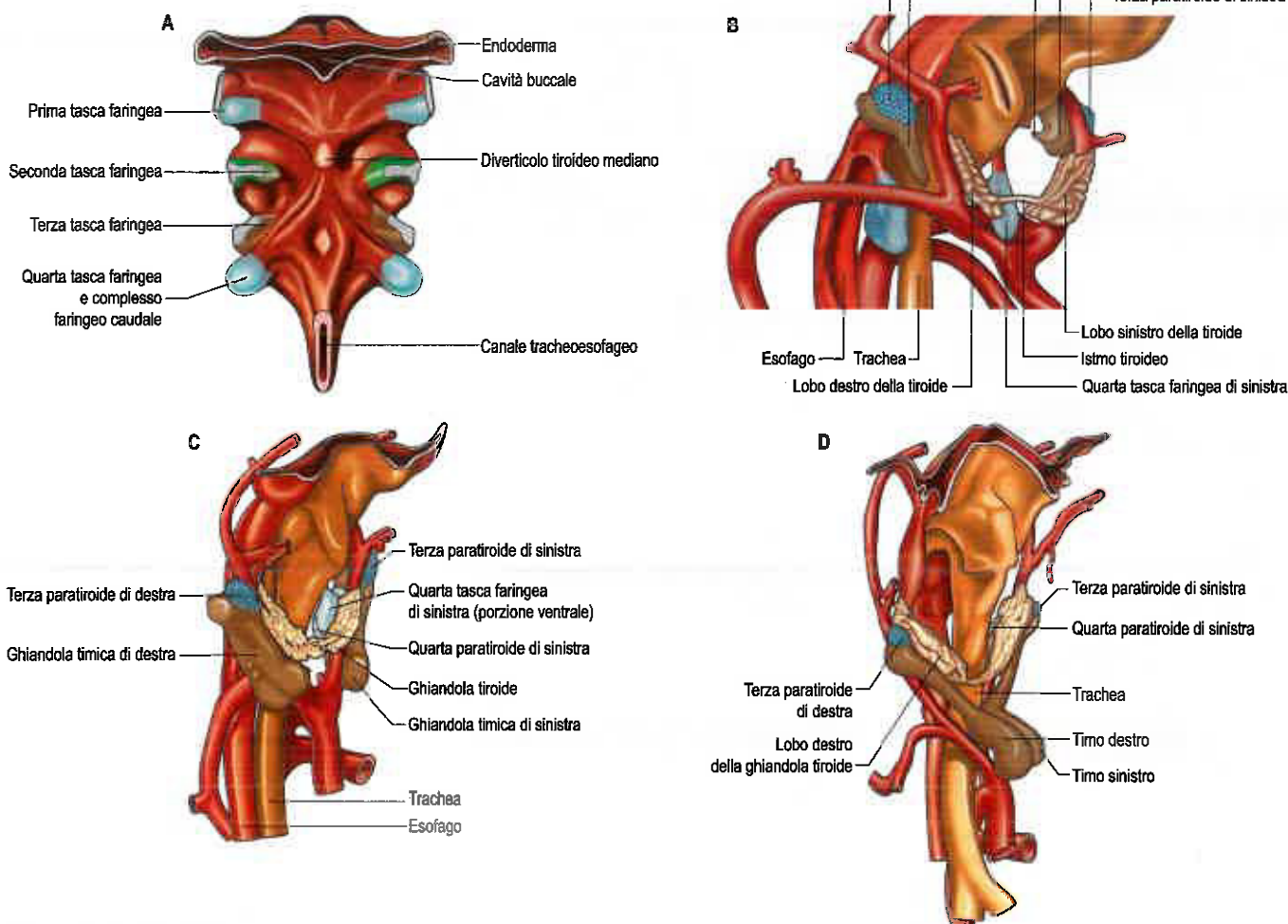


Fig. 28.18 A. Faccia ventrale dell'endoderma della faringe, che mostra le tasche faringee. Le aree di contatto dell'endoderma faringeo con l'ectoderma di superficie sono mostrate in forma di superfici piane. Si noti che i colori delle tasche faringee e del diverticolo tiroideo mediano sono mantenuti in (B), (C) e (D). B. Diverticoli ventrali e dorsali della terza e quarta tasca faringeo, e ghiandola tiroide mediana a 6 settimane. C. Timo, tiroide e ghiandole paratiroidi a 7 settimane. D. Timo, tiroide e ghiandole paratiroidi a 7 settimane e mezzo. (Da Hamilton WJ, Boyd JD, Mossman HW 1962 Human Embryology: Prenatal Development of Form and Function. Cambridge: W Heffer & Sons, con autorizzazione.)

perficie dorsale della tasca e nella regione della sua inserzione a forma di dotto con il lume faringeo si differenzia come abbozzo delle ghiandole paratiroidi inferiori (terza paratiroide). Sebbene l'inserzione tra le tasche e la faringe sia perduta precocemente, l'inserzione tra le paratiroidi dorsali e i residui timici ventrali della terza tasca faringeo persiste per un certo periodo di tempo, ed entrambi si spostano caudalmente. Le ghiandole paratiroidi superiori (quarta paratiroide) si sviluppano dal recesso dorsale delle quarte tasche faringee. Entrano in rapporto con i lobi laterali della ghiandola tiroide e appaiono a essi ancorati, rimanendo pertanto in una posizione craniale rispetto alle terze ghiandole paratiroidi discendenti. Il mesenchima della cresta neurale vagale fornisce gli elementi del tessuto connettivo, mentre il mesenchima angiogenico che si sta ramificando dà origine a capillari fenestrati e vasi linfatici. Come nell'adulto, nel neonato le ghiandole paratiroidi sono variabili per sede e dimensione. Esse raddoppiano di dimensioni tra la nascita e la pubertà. L'ormone paratiroideo è prodotto a partire dalla 12ª settimana di sviluppo.

Timo

La ghiandola timica si forma dalla tasca ventrale della terza tasca faringeo su ciascun lato (si veda Fig. 28.18). Non può essere riconosciuta prima della differenziazione delle ghiandole paratiroidi inferiori allo stadio 16, ma successivamente è rappresentata da due diverticoli allungati, che presto diventano solide masse cellulari e crescono in direzione

caudale nel circostante mesenchima della cresta neurale vagale. Ventralmente al sacco aortico due residui timici si incontrano senza fondersi ma unendosi successivamente tramite tessuto connettivo. Una volta che il collo è del tutto sviluppato e il cuore è disceso, la ghiandola timica si localizza nel mediastino anteriore del torace. L'inserzione con la terza tasca è presto perduta, ma un peduncolo può persistere per un certo tempo in forma di un cordone cellulare solido.

Quando il timo prolifera e discende, il mesenchima locale derivato dalla cresta neurale controlla il pattern e lo sviluppo della ghiandola. Lo sviluppo incompleto della cresta neurale vagale che interessa il cuore e i gangli nervosi periferici porta anche a deficit timici, come quelli osservati nella sindrome di DiGeorge e nella sequenza di Pierre Robin. Il mesenchima della cresta neurale forma setti di tessuto connettivo che producono l'architettura lobulare della ghiandola. Il mesenchima angiogenico, che include cellule staminali linfoidi, invade il mesenchima locale e, alla 10ª settimana, oltre il 95% delle cellule nella ghiandola appartiene alla linea cellulare T, con pochi eritroblasti e linfociti B. Sono presenti anche i corpuscoli di Hassali. A 12 settimane, i setti mesenchimali, i vasi sanguigni e i nervi hanno raggiunto il midollo recentemente differenziatosi, il che consente l'ingresso dei precursori della linea macrofagica. I macrofagi e le cellule dendritiche sono riscontrati per la prima volta alla 14ª settimana. Negli spazi perivascolari ha luogo la granulocitopoiesi. A 17 settimane, il timo appare pienamente differenziato e, dopo questo periodo, produce il tipo principale di timocita presente nell'arco della vita (indicato come TdT+).

Complesso faringeo caudale

Le evaginazioni endodermiche più caudali della faringe sono la quarta tasca faringea e il corpo ultimobranchiale, piccolo diverticolo mediale alla tasca principale. Nell'insieme, questi diverticoli sono indicati come complesso faringeo caudale (si veda Fig. 28.18) e sono connessi alla faringe attraverso il dotto faringobranchiale. Essi sono circondati dalla cresta neurale vagale e dai tessuti della vicina ghiandola tiroide in sviluppo. Le cellule del corpo ultimobranchiale vengono incorporate nei lobi tiroidei laterali e danno origine alle cellule "C", o parafollicolari, calcitonina-secermenti della tiroide.

FARINGE, LARINGE, ESOFAGO E TRACHEA

La laringe si forma all'estremità craniale del solco laringotracheale, in posizione caudale rispetto all'epiglottide (si vedano Figg. 28.5, 28.6 e 28.13). La cartilagine tiroidea si sviluppa dalle estremità ventrali delle cartilagini del quarto, o del quarto e sesto, arco faringeo. La cartilagine appare in forma di due piastre laterali, ognuna delle quali presenta due centri di condificazione. Le due piastre sono unite sulla linea medio-ventrale da una membrana fibrosa, all'interno della quale si sviluppa un centro di condificazione addizionale. La cartilagine cricoidea origina da due centri cartilaginei, che presto si uniscono ventralmente, si estendono in maniera graduale e, infine, si fondono sulla superficie dorsale del canale in forma di lamina cricoidea. L'aspetto è quello di una cartilagine tracheale modificata. Le prominente pari delle aritenoidi appaiono nel tessuto ventrale dei sesti archi a partire dallo stadio 14, una su ciascun lato dell'estremità craniale del solco laringotracheale. Allargandosi, si avvicinano l'una all'altra e alla porzione caudale dell'eminanza ipobranchiale, dove si sviluppa l'epiglottide. L'apertura della laringe, inizialmente rappresentata da una fessura semplice, è convertita in un solco a forma di T per l'allargamento delle prominente aritenoidi. Il segmento verticale della T si trova tra due prominente e il suo segmento orizzontale si trova tra esse e l'epiglottide. Le tumefazioni aritenoidi si differenziano nelle cartilagini aritenoidi e comunicate (si veda Fig. 28.6) e le creste che le uniscono all'epiglottide divengono le definitive pliche ariepiglottiche, dentro le quali le cartilagini cuneiformi si differenziano dall'epiglottide. Nella parete ventrale della faringe due creste lineari si estendono ventralmente dai sesti archi al solco laringotracheale mediano, da cui si sviluppano la parte inferiore della laringe, la trachea, i bronchi e i polmoni (Cap. 44).

Il solco laringotracheale si forma allo stadio 12 come estensione dorsale endodermica dal pavimento della porzione caudale della faringe nel mesenchima circostante il seno venoso e il tratto di efflusso del cuore (si vedano Figg. 44.1C e 52.3). Ciò dà inizio alla separazione dei canali respiratorio e alimentare. Il solco rimane in una posizione fissa durante il periodo embrionale, e la trachea si allunga distalmente mentre il suo punto di biforcazione scende. Il mesenchima splanconopleurico che circonda la trachea in via di sviluppo e l'esofago induce le differenti vie istogeniche dei due condotti. Entro lo stadio 17, il mesenchima intorno alla trachea inizia a condensarsi a intervalli regolari, andando incontro a condrogenesi per formare le cartilagini a forma di C, mentre quello intorno all'esofago ha un'ampia zona sottomucosa e lamine muscolari di rivestimento. Il diverticolo respiratorio viene circondato dal mesenchima angiogenico che collega l'arteria del sesto arco aortico in via di sviluppo (si veda sopra).

Per approfondimenti sullo sviluppo precoce della trachea e dell'esofago, si vedano, rispettivamente, le pagine 957 e 1093.

Nel neonato la lunghezza della faringe è pari ai due terzi della lunghezza osservata nell'adulto. La rinofaringe è uno stretto tubo che piega gradualmente per collegarsi all'orofaringe senza una precisa demarcazione giunzionale. Un angolo obliquo si forma a livello di questa giunzione intorno ai 5 anni di età e nell'adulto la rinofaringe e l'orofaringe si uniscono principalmente con un angolo retto. L'esofago nel neonato inizia e termina una o due vertebre più in alto che nell'adulto, estendendosi dallo spazio compreso tra la quarta e la sesta vertebra cervicale al livello della nona vertebra toracica. Il restringimento maggiore si trova a livello della giunzione con la faringe, dove l'azione del muscolo costrittore inferiore della faringe si esplica restringendo il lume e dove, in questa regione, può essere danneggiato da strumenti o cateteri.

Nel neonato l'osso joide e la laringe sono relativamente alti nel collo, ma entrambi discendono durante l'infanzia; la trachea è relativamente

piccola in relazione alla laringe. Le sue pareti della trachea sono relativamente spesse e le cartilagini tracheali sono relativamente più vicine tra loro rispetto all'adulto. La trachea inizia a livello del margine superiore della sesta vertebra cervicale, conservando con essa una relazione durante la crescita, e si biforca a livello della terza o quarta vertebra toracica.

VASI SANGUIGNI NEL COLLO

Con l'allungamento del collo e la comparsa dei suoi maggiori vasi di conduzione che originano dalle arterie dell'arco aortico, alcune anastomosi longitudinali nella regione cervicale collegano le arterie intersegmentali e i loro rami e dirigono il flusso verso l'encefalo in via di sviluppo per mezzo delle arterie vertebrali in parallelo alle arterie carotidi interne (si vedano Figg. 28.8 e 28.9).

I vasi sanguigni primari della testa e del collo sono formati da un plesso di capillari vicini e anastomizzati che drena su ciascun lato attraverso la vena precardiale, che all'inizio si continua cranialmente con un canale transitorio del rombencefalo primordiale che si trova sul canale neurale medialmente alle radici dei nervi cranici. La vena precardiale è presto sostituita dalla vena della testa primaria che decorre caudalmente dal versante mediale del ganglio di Gasser, lateralmente ai nervi faciale e vestibolococleare e all'otocisti, poi medialmente al nervo vago per diventare continua con la vena precardiale. Un'anastomosi laterale la porta poi lateralmente al nervo vago.

La vena faringea ventrale drena gli archi mandibolare e joideo nella vena cardinale comune (si veda Fig. 9.36A). Con l'allungamento del collo, la sua estremità si porta alla porzione craniale della vena precardiale, che più tardi diviene la vena giugulare interna (si veda Fig. 9.36B). La vena faringea ventrale riceve tributarie dalla faccia e dalla lingua e diviene la vena linguofaciale. Quando la faccia si sviluppa, la vena mascellare primitiva estende il proprio drenaggio nei territori innervati dai rami oftalmico e mandibolare del trigemino, compresi i muscoli pterigoidei e temporale, e si anastomizza con la vena linguofaciale sopra la mandibola. Questa anastomosi si trasforma nella vena faciale, che riceve sangue dalla vena retromandibolare proveniente dalla regione temporale e drena attraverso la vena linguofaciale nella giugulare interna. L'origine della vena linguofaciale è ora la porzione inferiore della vena faciale, mentre l'inserzione in via di scomparsa della vena faciale con la vena mascellare primitiva diventa la vena faciale profonda. La vena giugulare esterna si sviluppa da un vaso tributario della vena cefalica proveniente dai tessuti del collo e si anastomizza secondariamente con la vena faciale anteriore. In questo stadio, la vena cefalica forma un anello venoso intorno alla clavicola, attraverso la quale è connessa alla parte caudale della vena precardiale. Il segmento profondo dell'anello venoso forma la vena succlavia e riceve la definitiva vena giugulare esterna. Il segmento superficiale dell'anello venoso scompare, ma può persistere nella vita adulta. La faccia profonda delle prominente faciali maxillomandibolari, la cavità orale retrogengivale, le pareti faringee e le loro strutture derivate di natura linfatica ed endocrina, e l'esofago cervicotoracico possiedono tutti canali di drenaggio che li connettono con il complesso precardiale. Le vene laringee e tracheobronchiali drenano anche nel complesso precardiale, mentre i plessi capillari, sviluppati nelle pareti (splanconopleuriche) dei fini dotti terminali respiratori e degli alveoli, convergono nelle vene polmonari di calibro sempre maggiore, creando infine connessioni secondarie con l'atrio sinistro del cuore, e possono essere raggruppate nel sistema vitellino.

CRANIO

Il cranio possiede due componenti anatomiche e funzionali principali: il neurocranio e lo splanconcranio (viscerocranio). Il neurocranio è composto dalla teca cranica e dalla base cranica; esso circonda e protegge l'encefalo e gli organi speciali dell'olfatto, della vista, dell'udito e dell'equilibrio. Lo splanconcranio, che include la parte squamosa dell'osso temporale, forma lo scheletro della faccia, il palato e la faringe, e media le funzioni dell'alimentazione, della respirazione e della mimica; protegge anche la lingua e forma l'orecchio medio e la porzione ossea del meato acustico esterno. La popolazione cellulare più rostrale della cresta neurale fornisce un enorme contributo alla formazione del cranio, formando l'intero splanconcranio e la parte rostrale del neurocranio (Fig. 28.19). Il limite tra la cresta neurale e il

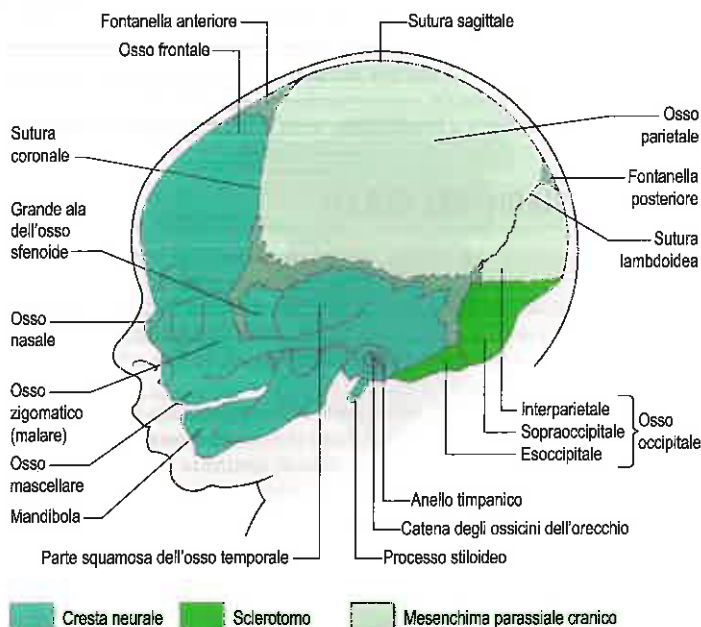


Fig. 28.19 Cranio di un neonato che mostra le origini dei tessuti delle ossa (basato su dati che derivano sia dai topi sia dall'uomo). Il verde più scuro rappresenta le sedi delle fontanelle.

mesoderma craniale si trova tra le ossa frontale e parietali (sutura coronale) della teca cranica; la base del cranio è formata dalla cresta neurale rostralmente all'apice della notocorda e deriva dallo sclerotomo (ovvero dal mesoderma parassiale) nella regione notocordale (McBratney-Owen et al. 2008). L'apice della notocorda si trova in posizione immediatamente caudale rispetto alla fossa ipofisaria (Fig. 28.20A). In generale, le ossa della base cranica si formano per ossificazione endocordale (condrocranio), mentre quelle della teca cranica e della faccia si ossificano direttamente da condensazioni mesenchimali, ossia per ossificazione intramembranosa. Diverse ossa risultano essere strutture composte in relazione al loro tessuto di origine e/o al tipo di ossificazione: le ossa temporali, l'osso occipitale, l'osso sfenoide e la mandibola. La descrizione seguente è ampiamente basata sugli studi descrittivi condotti sugli embrioni e sui feti umani (O'Rahilly e Müller 1987, 2001, 2007), con qualche approfondimento sulle dinamiche che riguardano l'origine delle cellule basato su studi condotti sui nei ratti.

CONDROCRANIO

Le prime strutture scheletriche del cranio a differenziarsi sono le cartilagini della base cranica, le capsule sensitive, lo splanocranio e l'occipite (si vedano Figg. 28.5 e 28.20B). Lo sviluppo delle cartilagini correlate all'arco faringeo dello splanocranio e degli ossicini dell'udito è stato descritto nella sezione dedicata alla faringe. Prima che il mesenchima si condensi, iniziando così la formazione della cartilagine craniale, i nervi cranici maggiori e i vasi sanguigni sono già in sede – pertanto, i forami cranici sono specificati prima che le ossa si formino. La tasca adenoipofisaria, o di Rathke, è ancora connessa al tetto della cavità orale al momento della formazione delle cartilagini della base cranica (linee tratteggiate nella Figura 28.20A; si veda anche Fig. 9.14), ma si trova già adiacente alla neuroipofisi derivata dal diencefalo per formare la ghiandola pituitaria (ipofisi) che si proietta verso il basso, alla base del diencefalo caudale.

Il rivestimento notocordale è ricco di glicosaminoglicani solfati, che svolgono un ruolo nell'induzione della condensazione e della condificazione del circostante mesenchima occipitale derivato dallo sclerotomo.

Le strutture indicate nella seguente descrizione sono illustrate nella Figura 28.20B, che mostra la parte cartilaginea della base cranica di un embrione di 40 mm (9ª settimana). Le regioni centrali dei quattro sclerotomi occipitali contribuiscono alla formazione della cartilagine paracordale che circonda la notocorda e si estende come una piastra

pianeggiante su ciascuno dei suoi lati alla fine della 7ª settimana, formando la parte basioccipitale (porzione dell'osso occipitale situata al davanti del grande foro occipitale) dell'osso occipitale (si veda Fig. 36.13). Lateralmente, le componenti esoccipitali (derivate dal terzo e dal quarto sclerotomo) condificano subito dopo; esse si estendono intorno al rombencefalo per formare l'arco occipitale, che è equivalente, dal punto di vista dello sviluppo, alle componenti dell'arco neurale delle vertebre. Le radici del nervo ipoglosso decorrono tra le cartilagini paracordale ed esoccipitale, in modo che, quando le componenti paracordale ed esoccipitale si fondono, le radici nervose del nervo ipoglosso fuoriescono dal cranio impegnandosi nei fori che si sono costituiti (si veda Fig. 36.12). La parte sopraoccipitale della cartilagine occipitale si estende dorsalmente dalla cartilagine esoccipitale per completare il forame magno. Dopo la formazione delle cartilagini esoccipitali, la differenziazione si estende anche più rostralmente nella parte mediana della base cranica, con la formazione delle cartilagini ipofisarie su ciascun lato del peduncolo della tasca ipofisaria; queste si uniscono sul piano mediano per formare l'abbozzo del postsfenoide, che ospita l'ipofisi e mantiene un canale (craniofaringeo) per il peduncolo ipofisario fino al 3° mese. Questa porzione della cartilagine basisfenoide formerà la sella turcica con la sua fossa ipofisaria. Le cartilagini presfenoideali, che si trovano rostralmente a essa, formano il giogo del corpo dello sfenoide. Questa è l'ultima porzione della parte mediale della base cranica a differenziarsi in cartilagine, colmando lo spazio tra il postsfenoide e la capsula nasale cartilaginea.

Allo stadio 17, il mesenchima inizia a condensarsi e più tardi a condificare intorno alle fosse nasali, formando la parte esterna della capsula nasale e il setto nasale; il tetto di ogni capsula nasale si completa un poco più tardi, quando la cartilagine si differenzia intorno ai fasci del nervo olfattivo per formare le lamine cribrose dell'osso etmoide. Durante il 3° mese, si formano le conche cartilaginee. L'intera capsula nasale è ben sviluppata entro la fine del 3° mese ed è composta da una parte mediana settale – talora inizialmente indicata con il termine di setto interorbitonasale o mesetmoide – e dall'ectetmoide esternamente. Le conche ossificano durante il 5° mese; le conche media e superiore formano parte dell'osso etmoide, mentre il paio inferiore diventa un elemento osseo separato. Ogni parte laterale della capsula nasale si ossifica come piatto orbitario e labirinto etmoidale, i cui spazi ("cellette") comunicano con la cavità e si riempiono di aria (si veda pag. 559). Parte della capsula rimane cartilaginea, come le cartilagini settali e alari del naso, mentre una parte è sostituita dal vomere e dalle ossa nasali intramembranose.

Le cartilagini orbitarie circondano l'occhio, ma non vanno incontro a ossificazione nella loro interezza. La più rostrale di esse diventa continua con la cartilagine presfenoideale per la differenziazione di un ponte cartilagineo che forma il limite caudale del foro ottico, racchiudendo il nervo ottico; questo più tardi si ossifica a formare la piccola ala dell'osso sfenoide (orbitosfenoide). La grande ala dell'osso sfenoide (alisfenoide) ha componenti sia intramembranose sia encondrali; la porzione encondrale si differenzia inizialmente come cartilagine che circonda il ramo mandibolare del nervo trigemino, formando il foro ovale. Questa condensazione si estende medialmente per incontrare l'estremità rostrale della cartilagine ipofisaria (polare) su ciascun lato. Si estende anche rostralmente, circondando il ramo mascellare del nervo trigemino e formando il foro rotondo. Infine, si estende lateralmente per unirsi alla parte intramembranosa dell'osso che rimpiazza la porzione caudale della cartilagine orbitaria. La grande e la piccola ala dello sfenoide sono separate dai nervi oculomotorio, trocleare, abducente e dalla prima divisione (oftalmica) del nervo trigemino.

La capsula otica si differenzia da una condensazione mesenchimale intorno all'otocisti, dopo la sua morfogenesi, per formare la chiocciola (o coclea) e i canali semicirculari. La differenziazione della cartilagine inizia lateralmente, nel momento stesso in cui le cartilagini ipofisarie diventano riconoscibili per la prima volta, e si completa allo stadio 20. La condrogenesi intorno al punto di emergenza del nervo vestibolocleare crea il meato acustico interno. La condrogenesi del mesenchima intorno alle arterie unisce ciascuna cartilagine ipofisaria alla capsula otica, formando i canali carotidei. Uno spazio occupato dalla vena giugulare e dai nervi glossofaringeo, vago e accessorio rimane tra ciascuna capsula otica e la cartilagine paracordale a costituire il foro giugulare. La condrogenesi del mesenchima tra le cartilagini separate completa la formazione della parte cartilaginea della base cranica e delle capsule

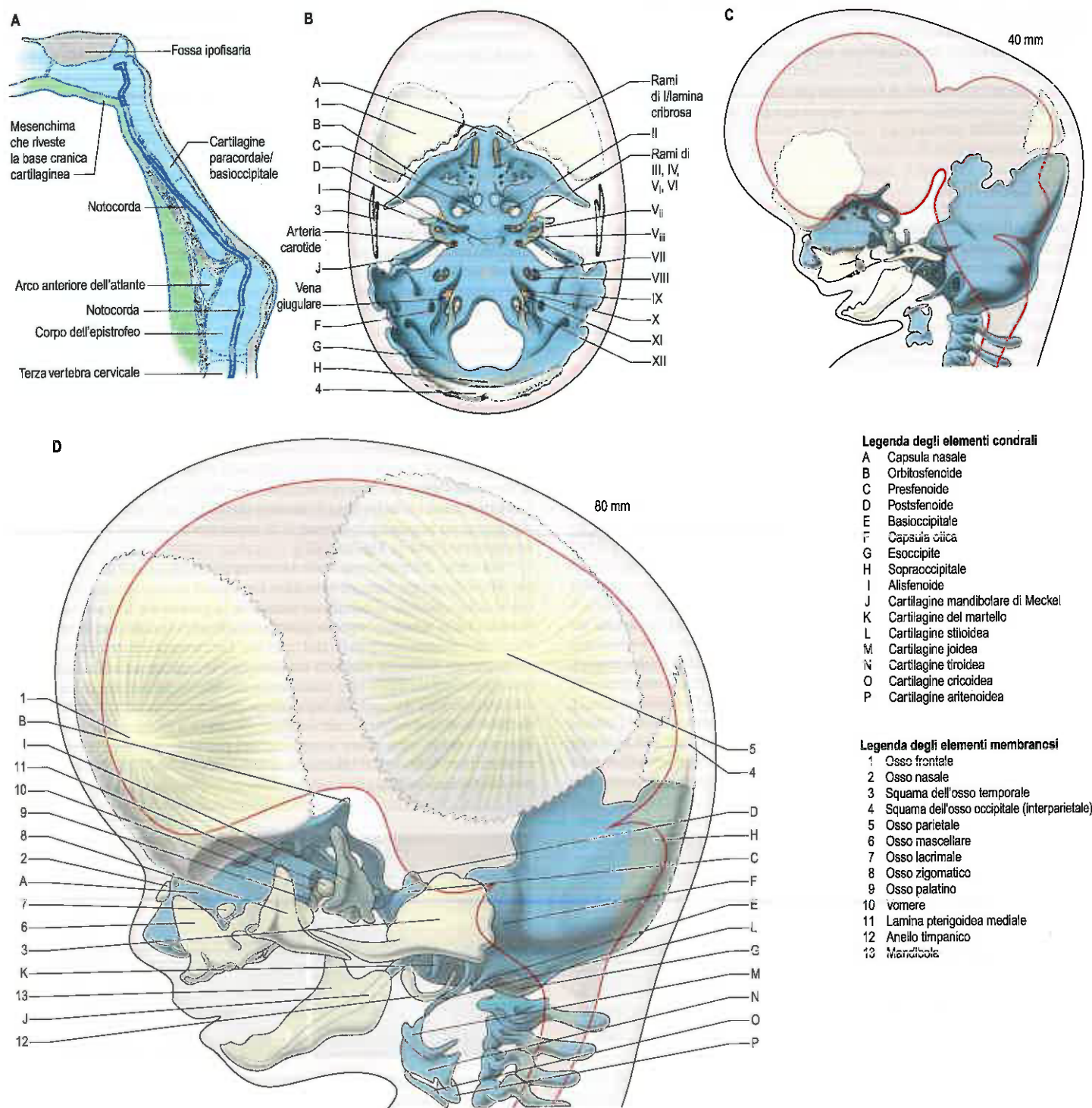


Fig. 28.20 Stadi rappresentativi nello sviluppo del cranio. In tutte le schematizzazioni, il condrocranio e gli stadi cartilaginei delle vertebre sono mostrati in blu, fatta eccezione per le sedi in cui si sta svolgendo l'ossificazione, indicate in verde. Le ossa membranose sono mostrate in color crema. I nervi cranici sono indicati dai numeri romani corrispondenti. **A.** Sezione sagittale dell'estremità craniale dello scheletro assiale in sviluppo in un embrione umano, ai primi stadi evolutivi, di approssimativamente 10 mm (5 settimane), che mostra l'estensione della notocorda. **B.** Faccia superiore del cranio di un embrione umano di 40 mm (9 settimane). Il vestigio del peduncolo ipofisario è indicato con un punto nero nella fossa ipofisaria. **C.** Faccia laterale di **(B)**. **D.** Faccia laterale del cranio di un embrione umano di 80 mm.

sensitive, che formano insieme una trama continua intorno ai vasi sanguigni preesistenti e ai nervi cranici dalla 9ª settimana (40 mm) (si veda Fig. 28.20B,C).

Il processo di ossificazione endocrale del cranio è essenzialmente lo stesso di quello delle ossa lunghe, tranne per il fatto che il centro di ossificazione corrisponde al centro primario e segue un programma specifico di crescita e organizzazione. La crescita avviene all'interno della cartilagine tra i centri di ossificazione adiacenti; queste articolazioni prendono il nome di sincondrosi. I primi centri di ossificazione a comparire sono quelli della piccola e della grande ala dello sfenoide,

all'8ª e 9ª settimana rispettivamente. Un singolo centro di ossificazione basisfenoidale appare all'11ª settimana; tre centri presfenoidali e quattro postsfenoidali appaiono alla 16ª settimana. L'osso sostituisce la maggior parte della cartilagine, finché non rimangono solo le sincondrosi principali; ciò ostacola la prosecuzione della crescita dello scheletro endocrale e delle capsule di senso, finché non raggiungono una dimensione definitiva alla pubertà o prima. Alla nascita, il condrocranio non ossificato persiste nelle cartilagini alari e laterali e nel setto nasale, alla giunzione sfenoetmoidale, alle giunzioni sfeno-occipitale e sfenopetrosa, all'apice della rocca petrosa (foro lacero) e tra i

centri di ossificazione dello sfenoide e delle ossa occipitali. Come indicato in precedenza, alcune parti del condrocranio non ossificano, ma sono sostituite dall'adiacente osso intramembranoso, ad esempio la grande ala dell'osso sfenoide (alisfenoide). In generale, i centri di ossificazione encondrale si formano più tardi rispetto alle sedi di ossificazione intramembranosa, che appaiono per la prima volta nel corso della 7ª e dell'8ª settimana.

TECA CRANICA

Le ossa della teca cranica (tetto e pareti laterali del neurocranio) sono formate interamente per ossificazione intramembranosa. Sono anche descritte come ossa dermali, essendo considerate discendenti evolutive delle lamine dermali formate come superficie di protezione per l'encefalo nei pesci. Nell'uomo, come in tutti i mammiferi, la maggior parte della teca cranica si forma dalle ossa pari frontali e parietali e dall'impari interparietale (parte intramembranosa dell'osso occipitale). La parte squamosa delle ossa temporali e gli alisfenoidi contribuiscono alle pareti laterali. I dati di discendenza negli studi sui ratti indicano che il frontale e la squama dell'osso temporale derivano dalla cresta neurale e che le ossa parietali derivano dal mesoderma, mentre l'osso interparietale è misto (Jiang et al. 2002). La sutura coronale si forma così all'interfaccia cresta neurale-mesoderma, come la sutura sagittale, dovuta a una piccola lingua di tessuto di cresta neurale che si trova tra le due ossa durante lo sviluppo. Queste interfacce tissutali sono importanti per il sistema di comunicazione molecolare che regola la crescita della teca cranica. La crescita ai margini di segmenti ossei adiacenti, ad esempio nelle suture, è il principale meccanismo di crescita della teca cranica. Una sequenza di eventi che mantiene l'equilibrio tra la proliferazione cellulare e la differenziazione osteogenica è mediata da un sistema di segnalazione intercellulare che include il fattore di trascrizione TWIST e interazioni ligando-recettore, come quelle tra i fattori di crescita dei fibroblasti (FGF) e i loro recettori (FGFR). Mutazioni nei geni che codificano per queste proteine causano la fusione prematura delle suture craniche (craniosinostosi), che comporta una scarsa crescita nel piano perpendicolare alla sutura (Fig. 28.21; Morriss-Kay e Wilkie 2005, Johnson e Wilkie 2011). Oltre alla crescita dipendente dall'espansione che ha luogo a livello delle suture, la crescita per apposizione, in cui l'osso è prima deposto per

stratificazione e poi riassorbito dalle superfici ossee, svolge un ruolo importante nel fare in modo che le ossa della volta mantengano un grado di curvatura che si adatti alla superficie convessa dell'encefalo in crescita. La crescita per apposizione può anche fornire un certo qual grado di espansione compensativa del cranio nella craniosinostosi (si veda Fig. 28.21).

Le ossa frontale e parietali iniziano come abbozzi basolaterali di mesenchima che si estendono verso l'alto, tra il tessuto dermale connettivo e la dura madre mesenchimale. Non si differenziano, come si riteneva in precedenza, all'interno del mesenchima di un'"ectomeninge" che circonda l'encefalo. Quando gli abbozzi dell'osso frontale prima e dell'osso parietale poi si estendono verso l'alto, gli osteoblasti in differenziazione secernono matrice osteoide, che poi va incontro a mineralizzazione. Solo le porzioni mineralizzate delle ossa si riscontrano nei campioni sottoposti a colorazione con alizarina o comunque analizzati con l'ausilio dei raggi X. Chiari abbozzi dell'osso frontale sono riconoscibili a livello dell'arcata sopracciliare di embrioni umani all'8ª settimana studiati con colorazione all'alizarina. A mano a mano che vengono mineralizzati a questo livello, è possibile apprezzare anche gli abbozzi primordiali delle ossa parietali. Le due ossa sembrano essere separate da un ampio spazio a livello della sutura coronale, spazio che peraltro mostra solo la separazione delle porzioni mineralizzate dell'osso - l'estremità non mineralizzata dell'osso parietale, in realtà, si sovrappone all'estremità caudale dell'osso frontale. Dopo la fase di crescita verso l'alto, la mineralizzazione ha inizio in direzione centrifuga dai punti centrali delle ossa frontali e parietali che, entro questo periodo, formano le piastre convesse al di sopra della curvatura dell'encefalo sottostante (si veda Fig. 28.20D).

Nel corso del parto vaginale, la sovrapposizione delle ossa frontale e parietale consente loro di scivolare l'uno sull'altro; durante il periodo neonatale, quando il bambino piange e la pressione intracranica sale, le ossa che si sovrappongono scivolano allontanandosi, aumentando il diametro fronto-occipitale del cranio. La crescita in corrispondenza della sutura coronale assicura una crescita maggiore a livello del piano fronto-occipitale della teca cranica. La sinostosi prematura delle suture coronali limita la crescita in questo piano, causando brachicefalia, mentre la sinostosi coronale unilaterale porta a plagicefalia, in cui un lato del cranio non riesce a crescere nel piano fronto-occipitale. La sinostosi coronale uni- e bilaterale comprende il 20-25% di tutte le forme di craniosinostosi.

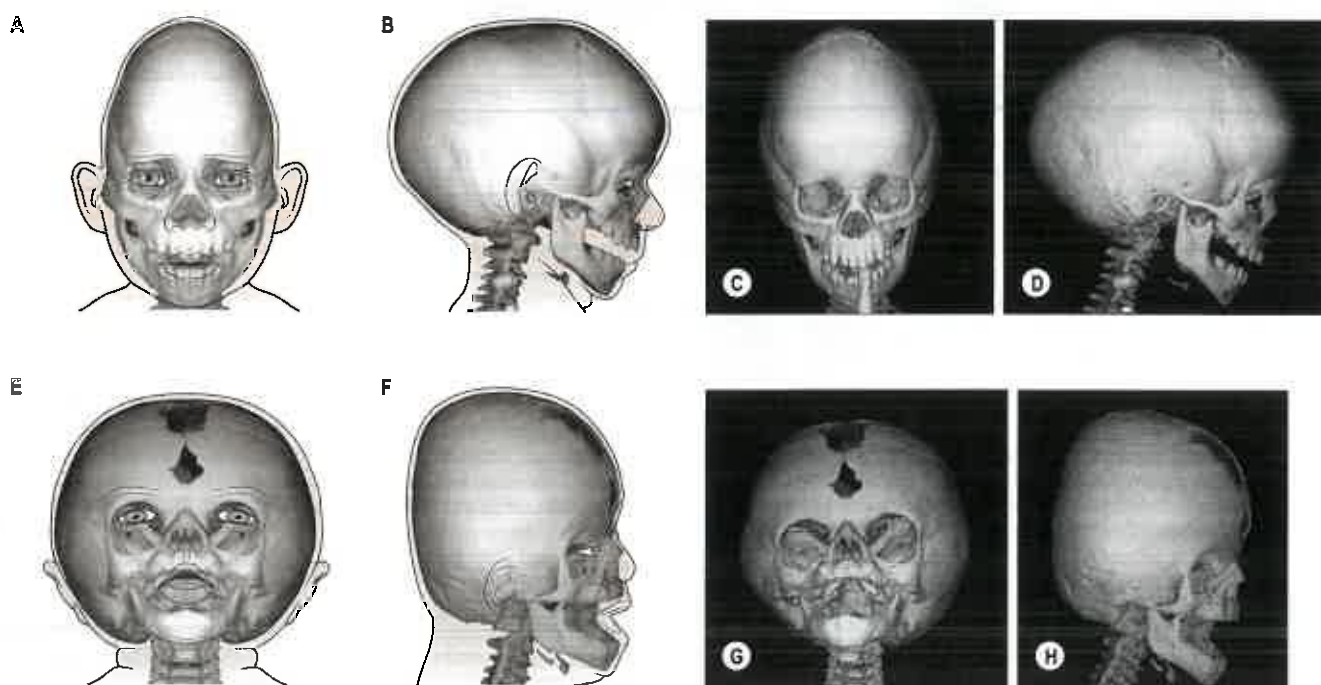


Fig. 28.21 Craniosinostosi. **A,B.** Disegni al tratto delle vedute frontale e laterale della sinostosi sagittale. **C,D.** Scansioni in tomografia computerizzata tridimensionale (3D-TC). La fusione prematura della sutura sagittale ha limitato la crescita in ampiezza del cranio, ma si osserva crescita compensativa sul piano fronto-occipitale. **E,F.** Disegni al tratto delle vedute frontale e laterale della sinostosi bicoronale. **G,H.** Scansioni 3D. La fusione prematura di entrambe le suture coronali ha limitato la crescita sul piano fronto-occipitale, ma si osserva crescita compensativa in ampiezza. Le coppie di scansioni TC non derivano dagli stessi pazienti indicati nei disegni al tratto; il canale endotracheale è stato rimosso digitalmente da (D). (Per gentile concessione di P. Anslow.)

Le suture metopica e sagittale si formano quando l'osso frontale e le ossa parietali in crescita verso l'alto (rispettivamente) raggiungono il vertice del cranio e si portano vicini al piano mediano. La crescita a livello di queste suture aumenta l'ampiezza del cranio. La fusione prematura esita nella formazione di un cranio ristretto e allungato. La sinostosi sagittale è la forma più comune di craniosinostosi (40-55%).

L'osso interparietale (porzione squamosa soprannuciale dell'osso occipitale) forma due centri di ossificazione che appaiono nell'8ª settimana e che si ritiene siano l'omologo delle ossa pari postparietali dei rettili. Il fatto che si uniscano a formare un singolo osso nei mammiferi può essere dovuto all'interpolazione di una piccola area di cresta neurale che migra dal rombencefalo dopo la chiusura del canale neurale (Jiang et al. 2002). Alla 12ª settimana due successivi centri di ossificazione si sviluppano lateralmente. Vi è prima un ampio spazio occupato da cartilagine tra le ossa interparietale e parietali, che scompare quando le ossa membranose crescono le une verso le altre, formando, quando giungono a contatto, la sutura lambdoidea. La sutura lambdoidea contribuisce alla crescita del margine caudale delle ossa parietali e della parte superiore dell'osso occipitale. La sinostosi di questa sutura è relativamente rara (meno del 5% dei casi di craniosinostosi) e ha un effetto meno grave sulla crescita media del cranio rispetto alle fusioni coronali e mediale. Tra l'osso interparietale e il forame magno, la teca cranica si completa per ossificazione endocondrale della componente sopraoccipitale dell'osso occipitale.

Oltre alle suture che si formano dove le due ossa membranose si incontrano, si formano delle fontanelle al punto di incontro di tre o quattro ossa. Nel piano mediano queste sono la fontanella anteriore, alla giunzione delle suture metopica e sagittale, e la fontanella posteriore, alla giunzione delle suture sagittale e lambdoidea. La fontanella anterolaterale si trova tra le ossa frontale, parietale, la grande ala dell'osso sfenoide e la porzione squamosa delle ossa temporali; la sua sede dopo la chiusura è indicata con il termine "pterion". La fontanella posterolaterale si trova tra l'osso parietale, la parte petrosa dell'osso temporale, l'esoccipite e il basioccipite; dopo la chiusura, questa sede è chiamata asterion. La dimensione delle fontanelle alla nascita e i tempi della loro chiusura sono assai variabili. La crescita ritardata delle ossa craniche causa difetti di ossificazione, compresi il cranio bifido e la comparsa di fori parietali, per cui sono stati identificati alcuni difetti genetici. La displasia cleidocranica è un difetto dell'ossificazione che interessa la porzione intramembranosa della clavicola e la teca cranica, ed è causata dall'aploinsufficienza del gene, importante per l'osso, *RUNX2*.

OSSA MEMBRANOSE DELLA FACCIA E DELLO SPLANCNOCRANIO

La faccia e lo splancnocranio si formano dalle ossa membranose derivate dalla cresta neurale. Lo scheletro facciale comprende, dalla fronte al mento, le ossa frontali, le ossa orbitali (frontale, lacrimale e zigomatico), le ossa nasali e il vomere, la mascella e la mandibola. La mascella e la mandibola si formano dal mesenchima del primo arco, al pari delle lamine pterigoidee mediali dell'osso sfenoide, delle ossa palatine e di quelle timpaniche.

Nel corso della migrazione, le cellule della cresta neurale trigeminali si dividono in una popolazione frontonasale che migra al di sopra dell'occhio, giungendo a circondare il telencefalo e parte del diencefalo, in una popolazione mandibolare che migra nel primo arco faringeo e in una popolazione mascellare che forma la tumefazione mascellare (si veda Fig. 28.2). Le ossa frontale, lacrimale, nasale, il vomere e la porzione premaxillare (che ospita i denti incisivi) del mascellare derivano dal mesenchima frontonasale; la mascella e l'osso zigomatico derivano dal mesenchima mascellare; la mandibola e l'osso timpanico derivano dal mesenchima mandibolare. La mandibola è il primo osso membranoso a iniziare l'ossificazione: il suo singolo centro di ossificazione appare alla 7ª settimana. Il mascellare e la premaxilla hanno centri di ossificazione primaria a partire dalla 7ª settimana; tre ulteriori centri di ossificazione (orbitonasale, nasopalatino e zigomatico) si formano nel mesenchima mascellare all'8ª settimana. Queste porzioni si fondono per formare un singolo osso, a differenza di quanto accade in alcuni mammiferi, in cui la porzione premaxillare, che accoglie gli incisivi, rimane separata. Nel cranio neonatale, la sutura tra le porzioni primaria (derivata dalla premaxilla) e secondaria del palato è ancora

assente. Dall'8ª settimana, sono presenti centri di ossificazione per la maggior parte delle ossa facciali e viscerocraniche, tranne che per l'anello timpanico, per il quale appaiono quattro centri di ossificazione alla 12ª settimana. Questi si fondono per formare l'osso a forma di falce che dà supporto alla membrana timpanica (si veda Fig. 28.6). Nei primi 5 anni di vita, la crescita anteroposteriore e quella verticale proseguono di pari passo, mentre dopo tale periodo la crescita verticale prende il sopravvento. Durante i primi 5 anni di vita si assiste anche a un costante aumento del volume mascellare: il tasso di crescita mascellare subisce un'accelerazione durante il periodo di sviluppo e di eruzione della dentatura permanente (Langford et al. 2003).

La mandibola è un osso complesso dal punto di vista evolutivo. Sebbene il corpo dell'osso si formi per ossificazione intramembranosa, la regione coronoidale e il condilo si formano per ossificazione endocondrale nella cartilagine che si sviluppa dopo la formazione dell'osso membranoso. Questi centri di ossificazione secondari iniziano a formarsi tra la 10ª e la 14ª settimana. La cartilagine distale forma due ulteriori centri di ossificazione secondari, gli ossicini mentali, al 7° mese. Questo complesso sistema impedisce la crescita della mandibola sia all'estremità distale sia a quella prossimale, come accade nelle ossa lunghe.

La crescita della faccia avviene nelle suture tra le ossa membranose in maniera simile a quanto accade nelle suture della teca cranica, ma durante il periodo fetale l'entità della crescita è proporzionalmente inferiore a quella della teca cranica, riflettendo l'influenza dominante della crescita cerebrale nei confronti, appunto, della crescita della teca cranica.

IMAGING ECOGRAFICO PRENATALE DELLA TESTA E DEL COLLO

La testa fetale appare di forma ovale sui piani transtalamico e transventricolare, simmetrica e più ampia posteriormente. Il diametro biparietale e la circonferenza della testa vengono misurati routinariamente. La dimensione della cisterna magna può essere stimata per evidenziare un'ipoplasia della fossa posteriore del cranio. La rilevazione di un incremento dello spessore dei tessuti nucali a livello della parte posteriore del collo, misurato dal margine esterno dell'osso occipitale fino al margine esterno della cute, fa parte dei test di screening per la sindrome di Down (Nafziger e Vilensky 2014). La traslucenza della nuca è aumentata in numerose trisomie e nei feti che presentano difetti cardiaci congeniti (Chen 2010). Le cause di questo aumento sono complesse e includono un incremento dell'acido ialuronico nella matrice cellulare delle pliche cutanee della nuca, un flusso linfatico giugulare aberrante e un'alterata differenziazione venoso-linfatica che esita in edema locale (de Mooij et al. 2010).

Sono state riportate diagnosi prenatali di craniodisostosi asimmetrica e sindrome craniofaciale, così come è possibile identificare schisi facciali, sebbene sia difficile dimostrare una palatoschisi isolata (Twining 2007); invece sono rare le anomalie del collo fetale.

CRESCITA POSTNATALE DEL CRANIO

La crescita postnatale del cranio è caratterizzata dalla modificazione delle proporzioni tra le sue componenti. La crescita dell'encefalo continua a essere estremamente rapida nei primi 2 anni di vita. La sutura metopica si fonde nel corso del 1° anno, momento in cui la fase di rapida crescita in ampiezza della fronte è stata raggiunta: la successiva crescita e il rimodellamento dell'osso frontale sono mediati da crescita per apposizione. La sutura sagittale continua a essere un centro di crescita attiva sino alla pubertà, quando la crescita dell'encefalo è completa. Oltre all'aumento delle dimensioni dell'osso frontale e delle ossa parietali, la parte squamosa dell'osso temporale aumenta di dimensioni fino ad arrivare, nell'adulto, a costituire la parte maggiore della teca cranica rispetto a quanto accade nel neonato (Fig. 28.22). L'orecchio interno e la rocca petrosa dell'osso temporale intorno a esso crescono assai poco dopo la nascita, cosicché l'aumento in ampiezza del cranio spinge la rocca petrosa dell'osso temporale lateralmente, creando il meato acustico esterno osseo. Nel cranio del neonato, l'anello timpanico (con la membrana timpanica) giace sulla superficie del meato e rimane localizzato all'estremità prossimale del canale. L'impiego del muscolo sternocleidomastoideo per sollevare la testa porta alla formazione del processo mastoideo dell'osso temporale, dove si sviluppano spazi pieni

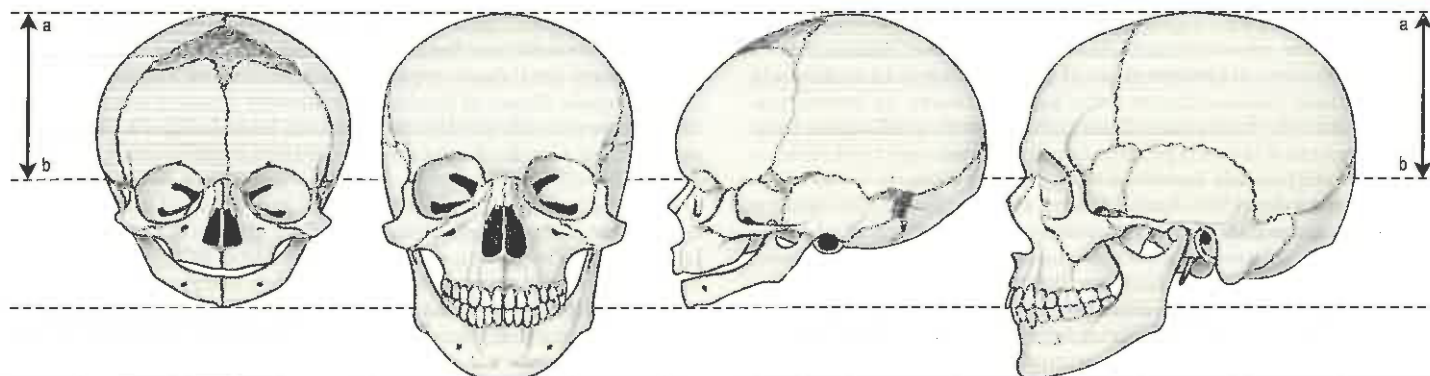


Fig. 28.22 Durante la crescita postnatale del cranio, lo splanchnocranio aumenta di dimensioni rispetto al neurocranio. Il disegno mostra che, con l'altezza della volta cranica espressa in modo simile nei crani di un neonato e di un adulto (linee a ↔ b), lo scheletro faciale aumenta in modo particolarmente rapido nel corso dell'infanzia e della pubertà.

di aria (cellule aeree mastoidee) continui con la cavità dell'orecchio medio. I seni paranasali iniziano a formarsi in età fetale avanzata quali diverticoli dalla cavità nasale che invadono gradualmente le ossa mascellare, frontale, etmoide e sfenoide. Alla nascita sono presenti seni mascellari ed etmoidali di piccole dimensioni, tuttavia il seno frontale non è più di una sacca sporgente dalla cavità nasale e non vi è pneumatizzazione dell'osso sfenoide (pag. 559). L'ispessimento delle ossa del

cranio è accompagnato dall'aumento di dimensioni dei seni e da una modificazione nella forma delle suture, che da una conformazione rettilinea ne acquisiscono una ondulata fino ad arrivare alle complesse interdigitazioni che si riscontrano nell'adulto. Al termine della crescita, le suture del cranio contengono tessuto connettivo inerte e cartilagine. In età avanzata, alcune di esse sono completamente sostituite da osso (sintosi naturale).

Orecchio esterno e medio

Per convenzione, l'orecchio è suddiviso in tre parti: orecchio esterno, medio e interno. È contenuto in gran parte, ma non interamente, all'interno dell'osso temporale. Le orecchie non solo ricevono, modulano, trasmettono, amplificano e analizzano in maniera discriminata le complesse onde di pressione e rarefazione che costituiscono il suono, ma contengono anche i recettori periferici dell'equilibrio.

OSSO TEMPORALE

Ciascun osso temporale è composto da quattro componenti: le parti squamosa, petromastoidea, timpanica e il processo stiloideo (Fig. 29.1). La parte squamosa presenta una fossa mandibolare poco profonda associata all'articolazione temporomandibolare (Cap. 24). La parte petromastoidea è relativamente ampia; la sua porzione petrosa ospita l'apparato uditivo ed è formata da osso compatto. Il processo mastoideo è invece trabecolare e irregolarmente pneumatico. La parte timpanica ha la forma di un anello sottile e incompleto, le cui estremità risultano fuse alla parte squamosa. Il processo stiloideo dà inserzione al gruppo dei muscoli stiloidei. L'osso temporale contiene due canali: il meato acustico esterno (canale uditivo esterno), visibile sulla superficie laterale, che trasporta le onde sonore verso la membrana timpanica, e il meato acustico interno (canale uditivo interno), visibile sulla superficie mediale, attraverso il quale passano i nervi faciale e vestibolococleare.

Parte squamosa

La parte squamosa giace anterosuperiormente ed è sottile e parzialmente traslucida. La superficie esterna temporale è liscia, leggermente convessa e forma parte della fossa temporale, su cui si inserisce il muscolo temporale. Superiormente al meato acustico esterno, è solcata verticalmente dall'arteria temporale media. La cresta sopramastoidea piega indietro e verso l'alto attraverso la sua parte posteriore e dà attacco alla fascia temporale. L'unione tra la parte squamosa e quella mastoidea si trova all'incirca 1,5 cm al di sotto di tale cresta, dove possono persistere tracce della sutura squamomastoidea. Il triangolo soprameatale, depressione che segna la posizione dell'antro mastoideo (che è mediale al triangolo a una profondità approssimativa di 1,25 cm), giace tra la parte anteriore terminale della cresta sopramastoidea e il quadrante posterosuperiore del meato acustico esterno. Di solito, anteriormente, il triangolo presenta una piccola spina soprameatale.

La superficie interna della parte squamosa, a contatto con il cervello, è concava e contiene le depressioni che corrispondono alle circonvoluzioni del lobo temporale dell'emisfero cerebrale. Tale superficie è solcata dai vasi meningei medi. Il suo margine inferiore è unito alla regione anteriore della parte petrosa, ma spesso, nelle ossa adulte, appaiono tracce della sutura petrosquamosa. Il margine superiore è sottile e internamente smussato; si sovrappone al margine inferiore dell'osso parietale a livello della sutura squamosa. Posteriormente esso forma un angolo con l'elemento mastoideo. Il margine anteroinferiore, sottile superiormente e spesso inferiormente, incontra la grande ala dello sfenoide; appare smussato internamente al di sopra, ed esternamente al di sotto.

La parte squamosa presenta un processo zigomatico e una fossa mandibolare.

Processo zigomatico

Il processo zigomatico si proietta anteriormente a partire dalla regione inferiore della parte squamosa. La sua parte posteriore triangolare presenta un'ampia base che si dirige lateralmente e presenta una superficie superiore e una inferiore. Quindi il processo zigomatico piega anteromedialmente, in modo che le sue superfici diventino mediale e laterale.

La superficie superiore della parte posteriore è concava. La superficie inferiore è delimitata da due radici, una anteriore e una posteriore, che convergono nella parte anteriore del processo. Il tubercolo della radice

zigomatica dà inserzione al legamento laterale temporomandibolare, alla giunzione delle due radici. La radice posteriore si prolunga in avanti al di sopra del meato acustico esterno e il suo margine superiore si continua nella cresta sopramastoidea. Molto raramente, la parte squamosa è perforata al di sopra della radice posteriore da un foro squamoso, che comunica con il seno petrosquamoso. La radice anteriore sporge quasi orizzontalmente dalla parte squamosa. La sua superficie inferiore, a convessità anteroposteriore, forma un breve tubercolo articolare semicilindrico e prende contatto con il disco articolare dell'articolazione temporomandibolare. Il tubercolo costituisce il limite anteriore della fossa mandibolare.

La parte anteriore del processo zigomatico è piatta e sottile, e la fascia temporale vi si attacca al margine superiore. Il margine inferiore è breve e arcuato e dà origine ad alcune fibre del massetere. La superficie laterale è convessa. La superficie mediale è concava e fornisce un ulteriore attacco per parte del massetere. L'estremità anteriore è fortemente dentellata ed è inclinata obliquamente e posteroinferiormente per articularsi con il processo temporale dell'osso zigomatico, in modo da formare l'arcata zigomatica. Anteriormente al tubercolo articolare, una piccola area triangolare forma parte del tetto della fossa infratemporale; essa continua indietro con la radice anteriore e in avanti con la cresta infratemporale della grande ala dello sfenoide.

Fossa mandibolare

La fossa mandibolare è delimitata in avanti dall'eminanza articolare del processo zigomatico. Presenta un'area articolare anteriore, formata dalla parte squamosa, e un'area posteriore non articolare, formata dalla parte timpanica. La superficie articolare è liscia, ovale e concava e prende contatto con il disco articolare dell'articolazione temporomandibolare. Diversamente dalla maggior parte delle altre articolazioni sinoviali, questa è rivestita da tessuto fibroso piuttosto che da cartilagine ialina, il che riflette il suo sviluppo intramembranoso. Talvolta l'area non articolare contiene parte della parotide. Un tubercolo postglenoideo piccolo e conico separa lateralmente la superficie articolare dalla lamina timpanica.

Posteriormente, la fossa mandibolare è separata dalla parte timpanica per mezzo della fessura squamotimpanica. Di rado, anteriormente al meato acustico esterno sulla linea di fusione delle parti squamosa e timpanica vi è un foro postglenoideo che, quando presente, sostituisce il foro squamoso sopramenzionato e conduce al seno petrosquamoso. Medialmente, una sporgenza della parte petrosa dell'osso temporale (*tegmen tympani*) viene a situarsi all'interno della fessura squamotimpanica, dividendola ulteriormente in fessura petrotimpanica e petrosquamosa. La fessura petrotimpanica conduce all'interno della cavità timpanica e contiene un legamento malleolare anteriore e la branca timpanica anteriore dell'arteria mascellare interna. L'orifizio anteriore del canalicolo anteriore per la corda del timpano giace sull'estremità distale della fessura.

Parte petromastoidea

La parte petromastoidea dell'osso temporale, benché morfologicamente sia un unico elemento, viene più convenientemente suddivisa in due parti: mastoidea e petrosa.

Parte mastoidea

La parte mastoidea è la regione posteriore dell'osso temporale e presenta una superficie esterna resa ruvida dall'inserimento del ventre occipitale dei muscoli occipitofrontale e auricolare posteriore. Frequentemente, vicino al suo margine posteriore, giace un foro mastoideo, di grandezza e posizione variabile, attraversato da una vena del seno sigmoideo e da un piccolo ramo durale dell'arteria occipitale. Il foro può trovarsi nell'osso occipitale o nella sutura occipitotemporale; talvolta può essere parasuturale o mancare.

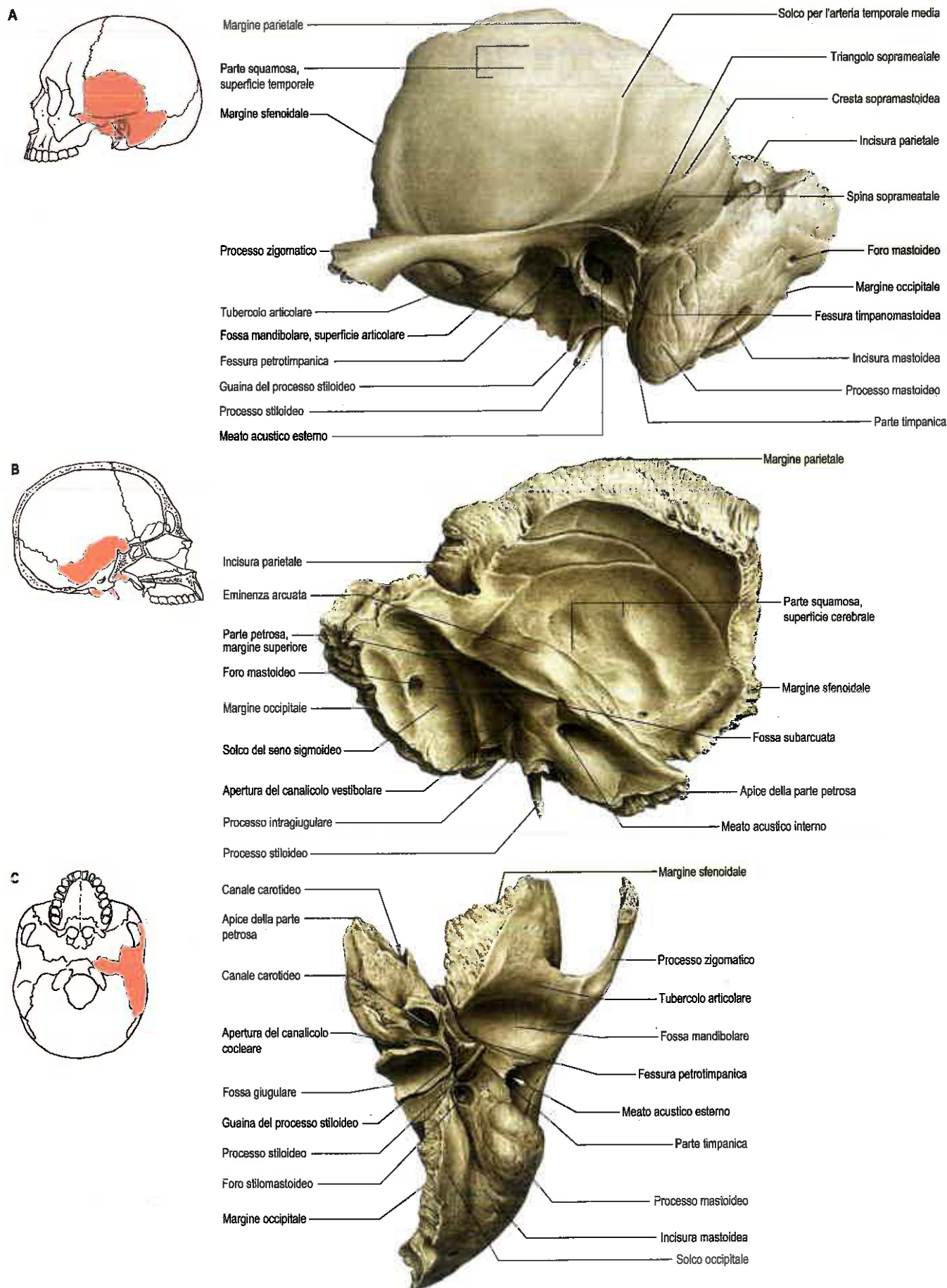


Fig. 29.1 Osso temporale di sinistra. **A.** Superficie laterale. **B.** Superficie mediale. **C.** Superficie inferiore. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

La parte mastoidea si sviluppa in basso come processo mastoideo, di forma conica, ed è più voluminosa nei maschi adulti. I muscoli sternocleidomastoideo, splenio della testa e lunghissimo della testa si inseriscono tutti sulla sua superficie laterale, mentre il ventre posteriore del digastrico si inserisce in un'incisura mastoidea profonda, sulla sua faccia mediale. L'arteria occipitale decorre in un solco occipitale poco profondo, situato medialmente all'incisura mastoidea. La superficie interna del processo mastoideo presenta un solco sigmoidico curvo e profondo per il seno venoso sigmoideo; tale solco è separato dalle sottostanti cellule mastoidee più interne grazie a una sottile lamina ossea.

Il margine superiore della parte mastoidea è spesso e dentellato per l'articolazione con l'angolo mastoideo dell'osso parietale. Anche il margine posteriore è dentellato e si articola con il margine inferiore dell'osso occipitale tra il suo angolo laterale e il processo giugulare. La parte mastoidea è unita al processo discendente della parte squamosa; in basso, si affaccia nella parete posteriore della cavità timpanica.

Parte petrosa

La parte petrosa è una massa ossea incuneata tra l'osso sfenoide e l'occipitale, a livello della base cranica, e ospita il labirinto. È inclinata superiormente e anteromedialmente e presenta una base, un apice, tre superfici (anteriore, posteriore e inferiore) e tre margini (superiore, posteriore e anteriore).

La base corrisponde alla porzione che si localizza sulla base cranica ed è separata dalla parte squamosa per mezzo di una sutura, che tuttavia scompare presto dopo la nascita. Il successivo sviluppo dei processi mastoidei fa sì che i limiti precisi della base non sono più identificabili.

L'apice, smusso e irregolare, fa angolo con il margine posteriore della grande ala dello sfenoide e la parte basilare dell'osso occipitale. Presenta l'orifizio anteriore del canale carotideo e limita il foro lacero posterolateralmente.

La superficie anteriore contribuisce alla formazione del pavimento della fossa cranica media (Cap. 20) e si continua con la superficie della squama a contatto con il cervello (anche se spesso la sutura petrosquamosa persiste fino a tarda età). L'intera superficie si adatta al giro temporale inferiore. Dorsalmente all'apice vi è l'impronta del trigemino, che accoglie il ganglio di Gasser. La parte di osso anterolaterale a tale impronta fa da tetto alla parte anteriore del canale carotideo, ma spesso è incompleta. Una cresta separa l'impronta trigeminale da un'altra cavità posteriore, la quale va parzialmente a ricoprire il meato acustico interno e la chiocciola (colea). Quest'ultima, a sua volta, è limitata posteriormente dall'eminanza arcuata, che è sollevata dal canale semicircolare superiore (anteriore), ma non si trova sempre direttamente sopra a esso. Lateralmente, la superficie anteriore ricopre il vestibolo e, in parte, il canale faciale. Tra la parte squamosa, lateralmente, e l'eminanza arcuata e le cavità appena descritte, medialmente, la superficie anteriore è formata dal *tegmen tympani*, una sottile lamina ossea che forma il tetto dell'antro mastoideo, estendendosi in avanti, superiormente alla cavità timpanica e al canale per il muscolo tensore del timpano. Il margine laterale del *tegmen tympani* incontra la parte squamosa a livello della sutura petrosquamosa, piegando verso il basso di fronte alla parete laterale del canale del tensore del timpano e la parte ossea della tuba uditiva (di Eustachio); il suo limite inferiore si trova nella fessura squamotimpanica. Anteriormente, il *tegmen* presenta un solco ristretto per il nervo grande petroso (che passa posterolateralmente, per entrare nell'osso attraverso uno iato anteriore all'eminanza arcuata). Il solco si dirige anteriormente verso il foro lacero. Più lateralmente si possono trovare uno iato e un solco più piccoli, ma simili, per il passaggio del nervo piccolo petroso (che decorre attraverso il foro ovale). La pendenza posteriore dell'eminanza arcuata si trova superiormente ai canali semicircolari posteriore e laterale. Lateralmente all'eminanza, la parte posteriore del *tegmen tympani* va a rivestire l'antro mastoideo.

La superficie posteriore contribuisce alla formazione della parte anteriore della fossa cranica posteriore e si continua con la superficie interna della parte mastoidea. L'orifizio del meato acustico interno si trova vicino alla sua parte centrale. Posteriormente all'orifizio del meato vi è una piccola fessura, quasi nascosta da una sottile lamina ossea, che conduce all'acquedotto del vestibolo. Quest'ultimo contiene il sacco e il dotto endolinfatico, nonché una piccola arteria e una vena. La metà terminale del sacco endolinfatico protrude attraverso la fessura tra il periostio e la dura madre. La fossa subarcuata si localizza superiormente a tali orifizi.

La superficie inferiore, irregolare, contribuisce a formare la parte esterna della base cranica. Vicino all'apice della parte petrosa un'area quadrangolare è parzialmente associata all'inserzione del muscolo elevatore del velo palatino e alla cartilagine della tuba uditiva; tale area è anche parzialmente connessa alla parte basilare dell'osso occipitale attraverso una fibrocartilagine densa. Posteriormente a tale regione vi è l'ampio orifizio circolare del canale carotideo e posteriormente all'orifizio del canale vi è la fossa giugulare, che è di dimensioni e profondità variabili e accoglie il bulbo giugulare superiore. Il ganglio inferiore del nervo glossofaringeo giace in una depressione triangolare anteromediale rispetto alla fossa giugulare (inferiormente al meato acustico interno). Al suo apice vi è un piccolo orifizio nel canalicolo cocleare, occupato dal dotto perilinfatico (un dotto della dura madre) e una vena che drena dalla chiocciola verso la vena giugulare interna. Sulla protuberanza tra il canale carotideo e la fossa giugulare si trova un canalicolo per il nervo timpanico, ramo del nervo glossofaringeo. Il canalicolo mastoideo per il ramo auricolare del nervo vago è localizzato lateralmente, nella fossa giugulare. Posteriormente alla fossa giugulare, la ruvida superficie giugulare quadrangolare è rivestita da cartilagine, che la unisce al processo giugulare dell'osso occipitale.

Il margine superiore, il più lungo, è solcato dal seno petroso superiore. Il margine di attacco del tentorio del cervelletto è fissato ai bordi del solco, tranne che alla sua estremità mediale, dove è attraversato dalle radici del nervo trigemino. Il margine posteriore, di lunghezza intermedia, medialmente presenta un solco che forma, insieme all'osso occipitale, un canale per il seno petroso inferiore. Posteriormente a questo, la fossa giugulare contribuisce (insieme all'osso occipitale) alla formazione del foro giugulare ed è solcata dal nervo glossofaringeo. L'osso su uno o entrambi i lati dell'incisura giugulare può incontrare l'osso occipitale e dividere il foro giugulare in due o tre parti. Il margine anteriore è unito lateralmente alla parte squamosa dell'osso temporale a livello della sutura petrosquamosa e, medialmente, si articola con la grande ala dello sfenoide.

Alla giunzione delle parti petrosa e squamosa esistono due canali, uno sopra l'altro, separati tra di loro da una sottile lamina ossea, che conducono entrambi alla cavità timpanica; il canale superiore accoglie il tensore del timpano, il canale inferiore costituisce la tuba uditiva.

Parte timpanica

La parte timpanica dell'osso temporale è una lamina curva, situata inferiormente alla parte squamosa e anteriormente al processo mastoideo. Internamente essa si fonde con la parte petrosa ed è situata tra questa e la parte squamosa, dove è inferolaterale all'orifizio uditivo. Posteriormente, si unisce alla parte squamosa e al processo mastoideo, andando a costituire il limite anteriore della fessura timpanomastoidea. La sua superficie posteriore, concava, forma la parete anteriore, il pavimento e parte della parete posteriore del meato acustico esterno. La membrana timpanica si inserisce su uno stretto solco timpanico sulla sua superficie mediale. La superficie anteriore, concava e quadrilatera, è la parete posteriore della fossa mandibolare e può prendere contatto con la parotide. Il margine laterale, ruvido, costituisce gran parte del margine della parte ossea del meato acustico esterno e si continua con la sua parte cartilaginea. Lateralmente, il margine superiore è unito alla porzione posteriore del tubercolo postglenoideo e, medialmente, forma il margine posteriore della fessura petrotimpanica. Il margine inferiore è tagliente e lateralmente si divide per formare, alle sue origini, la guaina del processo stiloideo (processo vaginale). Centralmente, la parte timpanica è sottile e spesso è perforata. Il foro stilo-mastoideo si trova tra i processi stiloideo e mastoideo; rappresenta l'estremità esterna del canale faciale, contiene parte dell'aponeurosi del ventre posteriore del muscolo digastrico ed è percorso dal nervo faciale e dall'arteria stilomastoidea.

Processo stiloideo

Il processo stiloideo è esile e appuntito, e sporge anteroinferiormente dalla faccia inferiore dell'osso temporale. La sua lunghezza varia, oscillando da pochi millimetri fino a una media di 2,5 cm. Spesso è quasi rettilineo, ma può presentare una curvatura, che più comunemente è una concavità anteromediale. La sua parte prossimale (timpanoiale) è ricoperta da una guaina della lamina timpanica, soprattutto

anterolateralmente, mentre muscoli e legamenti si inseriscono nella sua parte distale (stiloale). In vivo, i suoi rapporti sono importanti. Il processo stiloideo è ricoperto lateralmente dalla parotide, il nervo facciale ne attraversa la base, l'arteria carotide esterna ne incrocia la punta, inclusa nella parotide e, medialmente, il processo è separato dall'origine della vena giugulare interna grazie all'inserzione del muscolo stilo-faringeo.

Meato acustico esterno

L'osso temporale contiene la porzione ossea del meato acustico esterno.

Ossificazione

Le quattro componenti del temporale ossificano indipendentemente (Fig. 29.2). La parte squamosa si ossifica in un foglietto di mesenchima condensato a partire da un singolo centro, vicino alle radici dello zigomatico, che compare nella 7ª o 8ª settimana di gestazione. La parte petromastoidea ha più centri di ossificazione che compaiono nella capsula otica cartilaginea durante il 5° mese; ne sono stati descritti 14. Tali centri variano in ordine di comparsa. Molti sono piccoli e inconstanti, fondendosi presto con altri. La capsula otica è quasi pienamente ossificata verso la fine del 6° mese. Anche la parte timpanica si ossifica nel mesenchima a partire da un centro identificabile intorno al 3° mese; alla nascita vi è un anello timpanico incompleto, carente superiormente, la cui concavità è segnata da un solco timpanico per la membrana timpanica. Il solco malleolare per il processo malleolare anteriore, la corda del timpano e l'arteria timpanica anteriore piega obliquamente verso il basso e anteriormente, attraverso la faccia mediale della parte anteriore dell'anello. Il processo stiloideo si sviluppa da due centri dell'estremità craniale della cartilagine nel secondo arco branchiale o joideo; un centro prossimale, per la parte timpanoale, compare prima della nascita, mentre un altro, per la parte distale stiloale, compare dopo la nascita. L'anello timpanico si unisce alla parte squamosa poco prima della nascita, mentre la parte petromastoidea si fonde con esso e con la porzione timpanoale durante il 1° anno. La stiloale non si unisce con il resto del processo fino alla fine della pubertà e può anche non fondersi mai.

Una volta ossificati, la cavità timpanica, l'antro mastoideo e l'estremità posteriore della tuba uditiva vengono circondati da osso. La parte petrosa forma il tetto, il pavimento e la parete mediale della cavità, mentre le parti squamosa e timpanica, insieme alla membrana timpanica, costituiscono la parete laterale. Alla nascita sia l'orecchio medio che interno sono di dimensioni adulte e la cavità timpanica, l'antro mastoideo, la membrana timpanica e la catena degli ossicini dell'orecchio sono tutti di dimensioni quasi adulte. Il processo anteriore si unisce al martello solo sei mesi più tardi. Il meato acustico interno, alla nascita, ha approssimativamente un diametro orizzontale di 6 mm, un diametro verticale di 4 mm e una lunghezza di 7 mm. Nell'adulto, i diametri sono, rispettivamente, di 7,7 e 11 mm.

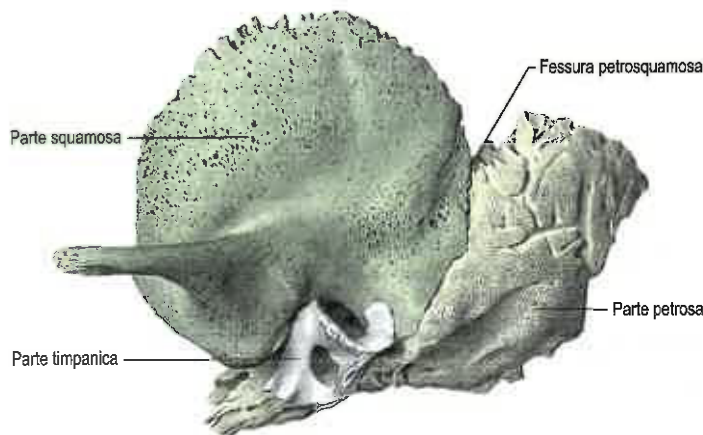


Fig. 29.2 Osso temporale di sinistra alla nascita. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

Dopo la nascita, e indipendentemente dalla crescita generale dello scheletro, l'anello timpanico si estende posterolateralmente per diventare cilindrico, sviluppandosi in una lamina timpanica fibrocartilaginea che, a questo stadio, forma la porzione contigua del meato acustico esterno. Tale crescita non è uniforme, ma è rapida nelle regioni posteriori e anteriori, che si incontrano e si fondono. Per un certo periodo, sul pavimento, esiste quindi un orifizio (foro di Huschke) che, di solito, si chiude intorno al 5° anno, ma talvolta è permanente. Nei bambini, il condotto uditivo esterno è lungo quasi come quello degli adulti ma, mentre nei primi il canale è fibrocartilagineo, nei secondi i suoi due terzi mediali sono ossei. L'accesso chirurgico alla cavità timpanica avviene attraverso l'antro mastoideo; nei bambini è necessario rimuovere solo un sottile tassello osseo del triangolo soprameatale per raggiungere l'antro. La lamina timpanica riveste a guaina il processo stiloideo, estendendosi posteriormente, e si espande medialmente al di sopra della porzione petrosa, verso il canale carotideo.

Inizialmente, la fossa mandibolare è poco profonda, e presenta un orientamento più laterale, quindi si approfondisce e, infine, volge verso il basso. Posteroinferiormente, la parte squamosa si accresce verso il basso, posteriormente all'anello timpanico, per formare la parete laterale dell'antro mastoideo. All'inizio, la parte mastoidea è piatta, in modo che il foro stilo-mastoideo e un rudimentale processo stiloideo siano immediatamente posteriori all'anello timpanico. La parte mastoidea viene invasa da cellule aeree, specialmente alla pubertà. La regione mastoidea laterale cresce verso il basso e in avanti per formare il processo mastoideo, in modo tale che il processo stiloideo e il foro stilo-mastoideo vengano a essere situati inferiormente. La discesa del foro provoca l'allungamento del canale facciale. Il processo mastoideo non è percepibile fino alla fine del 2° anno; di conseguenza, in questo periodo, il nervo facciale è relativamente superficiale e passibile di danneggiamento durante l'esplorazione chirurgica. La fossa arcuata si riempie gradualmente e si oblitera quasi del tutto.

Di solito, nel neonato, le parti squamosa e petrosa dell'osso temporale sono parzialmente separate da una fessura petrosquamosa che si apre direttamente nell'antro mastoideo dell'orecchio medio. In rari casi, tale fessura si chiude nei neonati durante il 1° anno, ma a volte rimane aperta fino all'età di 19 anni, rappresentando una via per la diffusione delle infezioni dall'orecchio medio alle meningi. Nei bambini, vi è un pattern di crescita bimodale delle dimensioni della superficie laterale dell'osso temporale; si verifica un notevole aumento delle dimensioni dalla nascita all'età di 4 anni, mentre si osserva una crescita ridotta tra i 4 e i 20 anni (Simms e Neely 1989). Il meato acustico esterno nell'osso temporale dei neonati è lungo circa la metà rispetto a quello degli adulti. La sua apertura dalla cavità dell'orecchio medio è larga come negli adulti, ma l'orifizio faringeo nella parte nasale della faringe è relativamente più piccolo. Il decorso della tuba uditiva è orizzontale nei neonati, mentre negli adulti decorre dall'orecchio medio verso il basso, in avanti e medialmente.

ORECCHIO ESTERNO

L'orecchio esterno consta del padiglione auricolare e del meato acustico esterno. Il padiglione sporge in misura variabile a seconda degli individui sul lato della testa e raccoglie le onde sonore che convoglia all'interno lungo il meato acustico esterno, verso la membrana timpanica. Il padiglione auricolare funge quindi da primo elemento di una serie di modificatori dello stimolo acustico nell'apparato uditivo.

PADIGLIONE AURICOLARE

La superficie laterale del padiglione è irregolarmente concava; si affaccia leggermente in avanti e mostra numerose eminenze e depressioni (Fig. 29.3). Presenta un prominente margine curvo, l'elice. Questo, di solito, posterosuperiormente presenta un piccolo tubercolo, il tubercolo di Darwin, che è abbastanza pronunciato intorno al 6° mese di vita intrauterina. L'antelice è una prominente curva, parallela e anteriore alla parte posteriore dell'elice, suddivisa superiormente in due branche che fiancheggiano una fossa triangolare depressa. La depressione curva tra elice e antelice è la fossa scafoidea. L'antelice circonda la profonda e capiente conca auricolare, che è parzialmente divisa dalla radice o estremità anteriore dell'elice. La porzione della conca supe-



Fig. 29.3 Superficie laterale del padiglione auricolare di sinistra. Legenda: 1, elice; 2, radice dell'elice; 3, tubercolo auricolare; 4, antelice; 5, branche dell'antelice; 6, fossa triangolare; 7, fossa scafoidea; 8, conca auricolare; 9, meato acustico esterno; 10, trago; 11, antitrago; 12, incisura intertragica; 13, lobulo auricolare. (Da Berkovitz BKB, Moxham BJ 2002 Head and Neck Anatomy. London: Martin Dunitz, con autorizzazione.)

riormente a questa, la *cymba conchae*, si trova al di sopra del triangolo soprameatale del temporale, che può essere palpato attraverso di essa e giace sull'antro mastoideo. Il trago, una piccola aletta ricurva al di sotto della radice dell'elice e di fronte alla conca, sporge posteriormente, coprendo parzialmente l'orifizio meatale. L'antitrago è un piccolo tubercolo opposto al trago e separato da questo dall'incisura intertragica. Inferiormente si trova il lobulo. Questo è composto da tessuto adiposo e fibroso ed è soffice, diversamente dalla maggior parte del padiglione, che è rigida in quanto il suo scheletro è formato da cartilagine elastica. La superficie del padiglione che guarda verso il cranio presenta delle rilevatezze che corrispondono alle depressioni sulla sua superficie esterna, da cui prendono il nome (ad es. *eminentia conchae*, *eminentia fossae triangularis*).

Alla nascita, la maggior parte delle dimensioni lineari del padiglione auricolare è pari a circa tre quarti di quelle di un adulto; la lunghezza e l'altezza del trago sono meno della metà delle loro dimensioni adulte. La larghezza aumenta e raggiunge le dimensioni definitive tra i 5 e gli 11 anni, mentre la lunghezza tra i 12 e i 16 anni (Purkait 2013).

Anomalie congenite comuni

Anomalie di sviluppo degli archi branchiali possono produrre notevole deformità o microtia del padiglione auricolare, talvolta in associazione ad anomalie dell'orecchio medio e a una significativa ipoacusia. Le deformità del padiglione auricolare possono essere dovute a fattori ereditari, esposizione a teratogeni o anormali posizionamenti intrauterini. È stata descritta una serie di comuni malformazioni identificate da nomi descrittivi o eponimi (Porter e Tan 2005).

Cute

La cute del padiglione si continua nel meato acustico esterno per ricoprire la superficie esterna della membrana timpanica. È sottile, non presenta papille dermiche ed è strettamente aderente alle parti ossea e cartilaginea del canale; l'infiammazione della cute del canale è molto dolorosa a causa dell'aderenza alle strutture sottostanti. Lo spesso tessuto sottocutaneo della parte cartilaginea del meato presenta numerose ghiandole ceruminose che secernono cerume. La loro struttura tubulare ramificata ricorda quella delle ghiandole sudoripare. Le cellule secernenti sono cilindriche quando attive, ma cuboidali quando quiescenti; le ghiandole sono ricoperte esternamente da cellule mioepiteliali. I

dotti si aprono o sulla superficie epiteliale oppure nelle vicinanze di una ghiandola sebacea di un follicolo pilifero. Il cerume previene la macerazione della cute meatale che può essere provocata dall'acqua intrappolata. Sono state attribuite proprietà antibatteriche al cerume, ma mancano evidenze a sostegno di tale affermazione (Campos et al. 2000, Pata et al. 2003).

Si conoscono due tipi di cerume, secco e umido, determinati su base genetica. Il cerume secco è più comune negli orientali, mentre il tipo umido è più frequente negli altri gruppi etnici (Yoshiura et al. 2006). La sovrapproduzione, l'accumulo o la compattazione del cerume possono occludere completamente il meato. Ciò potrebbe ostacolare il tragitto del suono verso la membrana timpanica e limitare la normale vibrazione di quest'ultima. Sebbene le ghiandole ceruminose e i follicoli piliferi siano presenti prevalentemente nella parte cartilaginea del meato, sono anche presenti alcune piccole ghiandole e alcuni peli sottili sul tetto della parte laterale del meato osseo. L'ambiente caldo e umido dell'aria meatale relativamente chiusa favoriscono le risposte meccaniche della membrana timpanica.

Struttura cartilaginea

Il padiglione è una lamina singola e sottile di fibrocartilagine elastica ricoperta da cute, la cui superficie è formata da rilevatezze e depressioni (Fig. 29.4). È connesso con le parti circostanti da legamenti e muscoli e si continua con la cartilagine del meato acustico esterno. Non è presente cartilagine nel lobulo o fra il trago e la radice dell'elice, dove l'interstizio è riempito da tessuto fibroso denso. Anteriormente, dove l'elice curva verso l'alto, vi è una piccola protuberanza cartilaginea, la spina dell'elice. L'altra sua estremità si prolunga inferiormente a costituire la coda dell'elice ed è separata dall'antelice per mezzo della fessura antitrageoelica. La superficie della cartilagine che guarda verso il cranio presenta l'*eminentia conchae* e l'*eminentia scaphae*, che corrispondono alle depressioni della superficie esterna. Le due eminenze sono separate da un solco trasversale, il solco trasverso dell'antelice, che corrisponde

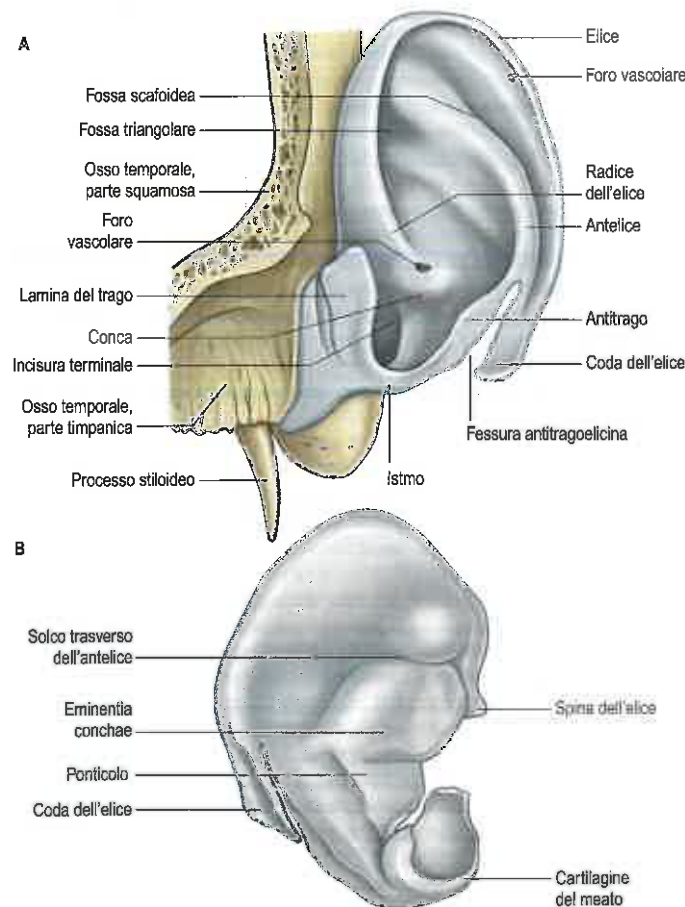


Fig. 29.4 Cartilagine auricolare dell'orecchio sinistro. A. Superficie laterale. B. Superficie mediale.

anterolateralmente, mentre muscoli e legamenti si inseriscono nella sua parte distale (stiloiale). In vivo, i suoi rapporti sono importanti. Il processo stiloideo è ricoperto lateralmente dalla parotide, il nervo faciale ne attraversa la base, l'arteria carotide esterna ne incrocia la punta, inclusa nella parotide e, medialmente, il processo è separato dall'origine della vena giugulare interna grazie all'inserzione del muscolo stilofaringeo.

Meato acustico esterno

L'osso temporale contiene la porzione ossea del meato acustico esterno.

Ossificazione

Le quattro componenti del temporale ossificano indipendentemente (Fig. 29.2). La parte squamosa si ossifica in un foglietto di mesenchima condensato a partire da un singolo centro, vicino alle radici dello zigomatico, che compare nella 7^a o 8^a settimana di gestazione. La parte petromastoidea ha più centri di ossificazione che compaiono nella capsula otica cartilaginea durante il 5° mese; ne sono stati descritti 14. Tali centri variano in ordine di comparsa. Molti sono piccoli e inconstanti, fondendosi presto con altri. La capsula otica è quasi pienamente ossificata verso la fine del 6° mese. Anche la parte timpanica si ossifica nel mesenchima a partire da un centro identificabile intorno al 3° mese; alla nascita vi è un anello timpanico incompleto, carente superiormente, la cui concavità è segnata da un solco timpanico per la membrana timpanica. Il solco malleolare per il processo malleolare anteriore, la corda del timpano e l'arteria timpanica anteriore piega obliquamente verso il basso e anteriormente, attraverso la faccia mediale della parte anteriore dell'anello. Il processo stiloideo si sviluppa da due centri dell'estremità craniale della cartilagine nel secondo arco branchiale o joideo; un centro prossimale, per la parte timpanoiale, compare prima della nascita, mentre un altro, per la parte distale stiloiale, compare dopo la nascita. L'anello timpanico si unisce alla parte squamosa poco prima della nascita, mentre la parte petromastoidea si fonde con esso e con la porzione timpanoiale durante il 1° anno. La stiloiale non si unisce con il resto del processo fino alla fine della pubertà e può anche non fondersi mai.

Una volta ossificati, la cavità timpanica, l'antro mastoideo e l'estremità posteriore della tuba uditiva vengono circondati da osso. La parte petrosa forma il tetto, il pavimento e la parete mediale della cavità, mentre le parti squamosa e timpanica, insieme alla membrana timpanica, costituiscono la parete laterale. Alla nascita sia l'orecchio medio che interno sono di dimensioni adulte e la cavità timpanica, l'antro mastoideo, la membrana timpanica e la catena degli ossicini dell'orecchio sono tutti di dimensioni quasi adulte. Il processo anteriore si unisce al martello solo sei mesi più tardi. Il meato acustico interno, alla nascita, ha approssimativamente un diametro orizzontale di 6 mm, un diametro verticale di 4 mm e una lunghezza di 7 mm. Nell'adulto, i diametri sono, rispettivamente, di 7,7 e 11 mm.

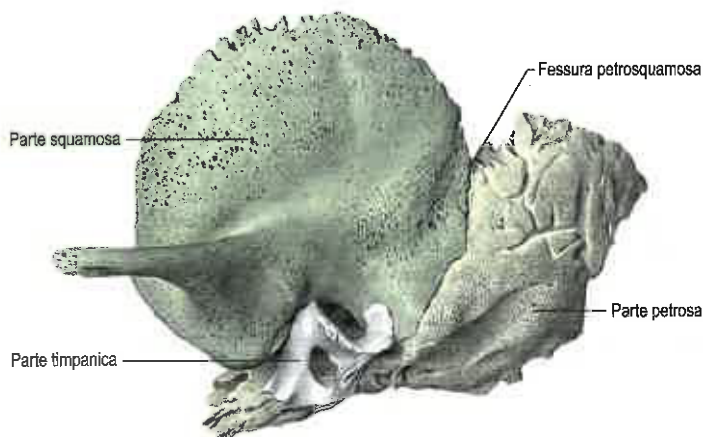


Fig. 29.2 Osso temporale di sinistra alla nascita. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

Dopo la nascita, e indipendentemente dalla crescita generale dello scheletro, l'anello timpanico si estende posterolateralmente per diventare cilindrico, sviluppandosi in una lamina timpanica fibrocartilaginea che, a questo stadio, forma la porzione contigua del meato acustico esterno. Tale crescita non è uniforme, ma è rapida nelle regioni posteriori e anteriori, che si incontrano e si fondono. Per un certo periodo, sul pavimento, esiste quindi un orifizio (foro di Huschke) che, di solito, si chiude intorno al 5° anno, ma talvolta è permanente. Nei bambini, il condotto uditivo esterno è lungo quasi come quello degli adulti ma, mentre nei primi il canale è fibrocartilagineo, nei secondi i suoi due terzi mediali sono ossei. L'accesso chirurgico alla cavità timpanica avviene attraverso l'antro mastoideo; nei bambini è necessario rimuovere solo un sottile tassello osseo del triangolo soprameatale per raggiungere l'antro. La lamina timpanica riveste a guaina il processo stiloideo, estendendosi posteriormente, e si espande medialmente al di sopra della porzione petrosa, verso il canale carotideo.

Inizialmente, la fossa mandibolare è poco profonda, e presenta un orientamento più laterale, quindi si approfondisce e, infine, volge verso il basso. Posteroinferiormente, la parte squamosa si accresce verso il basso, posteriormente all'anello timpanico, per formare la parete laterale dell'antro mastoideo. All'inizio, la parte mastoidea è piatta, in modo che il foro stilomastoideo e un rudimentale processo stiloideo siano immediatamente posteriori all'anello timpanico. La parte mastoidea viene invasa da cellule aeree, specialmente alla pubertà. La regione mastoidea laterale cresce verso il basso e in avanti per formare il processo mastoideo, in modo tale che il processo stiloideo e il foro stilomastoideo vengano a essere situati inferiormente. La discesa del foro provoca l'allungamento del canale faciale. Il processo mastoideo non è percepibile fino alla fine del 2° anno; di conseguenza, in questo periodo, il nervo faciale è relativamente superficiale e passibile di danneggiamento durante l'esplorazione chirurgica. La fossa arcuata si riempie gradualmente e si oblitera quasi del tutto.

Di solito, nel neonato, le parti squamosa e petrosa dell'osso temporale sono parzialmente separate da una fessura petrosquamosa che si apre direttamente nell'antro mastoideo dell'orecchio medio. In rari casi, tale fessura si chiude nei neonati durante il 1° anno, ma a volte rimane aperta fino all'età di 19 anni, rappresentando una via per la diffusione delle infezioni dall'orecchio medio alle meningi. Nei bambini, vi è un pattern di crescita bimodale delle dimensioni della superficie laterale dell'osso temporale; si verifica un notevole aumento delle dimensioni dalla nascita all'età di 4 anni, mentre si osserva una crescita ridotta tra i 4 e i 20 anni (Simms e Neely 1989). Il meato acustico esterno nell'osso temporale dei neonati è lungo circa la metà rispetto a quello degli adulti. La sua apertura dalla cavità dell'orecchio medio è larga come negli adulti, ma l'orifizio faringeo nella parte nasale della faringe è relativamente più piccolo. Il decorso della tuba uditiva è orizzontale nei neonati, mentre negli adulti decorre dall'orecchio medio verso il basso, in avanti e medialmente.

ORECCHIO ESTERNO

L'orecchio esterno consta del padiglione auricolare e del meato acustico esterno. Il padiglione sporge in misura variabile a seconda degli individui sul lato della testa e raccoglie le onde sonore che convoglia all'interno lungo il meato acustico esterno, verso la membrana timpanica. Il padiglione auricolare funge quindi da primo elemento di una serie di modificatori dello stimolo acustico nell'apparato uditivo.

PADIGLIONE AURICOLARE

La superficie laterale del padiglione è irregolarmente concava; si affaccia leggermente in avanti e mostra numerose eminenze e depressioni (Fig. 29.3). Presenta un prominente margine curvo, l'elice. Questo, di solito, posterosuperiormente presenta un piccolo tubercolo, il tubercolo di Darwin, che è abbastanza pronunciato intorno al 6° mese di vita intrauterina. L'antelice è una prominente curva, parallela e anteriore alla parte posteriore dell'elice, suddivisa superiormente in due branche che fiancheggiano una fossa triangolare depressa. La depressione curva tra elice e antelice è la fossa scafoidea. L'antelice circonda la profonda e capiente conca auricolare, che è parzialmente divisa dalla radice o estremità anteriore dell'elice. La porzione della conca supe-



Fig. 29.3 Superficie laterale del padiglione auricolare di sinistra. Legenda: 1, elice; 2, radice dell'elice; 3, tubercolo auricolare; 4, antelice; 5, branche dell'antelice; 6, fossa triangolare; 7, fossa scafoidea; 8, conca auricolare; 9, meato acustico esterno; 10, trago; 11, antitrageo; 12, incisura intertragica; 13, lobulo auricolare. (Da Berkovitz BKB, Moxham BJ 2002 Head and Neck Anatomy. London: Martin Dunitz, con autorizzazione.)

riormente a questa, la *cymba conchae*, si trova al di sopra del triangolo soprameatale del temporale, che può essere palpato attraverso di essa e giace sull'antro mastoideo. Il trago, una piccola aletta ricurva al di sotto della radice dell'elice e di fronte alla conca, sporge posteriormente, coprendo parzialmente l'orifizio meatale. L'antitrageo è un piccolo tubercolo opposto al trago e separato da questo dall'incisura intertragica. Inferiormente si trova il lobulo. Questo è composto da tessuto adiposo e fibroso ed è soffice, diversamente dalla maggior parte del padiglione, che è rigida in quanto il suo scheletro è formato da cartilagine elastica. La superficie del padiglione che guarda verso il cranio presenta delle rilevatezze che corrispondono alle depressioni sulla sua superficie esterna, da cui prendono il nome (ad es. *eminentia conchae*, *eminentia fossae triangularis*).

Alla nascita, la maggior parte delle dimensioni lineari del padiglione auricolare è pari a circa tre quarti di quelle di un adulto; la lunghezza e l'altezza del trago sono meno della metà delle loro dimensioni adulte. La larghezza aumenta e raggiunge le dimensioni definitive tra i 5 e gli 11 anni, mentre la lunghezza tra i 12 e i 16 anni (Purkait 2013).

Anomalie congenite comuni

Anomalie di sviluppo degli archi branchiali possono produrre notevole deformità o microtia del padiglione auricolare, talvolta in associazione ad anomalie dell'orecchio medio e a una significativa ipoacusia. Le deformità del padiglione auricolare possono essere dovute a fattori ereditari, esposizione a teratogeni o anormali posizionamenti intrauterini. È stata descritta una serie di comuni malformazioni identificate da nomi descrittivi o eponimi (Porter e Tan 2005).

Cute

La cute del padiglione si continua nel meato acustico esterno per ricoprire la superficie esterna della membrana timpanica. È sottile, non presenta papille dermiche ed è strettamente aderente alle parti ossea e cartilaginea del canale; l'infiammazione della cute del canale è molto dolorosa a causa dell'aderenza alle strutture sottostanti. Lo spesso tessuto sottocutaneo della parte cartilaginea del meato presenta numerose ghiandole ceruminose che secernono cerume. La loro struttura tubulare ramificata ricorda quella delle ghiandole sudoripare. Le cellule secernenti sono cilindriche quando attive, ma cuboidali quando quiescenti; le ghiandole sono ricoperte esternamente da cellule mioepiteliali. I

dotti si aprono o sulla superficie epiteliale oppure nelle vicinanze di una ghiandola sebacea di un follicolo pilifero. Il cerume previene la macerazione della cute meatale che può essere provocata dall'acqua intrappolata. Sono state attribuite proprietà antibatteriche al cerume, ma mancano evidenze a sostegno di tale affermazione (Campos et al. 2000, Pata et al. 2003).

Si conoscono due tipi di cerume, secco e umido, determinati su base genetica. Il cerume secco è più comune negli orientali, mentre il tipo umido è più frequente negli altri gruppi etnici (Yoshiura et al. 2006). La sovrapproduzione, l'accumulo o la compattazione del cerume possono occludere completamente il meato. Ciò potrebbe ostacolare il tragitto del suono verso la membrana timpanica e limitare la normale vibrazione di quest'ultima. Sebbene le ghiandole ceruminose e i follicoli piliferi siano presenti prevalentemente nella parte cartilaginea del meato, sono anche presenti alcune piccole ghiandole e alcuni peli sottili sul tetto della parte laterale del meato osseo. L'ambiente caldo e umido dell'aria meatale relativamente chiusa favoriscono le risposte meccaniche della membrana timpanica.

Struttura cartilaginea

Il padiglione è una lamina singola e sottile di fibrocartilagine elastica ricoperta da cute, la cui superficie è formata da rilevatezze e depressioni (Fig. 29.4). È connesso con le parti circostanti da legamenti e muscoli e si continua con la cartilagine del meato acustico esterno. Non è presente cartilagine nel lobulo o fra il trago e la radice dell'elice, dove l'interstizio è riempito da tessuto fibroso denso. Anteriormente, dove l'elice curva verso l'alto, vi è una piccola protuberanza cartilaginea, la spina dell'elice. L'altra sua estremità si prolunga inferiormente a costituire la coda dell'elice ed è separata dall'antelice per mezzo della fessura antitrageoelica. La superficie della cartilagine che guarda verso il cranio presenta l'*eminentia conchae* e l'*eminentia scaphae*, che corrispondono alle depressioni della superficie esterna. Le due eminenze sono separate da un solco trasversale, il solco trasverso dell'antelice, che corrisponde

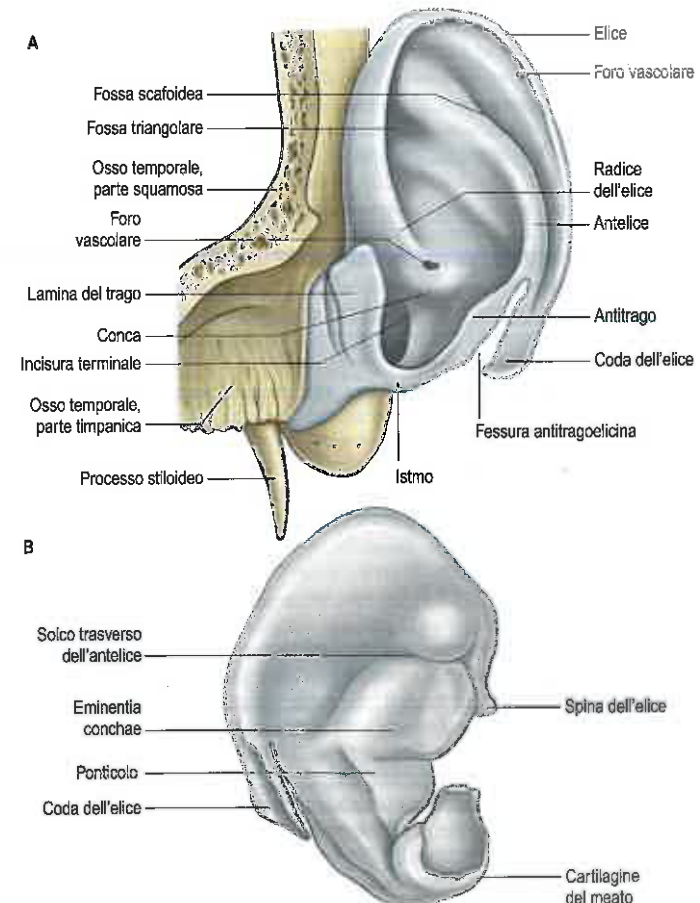


Fig. 29.4 Cartilagine auricolare dell'orecchio sinistro. A. Superficie laterale. B. Superficie mediale.

alla branca inferiore dell'antelice sulla superficie laterale. L'*eminentia conchae* è attraversata da una cresta obliqua, il ponticolo, per l'inserzione del muscolo auricolare posteriore. Esistono due fessure nella cartilagine auricolare, una dietro la radice dell'elice e l'altra nel trago.

Legamenti

I legamenti estrinseci anteriore e posteriore uniscono il padiglione all'osso temporale. Il legamento anteriore si estende dal trago e dalla spina dell'elice alla radice del processo zigomatico dell'osso temporale. Il legamento posteriore decorre dalla superficie posteriore della conca alla superficie laterale del processo mastoideo. Due principali legamenti intrinseci uniscono le singole cartilagini tra di loro: un robusto nastro fibroso decorre dal trago all'elice, in modo da completare il meato anteriormente e formare parte del margine della conca; un altro nastro decorre tra l'antelice e la coda dell'elice. Sulla superficie del padiglione che guarda verso il cranio esistono dei fasci meno importanti.

Muscoli auricolari

I muscoli auricolari estrinseci congiungono il padiglione al cranio e al cuoio capelluto, permettendo il movimento del padiglione nella sua totalità. I muscoli auricolari intrinseci collegano le differenti parti del padiglione.

Muscoli estrinseci

I muscoli auricolari estrinseci sono l'auricolare anteriore, il superiore e il posteriore (Fig. 29.5B). Il più piccolo dei tre è l'auricolare anteriore, un esile ventaglio di fibre pallide che sorgono dal margine laterale dell'aponeurosi epicranica e convergono per inserirsi sulla spina dell'elice. Anche il più ampio dei tre, l'auricolare superiore, è sottile e a forma di ventaglio, convergendo dall'aponeurosi epicranica, attraverso un esile tendine piatto per inserirsi nella parte superiore della superficie craniale del padiglione. L'auricolare posteriore consiste di due o tre fascicoli carnosi che sorgono da brevi fibre aponeurotiche dalla parte mastoidea dell'osso temporale per inserirsi nel ponticolo dell'*eminentia conchae*.

Vascolarizzazione La vascolarizzazione arteriosa dei muscoli auricolari estrinseci deriva principalmente dall'arteria auricolare posteriore.

Innervazione L'auricolare anteriore e quello superiore sono innervati da rami temporali del nervo faciale, mentre l'auricolare posteriore è innervato dal ramo auricolare posteriore del nervo faciale.

Azioni Nell'uomo la contrazione di questi muscoli non comporta effetti molto evidenti. Nonostante la scarsità del movimento auricolare, gli stimoli uditivi possono evocare risposte stereotipate e l'elettromiografia può evidenziare la "risposta acustica crociata", che può essere utilizzata per determinare i livelli di soglia uditiva e le latenze del tronco encefalico, che viene stimolato con questi mezzi in otoneurologia clinico-diagnostica.

Muscoli intrinseci

I muscoli auricolari intrinseci sono: muscolo grande dell'elice, muscolo piccolo dell'elice, muscolo del trago, muscolo dell'antitrago, muscolo trasverso del padiglione e muscolo obliquo del padiglione (Fig. 29.5A). Il muscolo grande dell'elice è un fascio stretto e verticale sul margine anteriore dell'elice e decorre dalla spina al margine anteriore dell'elice, dove quest'ultima sta per curvare posteriormente. Il muscolo piccolo dell'elice è un fascicolo obliquo che copre la radice dell'elice. Il muscolo del trago è un breve nastro verticale e appiattito sulla faccia laterale del trago. Il muscolo dell'antitrago decorre dalla parte esterna dell'antitrago alla coda dell'elice e dell'antelice. Il muscolo trasverso del padiglione, localizzato sulla faccia craniale del padiglione, consta di fibre sparse, in parte tendinee e in parte muscolari, che si estendono tra l'*eminentia conchae* e l'*eminentia scaphae*. Il muscolo obliquo del padiglione, anch'esso localizzato sulla superficie del padiglione che guarda verso il cranio, consiste di poche fibre che si estendono dalla parte superiore e posteriore dell'*eminentia conchae* all'*eminetia scaphae*.

Vascolarizzazione I muscoli auricolari intrinseci sono vascolarizzati da rami delle arterie auricolare posteriore e temporale superficiale.

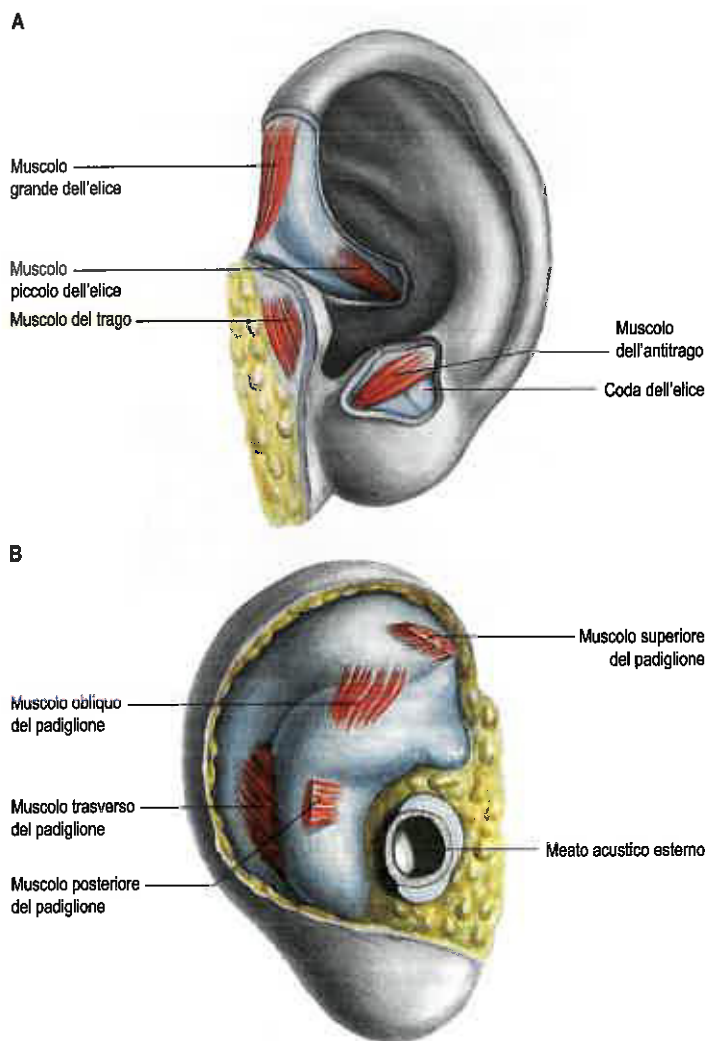


Fig. 29.5 Muscoli auricolari estrinseci e intrinseci dell'orecchio sinistro. Il muscolo auricolare anteriore non è mostrato. (Da Waschke J, Paulsen F (eds), Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

Innervazione I muscoli auricolari intrinseci della faccia laterale del padiglione sono innervati da rami temporali del nervo faciale; quelli della faccia craniale del padiglione sono innervati dal ramo auricolare posteriore del nervo faciale.

Azioni Nella maggior parte delle orecchie umane i muscoli intrinseci modificano la forma del padiglione in maniera molto modesta, se non per niente: il muscolo grande dell'elice può spostare il padiglione in avanti e in alto. Raramente, qualche individuo può modificare la forma e la posizione delle proprie orecchie.

Vascolarizzazione e drenaggio linfatico

Arterie Il ramo auricolare posteriore dell'arteria carotide esterna costituisce il principale apporto ematico (Imanishi et al. 1997). Fornisce tre o quattro rami per la superficie craniale del padiglione; da queste arterie, piccoli rami raggiungono la superficie laterale, alcuni attraverso le fessure della cartilagine, altri aggirando il margine dell'elice. L'arteria auricolare posteriore sale tra la parotide e il processo stiloideo fino al solco tra la cartilagine auricolare e il processo mastoideo. L'arteria auricolare superiore presenta un decorso costante, collegando l'arteria temporale superiore con la rete arteriosa dell'auricolare posteriore; questo ramo può fornire un affidabile pedicello vascolare per i flap retroauricolari (Moschella et al. 2003). Il padiglione viene anche vascolarizzato dai rami auricolari anteriori dell'arteria temporale superficiale, che si distribuiscono sulla sua superficie laterale, e da un ramo dell'arteria occipitale.

Vene Le vene auricolari corrispondono alle arterie del padiglione. Le anastomosi arterovenose sono numerose sulla cute del padiglione e si pensa che siano importanti per la regolazione della temperatura interna.

Drenaggio linfatico La faccia posteriore del padiglione è drenata dai linfonodi dell'apice mastoideo. Il trago e la parte superiore del padiglione sono drenati dai linfonodi preauricolari, mentre la parte rimanente del padiglione è drenata dai linfonodi cervicali superiori profondi.

Innervazione

L'innervazione sensitiva del padiglione è complessa e non completamente definita. Ciò è probabilmente dovuto al fatto che l'orecchio esterno rappresenta un'area dove la cute originariamente derivata da una regione branchiale si unisce alla cute originariamente derivata da una regione postbranchiale. I nervi sensitivi in questione sono: il nervo grande auricolare, che innerva la maggior parte della superficie craniale e la parte posteriore della superficie laterale (elice, antelice e lobulo); il nervo piccolo occipitale, che si distribuisce alla parte superiore della superficie craniale; il ramo auricolare del vago, che innerva la concavità della conca e la parte posteriore dell'*eminentia*; il nervo auricolotemporale, che innerva il trago, la radice dell'elice e la parte contigua dell'elice; e il nervo faciale che, insieme al ramo auricolare del vago, probabilmente, innerva piccole aree di entrambe le facce del padiglione, sulla depressione del padiglione e sulla sua eminenza. I dettagli dell'innervazione cutanea mediata dal nervo faciale richiedono ulteriori chiarimenti. Poiché il ramo auricolare del vago attraversa l'osso temporale e incrocia il canale facciale, approssimativamente 4 mm superiormente al foro stilomastoideo, è possibile che esso contribuisca con un ramo ascendente per il nervo faciale e che, in questo modo, fibre del nervo vago siano distribuite al padiglione tramite il nervo faciale.

MEATO ACUSTICO ESTERNO

Il meato acustico esterno si estende dalla conca alla membrana timpanica; è lungo circa 2,5 cm dalla base della conca e circa 4 cm dal trago. Presenta due parti strutturalmente diverse: il suo terzo laterale è cartilagineo e i suoi due terzi mediali sono ossei (Figg. 29.6-29.8). Forma una curva a "S" italiana, diretta dapprima medialmente, anteriormente e leggermente verso il basso (*pars externa*), quindi posteromedialmente e verso l'alto (*pars media*) e, infine, anteromedialmente e leggermente verso il basso (*pars interna*). La sua sezione è ovale e presenta il diametro maggiore inclinato obliquamente e posteroinferiormente all'esterno dell'orifizio, ma è quasi orizzontale sulla sua estremità mediale. Ci sono due restringimenti, uno vicino all'estremità mediale della parte cartilaginea, l'altro, l'istmo, nella parte ossea a circa 2 cm dal fondo della conca. La membrana timpanica, che chiude la sua estremità mediale, è disposta obliquamente, il che significa che il pavimento e la parete anteriore del meato sono più lunghi del suo tetto e della parete posteriore.

La parte cartilaginea, laterale, è lunga circa 8 mm, si continua con la cartilagine auricolare ed è legata alla parte ossea da tessuto fibroso. La cartilagine meatale è insufficiente posterosuperiormente e l'interstizio viene riempito da un foglietto di fibre collagene. Esistono due o tre profonde fessure (di Santorini) nella sua parte anteriore. I tumori del meato acustico esterno oltrepassano i confini del canale attraverso queste fenditure e si diffondono ai tessuti molli circostanti; le dimensioni di tali fenditure, che sono soggette a variabilità interindividuale, ne influenzano gli esiti.

La parte ossea è lunga circa 16 mm ed è più stretta della parte cartilaginea. In sezione sagittale è ovale o ellittica ed è diretta anteromedialmente e leggermente in basso, con una leggera convessità posterosuperiore. La sua estremità mediale è più piccola di quella laterale e termina obliquamente. La parete anteriore sporge oltre la posteriore di circa 4 mm ed è segnata, tranne che superiormente, da uno stretto anello o solco timpanico, dove si inserisce il perimetro della membrana timpanica. La sua estremità laterale è dilatata e per lo più ruvida a causa dell'inserzione della cartilagine meatale. La parte anteriore del meato osseo, quella inferiore e gran parte della posteriore sono formate dalla lamina timpanica dell'osso temporale che, nel feto, è semplicemente un anello timpanico. La regione posterosuperiore è costituita dalla parte squamosa dell'osso temporale. La parete esterna del meato è delimitata superiormente dalla radice zigomatica posteriore, inferiormente alla quale vi può essere una spina soprameatale.

Rapporti del meato Il processo condiloideo della mandibola si trova anteriormente al meato ed è parzialmente separato dalla parte cartilaginea da una piccola porzione della ghiandola parotidea. Un colpo sul mento può causare la proiezione del condilo verso l'interno del meato. La fossa cranica media giace superiormente al meato osseo, mentre le cellule mastoidee si trovano posteriormente, separate dal meato soltanto da un esile strato osseo. La sua parte più profonda è localizzata inferiormente al recesso epitimpanico ed è anteroinferiore rispetto all'antro mastoideo; la lamina di osso che la separa dall'antro è spesso solo 1-2 mm e fornisce la via di accesso "transmeatale" per la chirurgia dell'orecchio.

Vascularizzazione e drenaggio linfatico L'apporto vascolare del meato acustico esterno è garantito dall'arteria auricolare posteriore, dal ramo auricolare profondo dell'arteria mascellare interna e da rami auricolari dell'arteria temporale superficiale. Le vene associate drenano nelle vene giugulare esterna e mascellare, nonché nelle vene del plesso pterigoideo. I vasi linfatici drenano in quelli associati al padiglione.

Innervazione L'innervazione sensitiva del meato acustico esterno deriva dal ramo auricolotemporale del nervo mandibolare (si veda Fig. 24.15) che innerva le pareti anteriore e superiore, e dal ramo auricolare del nervo vago, che innerva le pareti posteriore e inferiore. Anche il nervo faciale può contribuire grazie a una sua comunicazione con il nervo vago.

VIE ESTERNE DI ACCESSO CHIRURGICO ALL'ORECCHIO MEDIO

L'accesso chirurgico all'orecchio medio può essere effettuato con vari metodi. Se il meato acustico esterno è abbastanza ampio, la membrana timpanica può essere sollevata attraverso l'incisione circonferenziale della cute del meato osseo, lasciando un peduncolo vascolare superiormente. Il canale cutaneo viene quindi sollevato dall'osso sottostante fino a visualizzare l'anulus fibroso della membrana timpanica, il quale può essere così sollevato dal solco timpanico, e la mucosa dell'orecchio medio può essere incisa in modo che la membrana timpanica possa essere riflessa anteriormente e superiormente. Questo approccio transmeatale viene definito timpanotomia e viene utilizzato per interventi di stapedectomia, ossiculoplastica, miringoplastica e per la rimozione di piccoli tumori dell'orecchio medio.

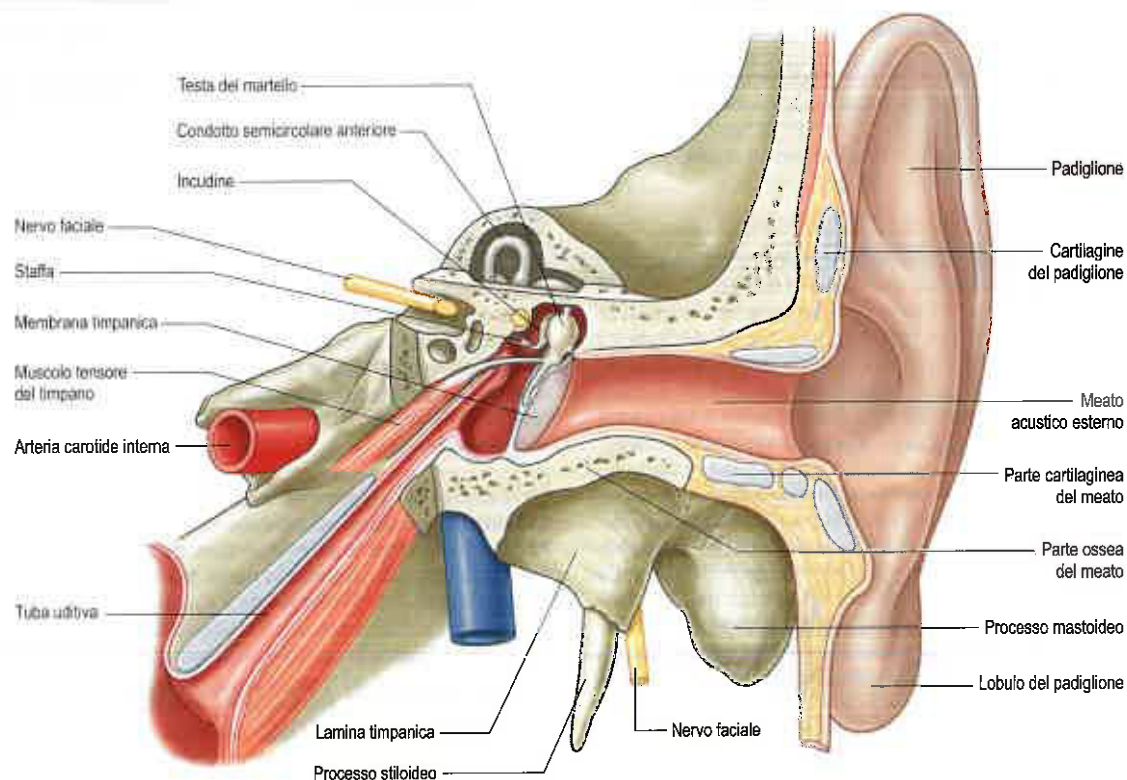
Se il meato acustico esterno è troppo stretto per consentire un'adeguata visualizzazione dell'orecchio medio, o se è richiesto l'accesso all'adito e all'antro mastoideo, devono essere rimossi i tessuti molli superficiali. Le due principali vie di accesso esterne all'orecchio medio sono costituite dall'approccio endoauricolare e da quello retroauricolare.

La via endoauricolare comporta il taglio a livello dell'incisura fra trago ed elice. L'incisione viene approfondita per esporre il margine inferiore del muscolo temporale e l'osso del meato acustico esterno. Il meato cartilagineo viene separato dal meato osseo e ripiegato lateralmente a costituire un flap conmeatale. Il meato osseo può quindi essere ampliato, fresando l'osso (canaloplastica), il che conferisce maggiore spazio per manipolare le delicate strutture dell'orecchio medio, nonché per migliorare la successiva visualizzazione della membrana timpanica quando gli esiti dell'incisione sono guariti.

L'approccio retroauricolare comporta l'effettuazione di un'incisione a circa 1 cm posteriormente alla piega cutanea retroauricolare e il suo approfondirsi verso il periostio del processo mastoideo, dividendo i muscoli auricolari posteriori incontrati lungo la strada. Possono essere ricavati degli innesti dalla fascia del muscolo temporale. Il periostio viene inciso e sollevato per esporre il meato acustico esterno retrostante. Viene incisa la cute della giunzione tra meato osseo e cartilagineo per consentire alla cartilagine del padiglione e del meato di essere deviata anteriormente sul suo peduncolo vascolare e quindi esporre il meato osseo e il processo mastoideo. L'accesso può infine essere ottenuto trapassando e sollevando un flap cutaneo timpanomeatale, così come descritto per l'approccio endoauricolare.

La fascia del temporale è il tessuto utilizzato più di frequente come innesto per la riparazione della membrana timpanica, dato che è facile da ottenere. In anni recenti, il pericondrio del trago è diventato una va-

A



B

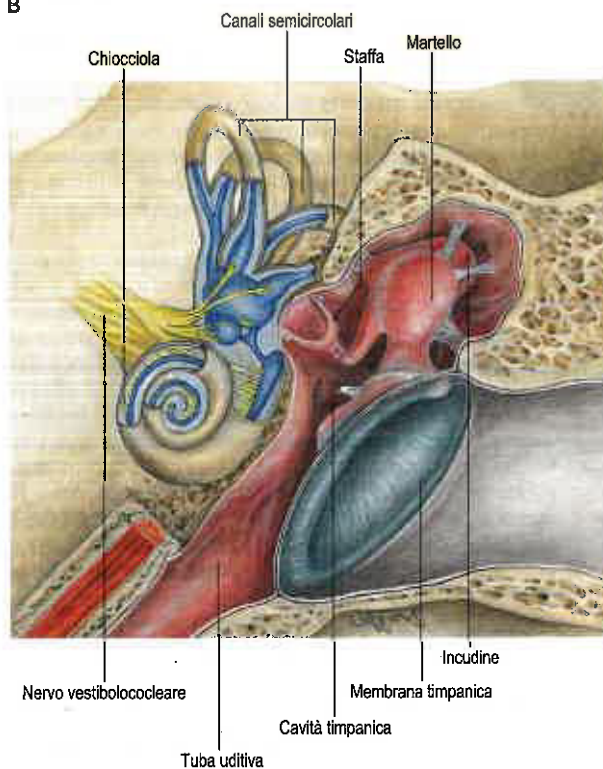


Fig. 29.6 Regioni esterna, media e interna dell'orecchio sinistro. **A.** Veduta anteriore **B.** Rappresentazione più dettagliata dei rapporti tra le strutture dell'orecchio medio e interno. (B. Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

lida alternativa; il suo vantaggio aggiuntivo è rappresentato dal fatto che la cartilagine può anche essere prelevata e utilizzata per rinforzare la riparazione.

Resezioni più vaste dell'osso temporale vengono intraprese eseguendo estese incisioni pre- e postauricolari nella regione temporale e nel collo. La vascolarizzazione del padiglione è sufficiente a mantenerne la vitalità, anche in caso di significativi scollamenti ed erosioni.

ORECCHIO MEDIO

L'orecchio medio è uno spazio irregolare, compresso lateralmente nella parte petrosa dell'osso temporale. È rivestito internamente da mucosa ed è pieno di aria, che giunge dalla rinofaringe attraverso la tuba uditiva (si vedano Figg. 29.6 e 29.7; Fig. 29.9). L'orecchio medio contiene

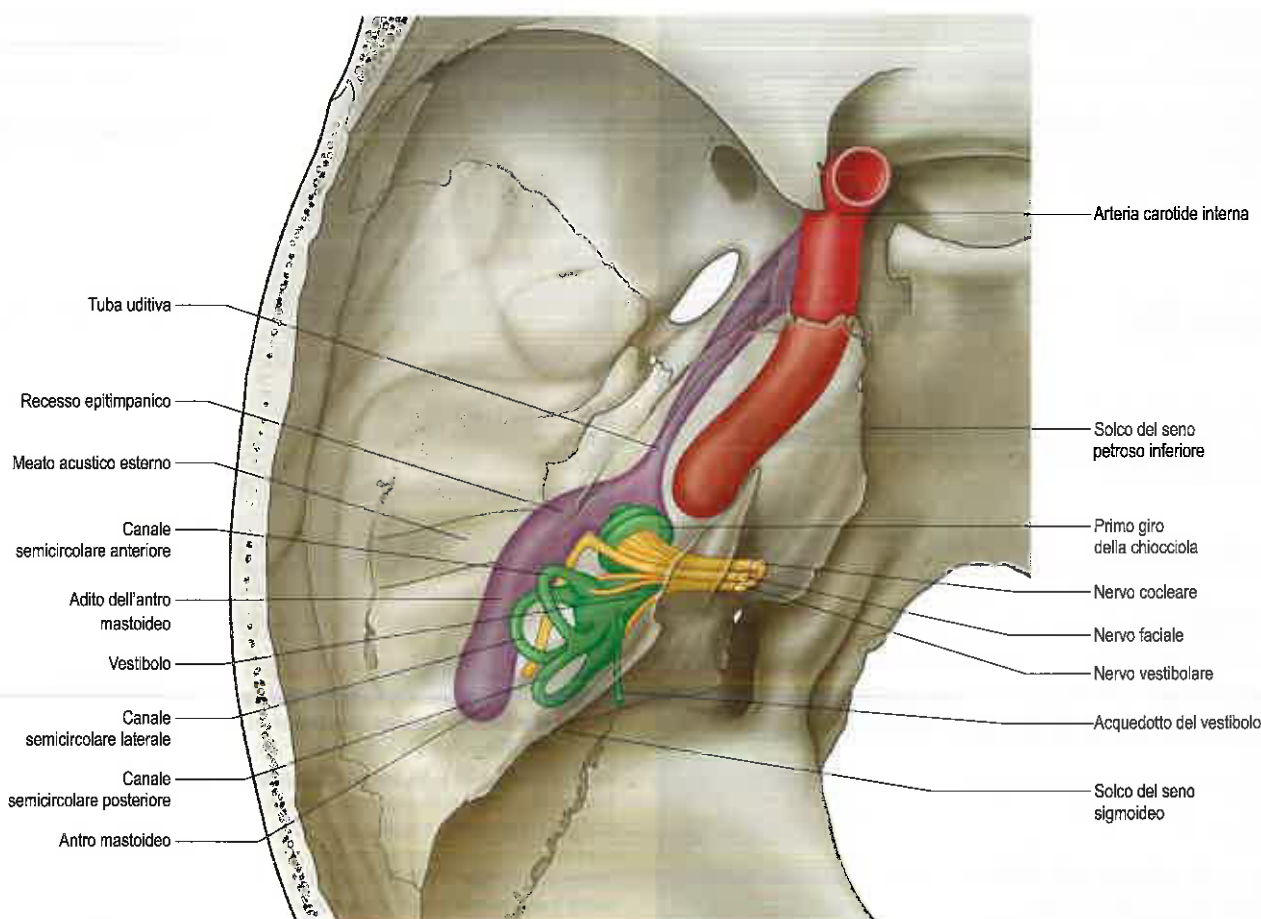


Fig. 29.7 Apparato uditivo sinistro visto in semitrasparenza attraverso l'osso temporale. Si noti il primo ginocchio del nervo faciale a livello del ganglio genicolato.

tre piccole ossa – il martello, l'incudine e la staffa – chiamate nel loro insieme la catena degli ossicini dell'orecchio, i quali formano una catena articolata che collega la parete laterale a quella mediale della cavità e che trasmette le vibrazioni della membrana timpanica attraverso la cavità fino alla chiocciola.

La funzione principale dell'orecchio medio è quella di trasferire energia in maniera efficiente a partire dalle vibrazioni relativamente deboli provenienti dall'aria elastica e comprimibile del meato acustico esterno verso il fluido incompressibile che circonda i delicati recettori cocleari. L'accoppiamento meccanico dei due sistemi deve abbinarsi alla loro resistenza alla deformazione o "flusso", cioè alla loro impedenza, in maniera più stretta possibile. Le onde aeree di bassa ampiezza e di bassa energia per unità di area giungono alla membrana del timpano, la quale ha 15-20 volte l'area della base della staffa in contatto con la perilinfa dell'orecchio interno; l'energia per unità di area generata da tale base viene incrementata di un'entità simile, mentre l'ampiezza della vibrazione rimane pressoché invariata.

I meccanismi protettivi inclusi nello schema funzionale dell'orecchio medio sono: la presenza della tuba uditiva (che uguaglia la pressione su entrambi i lati della delicata membrana timpanica); la forma delle articolazioni tra gli ossicini; il riflesso di contrazione dello stapedio e del tensore del timpano in risposta a suoni di intensità piuttosto elevata (che previene danni causati da escursioni eccessive o improvvise degli ossicini).

Lo spazio all'interno dell'orecchio medio può essere suddiviso in tre parti: il mesotimpano, o cavità timpanica propriamente detta, che si trova di fronte alla membrana timpanica; l'epitimpano o tetto, superiore al piano della membrana e contenente la testa del martello, nonché il corpo e il processo breve dell'incudine; infine, l'ipotimpano, localizzato sul pavimento della cavità, tra il bulbo giugulare e il margine inferiore della membrana timpanica. Ciascuno dei diametri verticale e anteroposteriore del mesotimpano e dell'ipotimpano è di circa 15 mm; il diametro trasverso è di 6 mm superiormente e di 4 mm inferiormente, restringendosi a 2 mm a livello dell'ombelico (cioè il punto più depre-



Fig. 29.8 Finestra ossea; la tomografia computerizzata (TC) coronale dell'orecchio medio e del canale dell'orecchio esterno mostra la curva a S italiana del pavimento e del tetto, e l'inclinazione della membrana timpanica (freccia) all'estremità mediale del meato acustico esterno. (Per gentile concessione del Dr. Steven Connor.)

so della membrana timpanica osservata dall'esterno). La cavità è delimitata lateralmente dalla membrana timpanica e medialmente dalla parete laterale dell'orecchio interno, il promontorio. Posteriormente, essa comunica con l'antro mastoideo e con le cellule mastoidee; anteriormente con la rinofaringe attraverso la tuba uditiva (si vedano Figg. 29.6 e 29.7).

Alla nascita, la cavità timpanica, l'antro mastoideo, la catena degli ossicini e le strutture dell'orecchio interno sono tutti quasi pienamente sviluppati e successivamente si modificano poco; quasi tutte le variazioni del volume sono dovute all'espansione dello spazio epitimpanico (Osborn et al. 2011). Nel feto la cavità presenta un tessuto gelati-

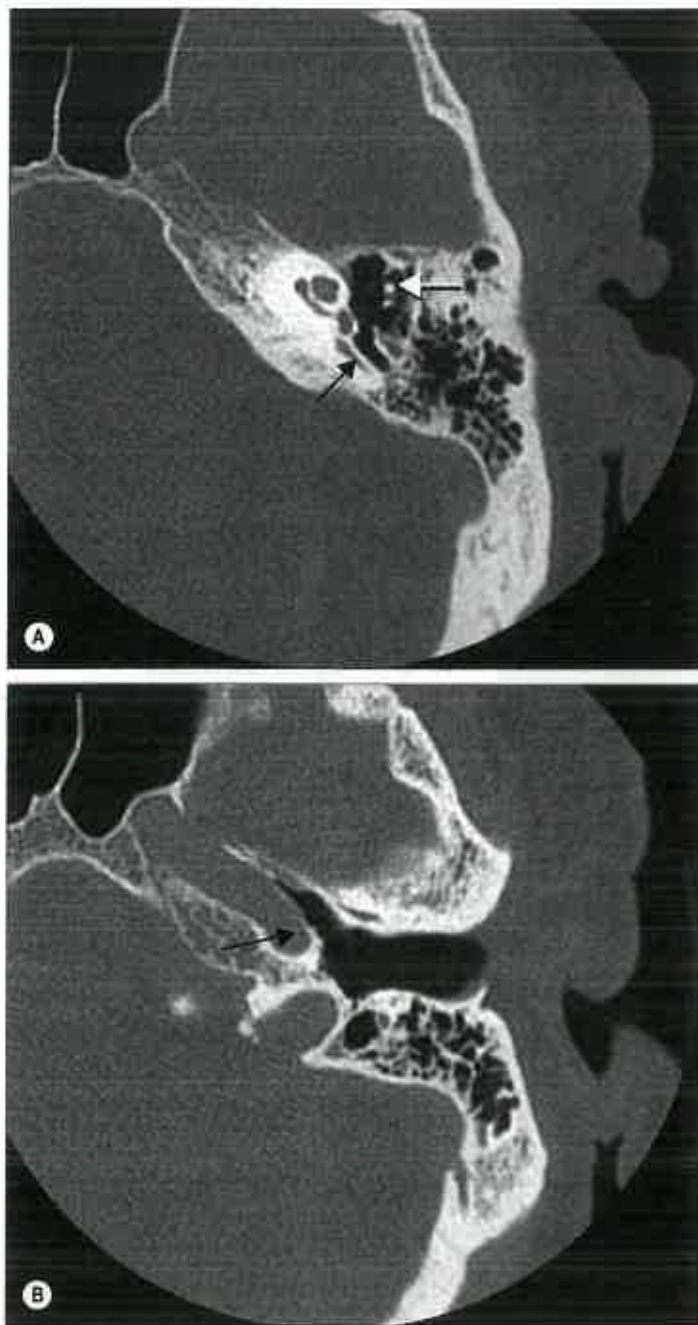


Fig. 29.9 A. TC assiale a livello della massa ossiculare (freccia bianca) nell'epitimpano che mostra l'antro mastoideo e il suo rapporto con il canale semicircolare laterale (orizzontale; freccia nera). **B.** TC assiale a livello dell'ingresso della tuba uditiva che mostra il suo rapporto con l'arteria carotide interna (freccia nera). (Per gentile concessione del Dr. Steven Connor.)

noso che scompare alla nascita, quando viene riempita da un fluido che viene riassorbito successivamente all'entrata dell'aria attraverso la tuba uditiva. La cavità timpanica è una sede comune di infezioni nell'infanzia.

LIMITI DELLA CAVITÀ TIMPANICA

La cavità timpanica presenta un tetto, un pavimento e le pareti laterale, mediale, posteriore e anteriore.

Tetto

Una lamina sottile di osso compatto, il *tegmen tympani*, separa le cavità endocranica e timpanica e forma gran parte della superficie anteriore della porzione petrosa dell'osso temporale. Si prolunga posteriormente

a costituire il tetto dell'antro mastoideo e, anteriormente, ricopre il canale per il tensore del timpano. In giovane età, la sutura petrosquamosa non ancora ossificata può permettere la diffusione di infezioni dalla cavità timpanica alle meningi. Negli adulti, vene provenienti dalla cavità timpanica attraversano questa sutura per raggiungere il seno petroso superiore o il seno petrosquamoso, potendo quindi trasmettere a queste le infezioni mediante un processo tromboflebitico.

Le fratture longitudinali della fossa cranica media coinvolgono quasi sempre il tetto del timpano, in associazione a dislocazione della catena degli ossicini, a rottura della membrana timpanica o a fratture del tetto del meato acustico esterno osseo, le quali possono essere osservate dall'esterno come incuneamenti all'otoscopia. Di solito, tali lesioni causano otorragia e fuoriuscita di liquido cefalorachidiano nel caso in cui venga lacerata la dura madre (otoliquorrea).

Pavimento

È una lamina di osso stretta, sottile e convessa che separa la cavità dal bulbo superiore della vena giugulare interna. L'osso può essere anche parzialmente incompleto, nel qual caso la cavità timpanica e la vena vengono separate soltanto da una membrana mucosa e da tessuto fibroso. Alternativamente, il pavimento è talvolta sottile e può contenere alcune cellule mastoidee accessorie. Vicino alla parete mediale giace una piccola apertura per il ramo timpanico del nervo glossofaringeo.

Parete laterale

La parete laterale consta, principalmente, della membrana timpanica, ma contiene anche l'anello osseo dove la membrana va ad inserirsi (si veda Fig. 29.15A). In sezione, la parete ossea epitimpanica laterale è a forma di cuneo e la sua porzione inferiore appuntita è nota come scudo. Tale parte viene facilmente erosa o smussata dal colesteatoma, evenienza che è facilmente evidenziabile con le scansioni di tomografia computerizzata (TC) (si veda Fig. 29.8). Vi sono delle incompietezze nella parte superiore dell'anello, che corrispondono alle piccole aperture dei canalicoli anteriore e posteriore per la corda del timpano e per la fessura petrotimpanica. Il canalicolo posteriore per la corda del timpano è localizzato all'angolo tra le pareti posteriore e laterale della cavità timpanica, è immediatamente posteriore alla membrana timpanica, in una posizione variabile a livello dell'estremità superiore del manico del martello. La variabilità di questa posizione o dell'ingresso nella cavità timpanica deve essere tenuta in considerazione quando si mobilizza la corda del timpano nella chirurgia della staffa. Questa, infatti, potrebbe non piegarsi inferiormente nella misura desiderata e danneggiarsi facilmente durante il processo. All'interno della mastoide, la corda del timpano passa in un canale minuscolo che discende davanti al canale facciale e termina in esso circa 6 mm superiormente rispetto al foro stilo-mastoideo. Questo canale e la corda del timpano non devono essere scambiati per il tronco principale del nervo facciale quando si espone il canale di Falloppio durante gli interventi chirurgici. Il canalicolo trasporta la corda del timpano e un ramo dell'arteria stilomastoidea alla cavità timpanica. La corda del timpano lascia la cavità timpanica attraverso il canalicolo anteriore, che si apre all'estremità mediale della fessura petrotimpanica.

La fessura petrotimpanica è una semplice fenditura di circa 2 mm di lunghezza che si apre appena superiormente e anteriormente all'anello osseo su cui va a inserirsi la membrana timpanica. Accoglie il processo anteriore e il legamento anteriore del martello e fa penetrare nella cavità timpanica il ramo timpanico anteriore dell'arteria mascellare interna.

Membrana timpanica

La membrana timpanica separa la cavità timpanica dal meato acustico esterno (si vedano Figg. 29.6 e 29.15; Fig. 29.10). È sottile, semitrasparente e quasi ovale, sebbene leggermente più ampia superiormente che in basso. Giace obliquamente, a un angolo di circa 55° rispetto al pavimento meatale negli adulti. Il suo diametro più lungo, anteroinferiore, è di 9-10 mm, mentre il più corto è di 8-9 mm. Gran parte della sua circonferenza è data da un anello fibrocartilagineo ispessito che si inserisce sul solco timpanico all'estremità mediale del meato. L'anello presenta cellule muscolari lisce in diverse posizioni e orientate radialmente, le quali probabilmente svolgono un ruolo nel controllo del flusso



Fig. 29.10 Veduta otoscopica della membrana timpanica di sinistra. Quando viene illuminata, nel quadrante anteroinferiore della membrana si osserva un vivace cono luminoso. (Per gentile concessione di Simon A Hickey.)

sanguigno o nel mantenimento della tensione della membrana (Henson et al. 2005). Il solco timpanico presenta un'incisura nella sua parte superiore. Due banderelle, le pieghe malleolari anteriore e posteriore, decorrono dalle estremità di questa incisura al processo laterale del martello. La piccola parte triangolare della membrana, la *pars flaccida*, si trova superiormente a queste pieghe ed è lassa e sottile. La parte più grande della membrana timpanica, la *pars tensa*, è rigida. Il manico del martello è strettamente adeso alla superficie interna della membrana timpanica fino al suo centro, che sporge verso la cavità timpanica. Quindi, la superficie interna della membrana è convessa e il punto di maggiore convessità viene definito ombelico. Nonostante la membrana, nella sua interezza, sia convessa sulla sua superficie interna, le sue fibre radiali sono curve, con la concavità rivolta verso l'interno.

Struttura microscopica

Istologicamente, la membrana timpanica è costituita da uno strato cuticolare esterno, da uno strato fibroso intermedio e da uno strato mucoso interno.

Lo strato cuticolare si continua con la cute sottile del meato. È cheratinizzato, di tipo squamoso stratificato, privo di papille dermiche e senza peli. Il suo tessuto subepiteliale è vascolarizzato e può sviluppare qualche papilla dermica. All'ultrastruttura, è composto normalmente da 10 strati cellulari e presenta due zone, uno strato superficiale di squame non nucleate e una zona profonda che ricorda lo strato a cellule spinose dell'epidermide (strato spinoso). Vi sono numerosi desmosomi tra le cellule, i più profondi dei quali si localizzano su una lamina basale continua, ma mancano le giunzioni epiteliali e gli emidesmosomi. Le cellule di questo strato hanno una tendenza al differenziamento e alla migrazione laterali che non è comune a nessun altro epitelio squamoso stratificato dell'organismo.

Lo strato fibroso consta di uno strato esterno di fibre radiali che divergono dal manico del martello e di uno strato profondo di fibre circolari che sono abbondanti perifericamente, ma rare e sparse centralmente. All'ultrastruttura, i filamenti hanno un diametro di 10 nm e sono riuniti a intervalli di 25 nm. Essi presentano una composizione amminoacidica caratteristica e potrebbero quindi contenere proteine specificamente espresse solo nella membrana timpanica. Piccoli gruppi di fibrille collagene compaiono all'11^a settimana di vita intrauterina, intervallati da piccoli fasci di microfibrille di elastina. In età più avan-

zata compaiono fibrille collagene più tipicamente a bande trasversali e una componente elastica amorfa. Nella parte flaccida, lo strato fibroso è sostituito da tessuto connettivo lasso.

Lo strato mucoso è una parte della mucosa della cavità timpanica, più spesso vicino alla parte superiore della membrana. Consta di un singolo strato di cellule molto piatte, con bordi che si sovrappongono e si interdigitano, e desmosomi e giunzioni strette tra cellule adiacenti. Il citoplasma presenta solo pochi organelli; le superfici luminale di queste cellule, all'apparenza inerti metabolicamente, hanno dei microvilli irregolari e sono rivestite di materiale amorfo elettrondenso. Non vi sono cellule cilindriche ciliate.

Innervazione

La membrana timpanica è innervata principalmente dal nervo auricolotemporale che sembra trasportare esclusivamente lo segnali di tipo dolorifico. Vi è una componente sensitiva minore, incostante, a partenza dai nervi cranici faciale, glossofaringeo e vago, che si sovrappone a essa.

Il ramo auricolare del vago sorge dal ganglio vagale superiore e si unisce subito dopo a un ramo del ganglio inferiore del nervo glossofaringeo. Decorre posteriormente alla vena giugulare interna e penetra nel canalicolo mastoideo sulla parete laterale della fossa giugulare, quindi attraversa l'osso temporale e incrocia il canale faciale circa 4 mm superiormente al foro stilomastoideo. A questo punto, fornisce un ramo ascendente al nervo faciale. Qui, delle fibre del nervo intermedio possono passare al ramo auricolare del vago, il che può spiegare la vescicolazione cutanea che può accompagnarsi all'herpes zoster del ganglio genicolato. Il ramo auricolare attraversa la fessura timpanomastoidea e si divide in due rami: il primo si unisce al nervo auricolare posteriore; il secondo si distribuisce alla cute di parte della superficie craniale del padiglione, alla parete posteriore e al pavimento del meato acustico esterno e alla parte adiacente della superficie esterna della membrana timpanica. Il ramo auricolare presenta pertanto delle fibre nervose afferenti somatiche che, probabilmente, terminano nel nucleo spinale del trigemino. La stimolazione del nervo vago, ad esempio siringando l'orecchio, può determinare una reazione bradicardica riflessa sulla frequenza cardiaca. Da un punto di vista pratico, per le procedure chirurgiche minori come la miringotomia la membrana timpanica può essere anestetizzata mediante l'applicazione di agenti anestetici topici. Per le procedure chirurgiche più complesse, come la timpanoplastica, è possibile fornire un'anestesia sufficiente con infiltrazioni locali a livello del meato acustico esterno osseo e cartilagineo.

Otite media

Si ritiene che, di solito, l'otite media acuta si verifichi a causa di un'infezione ascendente dalla rinofaringe, attraverso la tuba uditiva, fino alla cavità dell'orecchio medio. Da qui, l'infezione può estendersi all'adito e all'antro mastoideo. La tumefazione, secondaria all'infezione, può provocare la chiusura di entrambe le vie di drenaggio dall'orecchio medio, cioè la tuba uditiva e l'adito, con il successivo accumulo di pus sotto pressione, che causa un rigonfiamento verso l'esterno e l'infiammazione della membrana timpanica. Quest'ultima può fissurarsi, determinando un rilascio muco-purulento nel meato acustico esterno che porta a una riduzione della pressione nell'orecchio medio e a una diminuzione dei livelli di dolore. Dopo un breve periodo, l'essudato si asciuga e, per la maggior parte, la conseguente perforazione della membrana timpanica guarisce. Una volta risolta la tumefazione della tuba uditiva e riattivata la sua funzione, vengono ripristinati una normale aerazione e il drenaggio del muco dall'orecchio. Talvolta il processo non esita nella perforazione della membrana timpanica e l'essudato infiammatorio non viene drenato. Il sistema immunitario sterilizza gli essudati dai microrganismi portando a un'effusione mucosa sterile, l'otite media essudativa o *glue ear* (si veda oltre). Il versamento può causare sordità prolungata, poiché la sua natura relativamente incompressibile impedisce la libera vibrazione della membrana timpanica (Bluestone e Klein 2002).

Miringoplastica

La perforazione persistente della membrana timpanica dovuta a infezione o trauma causa danno uditivo e predispone alle infezioni croniche, in seguito alla contaminazione da microrganismi provenienti dal meato acustico esterno. Questa condizione è conosciuta come otite media cronica suppurativa di tipo tubotimpanico. La miringoplastica è una procedura chirurgica che utilizza un sostituto o innesto di tessuto

connettivo per favorire la guarigione della perforazione. La tecnica più comune prevede il sollevamento dell'anello timpanico e il posizionamento di un pezzo di tessuto connettivo fibroso, ad esempio parte della fascia fibrosa profonda che riveste la superficie laterale del muscolo temporale o il pericondrio della cartilagine del trago, sotto la superficie della membrana timpanica, in modo da occludere la perforazione. I margini risanati della perforazione vengono de-epitelizzati per favorire la guarigione e la formazione della cicatrice. Il tessuto fibroso favorisce la guarigione della membrana timpanica e, in parte, può essere inglobato nella riparazione. Quando la perforazione è guarita, di solito la funzione vibratoria della membrana timpanica ritorna alla normalità.

Parete mediale

La parete mediale della cavità timpanica è anche il limite laterale dell'orecchio interno. Le sue formazioni più importanti sono il promontorio, la finestra del vestibolo (finestra ovale), la finestra della chiocciola (finestra rotonda) e la prominente del canale del nervo faciale (Fig. 29.11).

Il promontorio è un rilievo arrotondato e increspato da piccoli solchi che danno alloggio ai nervi del plesso timpanico. Giace superiormente alla sporgenza laterale del giro basale della chiocciola. Spesso una mi-

nuscola spicola ossea collega il promontorio all'eminanza piramidale della parete posteriore. L'apice della chiocciola si trova vicino alla parete mediale della cavità timpanica, anteriormente al promontorio. La depressione posteriore al promontorio costituisce il seno del timpano.

La finestra del vestibolo è un orifizio a forma di fagiolo localizzato superiormente e posteriormente al promontorio che conduce dalla cavità timpanica al vestibolo dell'orecchio interno. Il suo diametro più lungo è orizzontale e il suo margine convesso è diretto superiormente. È occupata dalla base della staffa; la circonferenza della base si inserisce sul margine della finestra tramite un legamento anulare.

La finestra della chiocciola si trova inferiormente e poco posteriormente alla finestra del vestibolo, da cui è separata dall'estensione posteriore del promontorio, il subicolo. Occasionalmente, un altro rilievo osseo, il ponticolo, lascia il promontorio superiormente al subicolo e decorre verso la piramide, sulla parete posteriore della cavità. La finestra della chiocciola giace completamente al di sotto del margine sporgente del promontorio, in un profondo recesso o nicchia, ed è disposta alquanto obliquamente. Nelle preparazioni essiccate essa si apre anterosuperiormente dalla cavità timpanica verso la scala timpanica della chiocciola, mentre nel vivente è chiusa dalla membrana timpanica secondaria. Quest'ultima è piuttosto concava verso la cavità timpanica e convessa verso la chiocciola; è ripiegata in modo che il suo terzo poste-

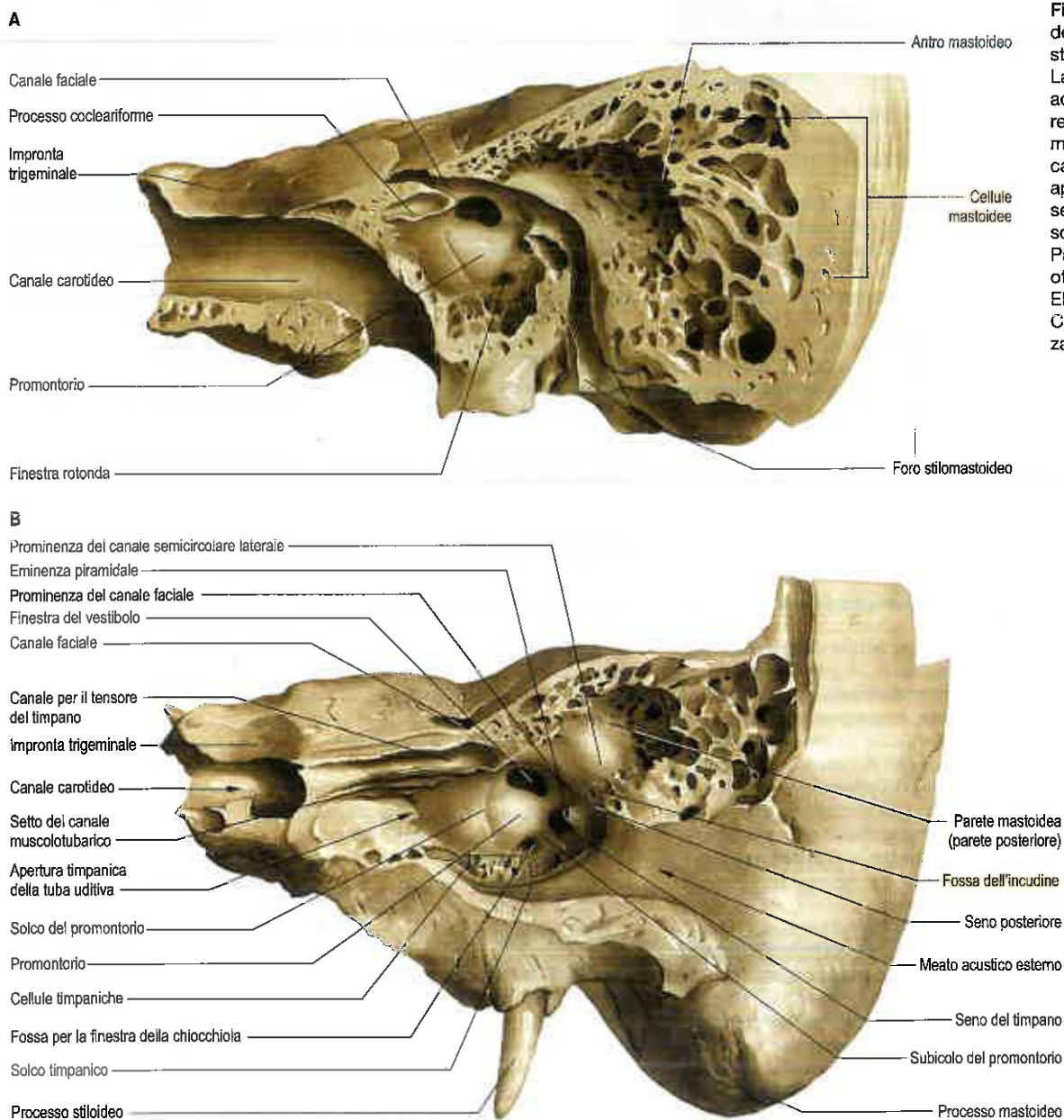


Fig. 29.11 Parete mediale della cavità timpanica di sinistra, faccia anterolaterale. **A.** La parete laterale e le parti adiacenti delle pareti anteriori e superiori sono state rimosse; il canale faciale e il canale carotideo sono stati aperti. **B.** Sezione lungo l'asse della parte petrosa dell'osso temporale. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

rosuperiore formi un angolo con i suoi due terzi anteroinferiori. La membrana è composta da uno strato esterno derivato dalla mucosa timpanica, da uno strato interno, che deriva dalla membrana che delimita internamente la chiochiola, e da uno strato intermedio fibroso.

La prominente del canale del nervo faciale indica la posizione della parte superiore del canale faciale osseo (canale di Falloppio) che accoglie il nervo faciale. Il canale attraversa la parete timpanica mediale partendo dal processo cocleariforme anteriormente, quindi decorre appena superiormente alla finestra del vestibolo; infine, curva in basso nella parete posteriore della cavità. La sua parete laterale può essere parzialmente incompleta.

Parete posteriore

La parete posteriore della cavità timpanica è più ampia in alto che in basso. Le sue caratteristiche principali sono l'adito dell'antro mastoideo, la piramide e la fossa dell'incudine (si veda Fig. 29.11).

L'adito dell'antro mastoideo è un'apertura larga e irregolare che conduce posteriormente dal recesso epitimpanico alla parte superiore dell'antro mastoideo. Un'eminanza arrotondata sulla parete mediale dell'adito, superiormente e posteriormente alla prominente del canale del nervo faciale, corrisponde alla posizione del canale semicircolare laterale. L'eminanza piramidale è situata appena al di sotto della finestra del vestibolo e davanti alla parte verticale del canale del nervo faciale. È infossata e accoglie il muscolo stapedio. La sua sommità sporge verso la finestra del vestibolo ed è perforata da una piccola fessura per il passaggio del tendine dello stapedio. La cavità nell'eminanza piramidale si prolunga in basso e posteriormente, davanti al canale del nervo faciale e comunica con il canale grazie a una fessura attraverso la quale un piccolo ramo del nervo faciale va a innervare lo stapedio.

La fossa dell'incudine è una piccola depressione nella parte inferiore e posteriore del recesso epitimpanico. Contiene il processo breve dell'incudine, che si fissa alla fossa mediante fibre legamentose.

Antro mastoideo

L'antro mastoideo è un seno aereo nella parte petrosa dell'osso temporale. I suoi rapporti topografici sono di importanza chirurgica considerevole. L'adito dell'antro mastoideo, che conduce posteriormente a partire dal recesso epitimpanico, si apre nella parte superiore della sua parete anteriore. Il canale semicircolare laterale giace medialmente all'adito. La parte discendente del canale del nervo faciale si trova anteroinferiormente. La parete mediale è in rapporto con il canale semicircolare posteriore. Il seno sigmoideo si trova distanziato posteriormente; la distanza può essere estremamente variabile e dipende dal grado di pneumatizzazione della mastoide. Il tetto è formato dal *tegmen tympani* e l'antro si trova quindi inferiormente alla fossa cranica media e al lobo temporale del cervello. Il pavimento ha numerosi orifizi che comunicano con le cellule mastoidee. La parete laterale, che offre l'accesso chirurgico ordinario alla cavità, è formata dal processo postmeatale della parte squamosa dell'osso temporale. Alla nascita, lo spessore è di soli 2 mm, ma incrementa con un tasso medio di 1 mm all'anno, raggiungendo uno spessore finale di 12-15 mm. Negli adulti, la parete laterale dell'antro corrisponde al triangolo soprameatale (triangolo di Macewen) sulla superficie cranica esterna. È palpabile attraverso la *cyma conchae*: il lato superiore del triangolo, la cresta sopramastoidea, è a livello della fossa cranica media; il lato anteroinferiore, che forma il margine posterosuperiore del meato acustico esterno, indica approssimativamente la posizione della parte discendente del canale del nervo faciale; il lato posteriore, formato da una tangente verticale posteriore al margine posteriore del meato acustico esterno, è anteriore al seno sigmoideo.

Nell'adulto, il volume dell'antro mastoideo è variabile, ma in media è di 1 mL, con un diametro generale di 10 mm. Diversamente dagli altri seni aerei del cranio, è presente alla nascita ed è già di dimensioni quasi adulte, anche se si trova a un livello più alto rispetto al meato acustico esterno degli adulti. Nei giovanissimi, la sottigliezza della parete antrale laterale e l'assenza o il sottosviluppo del processo mastoideo fanno sì che il foro stilomastoideo e l'emergenza del nervo faciale siano localizzati molto superficialmente.

Cellule mastoidee

Nonostante l'antro mastoideo sia ben sviluppato alla nascita, a questo stadio le cellule mastoidee sono soltanto dei minuscoli diverticoli antrali. A mano a mano che la mastoide si sviluppa, nel 2° anno, le cellule

le aeree si estendono gradualmente al suo interno ed entro il 4° anno sono ben conformate, benché la loro crescita maggiore si verifichi alla pubertà. Variano considerevolmente per numero, forma e dimensioni. Di solito comunicano tra di loro e sono rivestite da una mucosa formata da epitelio squamoso non ciliato, continuo con quello dell'antro mastoideo e della cavità timpanica. Tali cellule possono riempire il processo mastoideo, anche fino alla sua punta e alcune possono essere separate dal seno sigmoideo e dalla fossa cranica posteriore soltanto da osso estremamente sottile, che occasionalmente è incompleto (si veda Fig. 29.11). Alcune possono situarsi superficialmente, o anche posteriormente, al seno sigmoideo mentre altre possono localizzarsi nella parete posteriore della parte discendente del canale del nervo faciale. Quelle nella parte squamosa dell'osso temporale possono essere separate dalle cellule più profonde della parte petrosa da una lamina di osso, sulla linea della sutura squamo-mastoidea (setto di Körner). Talvolta si estendono soltanto minimamente nel processo mastoideo e, in tal caso, il processo risulta per lo più formato da osso compatto o da osso trabecolare contenente midollo osseo. Si conoscono diversi tipi di processi mastoidei, tra cui i tre tipi più frequentemente descritti sono: pneumatizzato (con molte cellule aeree), sclerotico o diploico (con poche o nessuna celletta aerea) e misto (contenente sia cellule aeree sia midollo osseo).

A volte, il processo mastoideo può essere completamente privo di cellette aeree. Alternativamente, le cellule aeree possono estendersi oltre il processo mastoideo nella parte squamosa dell'osso temporale, superiormente alla cresta sopramastoidea; nella radice posteriore del processo zigomatico dell'osso temporale; nel tetto osseo del meato acustico esterno, appena inferiormente alla fossa cranica media; o nel pavimento della cavità timpanica, molto vicino al bulbo giugulare superiore. Raramente, alcune possono estendersi fino al processo giugulare dell'osso temporale. Un gruppo importante può estendersi medialmente nella parte petrosa dell'osso temporale, anche fino al suo apice e mettersi in rapporto con la tuba uditiva, il canale carotideo, il labirinto e il nervo abducente. Alcuni autori sostengono che queste non si continuano con le cellule mastoidee, ma comunicano indipendentemente con la cavità timpanica. Tutte queste estensioni delle cellule mastoidee possono avere importanza in patologia, dato che le infezioni possono diffondersi alle strutture a esse circostanti. (Per ulteriori approfondimenti sulle cellule mastoidee e altre regioni pneumatizzate dell'osso temporale, si veda Allam 1969.)

Innervazione Le cellule mastoidee sono innervate da un ramo meningeo della branca mandibolare del nervo trigemino.

Mastoidite

La mastoidite è un'infezione che può mettere in pericolo la vita, la quale si sviluppa in seguito alla diffusione di un'infezione batterica dalla cavità timpanica attraverso l'adito dell'antro mastoideo e le cellule associate. Talvolta, tramite il *tegmen tympani*, l'infezione può diffondersi alla dura madre della fossa cranica media per causare una meningite o un ascesso nel lobo temporale. Una diffusione analogica può manifestarsi nella fossa cranica posteriore e nel cervelletto.

L'infezione può propagarsi lateralmente attraverso l'osso corticale della faccia laterale del processo mastoideo per formare un ascesso retroauricolare subperiostale (ascesso di Bezold) o, attraverso l'osso corticale della punta del processo mastoideo, diffondersi all'inserzione del ventre posteriore del muscolo digastrico e del muscolo sternocleidomastoideo, provocando contrazione muscolare riflessa dolorosa e torcicollo.

Parete anteriore

La regione inferiore della parete anteriore della cavità timpanica, più larga, si restringe in seguito all'avvicinamento delle pareti mediale e laterale della cavità (si veda Fig. 29.6). È una lamina sottile e forma la parete posteriore del canale carotideo. È perforata dai nervi carotico-timpanici superiore e inferiore e dal ramo timpanico o da rami della carotide interna. I canali per il tensore del timpano e la parte ossea della tuba uditiva si aprono superiormente, con il canale per il tensore del timpano in posizione più alta rispetto a quello per la tuba uditiva. Entrambi i canali piegano verso il basso e anteromedialmente per aprirsi nell'angolo tra le parti squamosa e petrosa dell'osso temporale e vengono separati da un esile setto osseo. Il canale per il tensore del timpa-

no e il setto osseo decorrono posterolateralmente sulla parete timpanica mediale e terminano immediatamente sopra la finestra del vestibolo. Qui, l'estremità posteriore del setto piega lateralmente per formare una puleggia, il processo cocleariforme, che costituisce un punto di repere chirurgico per l'individuazione del ganglio genicolato del nervo facciale. Il tendine del tensore del timpano gira lateralmente e sopra la puleggia, prima di inserirsi nella parte superiore del manico del martello.

Occlusione della tuba uditiva nei bambini

La tuba uditiva serve per ventilare l'orecchio medio, scambiando l'aria rinofaringea con l'aria del cavo timpanico, la cui composizione risulta modificata in seguito allo scambio transmucosale di gas con l'emoglobina presente nei vasi sanguigni della mucosa. La tuba trasporta inoltre il muco dall'orecchio medio alla rinofaringe grazie al trasporto ciliare.

Nei bambini, la tuba uditiva è relativamente ristretta. Tende a ostruirsi quando la mucosa si rigonfia in risposta alle infezioni o a stimoli allergici; l'occlusione porta alla creazione di una relativa depressione nell'orecchio medio secondaria allo scambio di gas transmucosale, il che, a sua volta, promuove la secrezione mucosa e la formazione di una effusione nell'orecchio medio. Pertanto, a causa della collassabilità della tuba uditiva, la depressione creata può superare l'effetto distensivo dei muscoli della tuba e mantenere bloccata l'occlusione tubarica. La conseguente effusione persistente dell'orecchio medio, l'otite media essudativa (*glue ear*), può causare ipoacusia a causa dell'immobilizzazione della membrana timpanica e ostacolo alla sua vibrazione. Può anche costituire un ambiente ideale per la proliferazione batterica, che può sfociare in otite media acuta (si veda sopra). È possibile ridurre la depressione, sbloccare la tuba e rimuovere l'effusione mediante miringotomia, cioè creando chirurgicamente un foro nella membrana timpanica. Questo orifizio, in genere, guarirà rapidamente ed è pratica comune inserire un tubo di ventilazione a forma di flangia (anello di rinforzo o tubo per timpanostomia) per mantenere aperta la fessura. La migrazione dello strato squamoso esterno della membrana timpanica può infine dislocare il tubo, provocando in questo modo la guarigione della miringotomia.

CATENA DEGLI OSSICINI DELL'ORECCHIO

Una catena di tre ossicini mobili, il martello, l'incudine e la staffa, trasferisce le onde sonore dalla membrana del timpano alla finestra del vestibolo attraverso la cavità timpanica. Il martello si inserisce sulla membrana timpanica e la base della staffa si inserisce sul margine della finestra del vestibolo. L'incudine è sospesa tra le due ossa e si articola con entrambe.

Martello

Il martello è il più grande degli ossicini e presenta una forma piuttosto simile a quella di una mazzuola (Fig. 29.12). È lungo 8-9 mm e presenta una testa, un collo, un manico (manubrio) e i processi anteriore e laterale. La testa è l'ampia estremità superiore dell'osso ed è localizzata nel recesso epitimpanico. Ha una forma ovoidale, si articola posteriormente con l'incudine e nelle parti rimanenti è ricoperta da mucosa. La faccetta articolare cartilaginea per l'incudine si restringe vicino alla sua parte centrale e consiste di una parte superiore più ampia e di una parte inferiore più piccola, orientate l'una rispetto all'altra quasi ad angolo retto. Di fronte al restringimento, il margine inferiore della faccetta sporge sotto forma di processo, lo sperone del martello. Il collo è la parte ristretta inferiore alla testa e caudalmente a questo vi è un ampliamento da cui si sviluppano i processi anteriore e laterale.

Il manico del martello è unito dal suo margine laterale alla membrana timpanica (si vedano Figg. 29.6, 29.10 e 29.15A), è diretto in basso, medialmente e posteriormente e decresce in dimensioni verso la sua estremità libera, che piega leggermente in avanti ed è appiattita trasversalmente. Vicino all'estremità superiore della sua superficie mediale vi è una piccola prominente sulla quale si inserisce il tendine del tensore del timpano. Il processo anteriore è una delicata spicola ossea, è diretto anteriormente dall'ampliamento inferiore al collo ed è unito

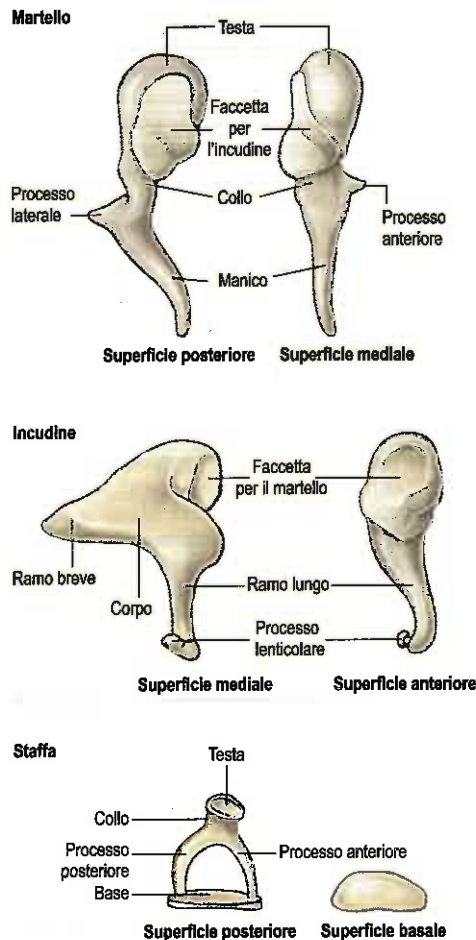


Fig. 29.12 Ossicini dell'orecchio sinistro.

alla fessura petrotimpanica da fibre legamentose. Nella vita fetale è il processo più lungo del martello e si continua anteriormente con la cartilagine di Meckel. Il processo laterale è una sporgenza conica dalla radice del manico del martello. È diretto lateralmente, inserendosi sulla parte superiore della membrana timpanica e, attraverso le pieghe malleolari anteriore e posteriore, ai lati dell'incisura nella parte superiore del solco timpanico.

Ossificazione

Il precursore cartilagineo del martello si sviluppa dall'estremità dorsale della cartilagine di Meckel. Tranne che per il suo processo anteriore, il martello ossifica a partire da un singolo centro endocondrale che compare vicino al futuro collo dell'osso, nel 4° mese di vita in utero. Il processo anteriore ossifica separatamente nel tessuto connettivo denso e si unisce al resto dell'osso intorno al 6° mese di vita intrauterina.

Incudine

Più che all'incudine, da cui prende il nome, la forma di tale osso assomiglia a quella di un dente premolare con le sue due radici divergenti. Ha un corpo e due processi, o rami (si veda Fig. 29.12). Il corpo è approssimativamente cubico, ma compresso lateralmente. Sulla sua superficie anteriore presenta una faccetta a forma di sella per l'articolazione con la testa del martello. L'apofisi lunga (ramo lungo), che si estende per più della metà della lunghezza del manico del martello, discende quasi verticalmente, posteriormente e parallelamente al manico. La sua estremità inferiore curva medialmente e termina in un processo lenticolare arrotondato, la cui superficie mediale è ricoperta da cartilagine e si articola con la testa della staffa. L'apofisi breve (ramo breve), alquanto conica, sporge in basso e si inserisce, grazie a fibre legamentose, sulla fossa dell'incudine, nella parte inferiore e posteriore del recesso epitimpanico. La presenza di un unico vaso nutritizio all'interno dell'apofisi lunga dell'incudine e l'assenza di circolazione collaterale rendono questo segmento dell'osso soggetto a necrosi asettica in seguito a infezioni dell'orecchio medio.

Ossificazione

L'incudine ha un precursore cartilagineo continuo con l'estremità dorsale della cartilagine di Meckel. Nel 4° mese di vita fetale l'ossificazione procede spesso da un singolo centro nella parte superiore della sua apofisi lunga; il processo lenticolare può avere un centro di ossificazione separato.

Staffa

La staffa presenta una testa, un collo, due rami (processi o branche) e una base (si veda Fig. 29.12). La testa (*caput*) è diretta lateralmente e presenta una piccola faccetta cartilaginea per l'articolazione con il processo lenticolare dell'incudine. Il collo è la parte ristretta che sorregge la testa e il tendine dello stapedio si inserisce sulla sua superficie posteriore. I rami divergono dal collo e, al loro termine, vengono uniti da una lamina appiattita e ovale che costituisce la base della staffa. La base si inserisce al margine della finestra del vestibolo grazie a un anello di fibre (il legamento anulare). Il ramo anteriore è più breve, più sottile e meno curvo del posteriore.

Ossificazione

La staffa si preforma nella metà dorsale perforata della cartilagine dell'arco joideo del feto. L'ossificazione parte da un singolo centro endocondrale, che compare, nella base, nel 4° mese di vita intrauterina e si diffonde poi gradualmente attraverso i rami della staffa, in modo da raggiungere la testa.

Alla nascita, gli ossicini dell'orecchio hanno raggiunto le dimensioni e la configurazione di quelli di un adulto. La loro densità aumenta durante i primi anni di vita, quando le cavità midollari vengono sostituite da osso endostale e sottili trabecole (Isaacson 2014).

Legamenti degli ossicini

Gli ossicini sono connessi alle pareti del timpano da legamenti (si veda Fig. 29.6B): tre per il martello e uno ciascuno per l'incudine e la staffa. Alcuni sono semplici pieghe mucose che trasportano vasi sanguigni e nervi da e per gli ossicini e le loro articolazioni, mentre altri presentano una robusta fascia centrale di fibre collagene.

Il legamento anteriore del martello si estende dal collo del martello, appena superiormente al processo anteriore, alla parete anteriore della cavità timpanica, vicino alla fessura petrotimpanica. Alcune delle sue fibre collagene attraversano questa fessura per raggiungere la spina dello sfenoide; altre continuano nel legamento sfenomandibolare. Quest'ultimo, come il legamento malleolare anteriore, deriva dalla guaina pericondrale della cartilagine di Meckel. Il legamento malleolare anteriore può contenere fibre muscolari, chiamate *laxator tympani* o muscolo esterno del martello. Il legamento laterale del martello è una fascia triangolare che si estende dalla parte posteriore del margine dell'incisura timpanica alla testa del martello. Il legamento superiore del martello unisce la testa del martello al tetto del recesso epitimpanico.

Il legamento posteriore dell'incudine unisce l'estremità della sua apofisi breve alla fossa dell'incudine. Il legamento superiore dell'incudine è poco più che una piega mucosa che decorre dal corpo dell'incudine al tetto del recesso epitimpanico.

La superficie vestibolare e il bordo della base della staffa sono ricoperti di cartilagine ialina. La cartilagine che circonda la base si inserisce sul margine della finestra del vestibolo grazie a un anello di fibre elastiche, il legamento anulare della base della staffa. La parte posteriore di questo legamento è molto più stretta della parte anteriore; agisce come una sorta di ginglino, sul quale la base della staffa si muove quando lo stapedio si contrae e durante l'oscillazione acustica.

Articolazioni degli ossicini

Quelle degli ossicini sono delle tipiche articolazioni sinoviali. Tra incudine e martello si realizza un'articolazione a sella, mentre tra incudine e staffa si costituisce un'entartrosi. Le superfici articolari sono ricoperte di cartilagine articolare e ciascuna articolazione è avvolta da una ricca capsula di tessuto elastico rivestita internamente da membrana sinoviale. Il versicano, la fibronectina, l'elastina e l'acido ialuronico sono stati colocalizzati nelle inserzioni del tensore del timpano e dello stapedio rispettivamente al martello e alla staffa, e nel legamento anulare dell'articolazione incudostapediale in sezioni istologiche dell'orecchio medio

dell'adulto (Kawase et al. 2012). La colocalizzazione tra fibre elastiche e acido ialuronico nelle entesi dell'orecchio medio sembra essere un evento di sviluppo postnatale, probabilmente un adattamento all'oscillazione acustica che produce stress meccanico multidirezionale (Takanashi et al. 2013).

Movimenti della catena degli ossicini dell'orecchio

Il manico del martello segue fedelmente tutti i movimenti della membrana timpanica. Il martello e l'incudine ruotano insieme intorno a un asse che passa dall'apofisi breve e dal legamento posteriore dell'incudine al legamento anteriore del martello. Quando la membrana timpanica e il manico del martello si spostano verso l'interno (medialmente), l'apofisi lunga dell'incudine si muove nella stessa direzione e sospinge la base della staffa verso il labirinto e la perilinfia in esso contenuta. Il movimento della perilinfia causa un movimento compensatorio verso l'esterno della membrana timpanica secondaria. Questi meccanismi si invertono quando la membrana timpanica si muove verso l'esterno. Tuttavia, se il movimento della membrana timpanica è molto forte, l'incudine non segue la piena escursione del martello verso l'esterno, ma scorre semplicemente su di esso, a livello dell'articolazione incudine-martello in modo da evitare una dislocazione della base della staffa dalla finestra del vestibolo. Quando il manico del martello si porta medialmente, lo sperone del margine inferiore della testa del martello blocca l'articolazione incudine-martello richiedendo un movimento dell'apofisi lunga dell'incudine verso l'interno. L'articolazione si sblocca nuovamente quando il manico del martello si porta verso l'esterno. Insieme, le tre ossa si comportano come una leva ripiegata, affinché la base della staffa non si muova nella finestra del vestibolo come un pistone, ma oscilli su di un fulcro a livello del suo margine anteroinferiore, dove il legamento anulare è spesso. Si ipotizza che il movimento oscillatorio intorno a un asse verticale, simile a quello di una porta a vento, avvenga soltanto a intensità moderate di suoni. In caso di suoni intensi e gravi, l'asse diventa orizzontale e i margini superiore e inferiore della base della staffa oscillano in direzioni opposte intorno all'asse centrale in modo da prevenire uno spostamento eccessivo della perilinfia.

Otosclerosi, stapedectomia e stapedotomia

L'otosclerosi è una patologia circoscritta dell'osso derivato dalla capsula otica embrionaria in cui l'osso lamellare è sostituito da osso sclerotico di maggiore spessore e vascolarizzazione. Può svilupparsi spontaneamente, ma può avere una base genetica; la forma ereditaria è associata a mutazioni del gene *RELN*. La posizione del centro di formazione del nuovo osso determina il suo effetto sulla funzione dell'orecchio. Quando intorno alla base della staffa si sviluppa nuovo osso, questo può fissare la base al margine della finestra del vestibolo, impedendole di muoversi. Ciò blocca il passaggio delle vibrazioni della membrana timpanica che si trasmettono all'orecchio interno attraverso la catena degli ossicini, generando un'ipoacusia di trasmissione. Si pensa che l'otosclerosi con coinvolgimento di altre parti della capsula otica apporti un elemento neurosensitivo alla perdita globale dell'udito.

La stapedectomia è una procedura chirurgica messa a punto per bypassare la fissità della base della staffa causata dall'otosclerosi o dalla fissazione congenita. La membrana timpanica viene temporaneamente sollevata per accedere all'orecchio medio e, sotto controllo microscopico, l'articolazione incudostapediale viene disarticolata. I rami della staffa e lo stapedio vengono quindi divisi e viene rimossa la sovrastruttura della staffa. A questo punto, viene praticato un piccolo foro (stapedotomia) nella base della staffa bloccata, utilizzando un microtrapano a mano o laser, per esporre la linfa dell'orecchio interno. Un piccolo innesto di tessuto connettivo viene usato per sigillare il foro con una membrana flessibile. Un pistone, di solito in Teflon o in titanio e contenente un filo metallico di acciaio inossidabile, platino o titanio, è modellato sull'apofisi lunga dell'incudine e posizionato nel foro della base della staffa. La membrana timpanica viene quindi ricollocata nella propria sede. La trasmissione tra la membrana timpanica e l'orecchio interno viene in questo modo ricostituita e l'udito viene ripristinato.

MUSCOLI

I muscoli intratimpanici sono due: il tensore del timpano e lo stapedio (Anderson 1976).

Muscolo tensore del timpano

Il muscolo tensore del timpano è un muscolo lungo e slanciato che occupa il canale osseo superiormente alla parte ossea della tuba uditiva da cui è separata per mezzo di un esile setto osseo (si veda Fig. 29.6). Origina dalla parte cartilaginea della tuba uditiva e dalla regione adiacente della grande ala dello sfenoide, nonché dal suo stesso canale. Decorre dorsalmente all'interno del suo canale e termina in un tendine sottile che piega lateralmente, intorno al processo cocleariforme a puleggia, per inserirsi sul manico del martello, vicino alla sua radice (si veda Fig. 29.14).

Vascolarizzazione Il muscolo tensore del timpano riceve il suo apporto vascolare arterioso dal ramo timpanico superiore dell'arteria meningea media.

Innervazione Il muscolo tensore del timpano è innervato da un ramo del nervo per il muscolo pterigoideo mediale (un ramo della branca mandibolare del nervo trigemino), che attraversa il ganglio otico senza interruzione, per portarsi al muscolo.

Azioni Il muscolo tensore del timpano sposta il manico del martello medialmente, quindi irrigidisce la membrana del timpano e favorisce l'attenuazione delle vibrazioni sonore; sospinge inoltre di più la base della staffa nella finestra del vestibolo.

Muscolo stapedio

Il muscolo stapedio origina dalla parete di una cavità conica nell'eminenza piramidale, sulla parete posteriore della cavità timpanica, e dalla sua continuazione anteriore fino alla parte discendente del canale del nervo faciale. Il suo minuscolo tendine emerge dall'orifizio dell'apice della piramide e passa anteriormente per inserirsi sulla superficie posteriore del collo della staffa. Il muscolo ha una forma bipennata e asimmetrica. Presenta numerose piccole unità motorie, ognuna di sole 6-9 fibre muscolari; vi sono alcuni fusi neuromuscolari in prossimità della giunzione miotendinea.

Vascolarizzazione Il muscolo stapedio riceve il suo apporto vascolare da rami delle arterie auricolare posteriore, timpanica anteriore e meningea media.

Innervazione Il muscolo stapedio è innervato da un ramo del nervo faciale emanato nel canale omonimo.

Azioni Il muscolo stapedio contribuisce ad attenuare le vibrazioni sonore eccessive. Si oppone all'azione del tensore del timpano (che spinge la staffa più fermamente nella finestra del vestibolo). La paralisi del muscolo stapedio determina iperacusia.

Riflesso stapediale e del tensore del timpano Quando i rumori sono intensi, e immediatamente prima di parlare, avviene un riflesso di contrazione dei muscoli stapedio e tensore del timpano che consente di moderare il movimento della catena degli ossicini prima che le vibrazioni raggiungano l'orecchio interno. La via afferente coinvolge la componente uditiva dell'VIII nervo cranico e gli alti centri prioritari del linguaggio. La via efferente riguarda il nervo faciale (per il muscolo stapedio) e il nervo mandibolare (per il muscolo tensore del timpano).

VASCULARIZZAZIONE E DRENAGGIO LINFATICO

Svariate arterie si distribuiscono alla parete e al contenuto della cavità timpanica. Le arterie auricolare profonda, timpanica anteriore e stilomastoidea sono quelle di maggiori dimensioni.

Spesso, il ramo auricolare profondo della prima parte dell'arteria mascellare interna origina da questa insieme all'arteria timpanica anteriore. Ascende nella parotide posteriormente all'articolazione temporo-mandibolare, penetra la parete ossea o cartilaginea del meato acustico esterno e si distribuisce al suo rivestimento cuticolare, al lato esterno della membrana timpanica e all'articolazione temporo-mandibolare.

Il ramo timpanico anteriore della prima parte dell'arteria mascellare interna sale posteriormente all'articolazione temporo-mandibolare ed entra nella cavità timpanica attraverso la fessura petrotimpanica. Si ramifica sul lato interno della membrana timpanica, formando, intorno a essa, un circolo vascolare con il ramo timpanico posteriore dell'arte-

ria stilomastoidea e si anastomizza inoltre con piccoli rami dell'arteria del canale pterigoideo e con rami caroticotimpanici dell'arteria carotide interna nella mucosa della cavità timpanica.

Il ramo stilomastoideo, proveniente dall'arteria occipitale o dall'arteria auricolare posteriore, vascolarizza la parte posteriore della cavità timpanica e le cellule mastoidee. Penetra nel foro stilomastoideo per distribuirsi al nervo faciale e ai canali semicircolari. Nel giovane, il suo ramo timpanico posteriore forma un'anastomosi circolare con l'arteria timpanica anteriore.

Le arterie più piccole che vascolarizzano la cavità timpanica includono: il ramo petroso dell'arteria meningea media che penetra attraverso lo iato per il nervo grande petroso, il ramo timpanico superiore dell'arteria meningea media che attraversa il canale per il tensore del timpano, un ramo timpanico inferiore dall'arteria faringea ascendente che percorre il canalicolo timpanico insieme al ramo timpanico del nervo glossofaringeo per distribuirsi alla parete mediale della cavità timpanica, un ramo dall'arteria del canale pterigoideo, che accompagna la tuba uditiva e, infine, un ramo timpanico o rami dall'arteria carotide interna che sono emanati nel canale carotideo e perforano la sottile parete anteriore della cavità timpanica.

Le cellule mastoidee e la dura madre sono anche vascolarizzate da un ramo mastoideo, di piccole dimensioni e talvolta assente, proveniente dall'arteria occipitale. Questo ramo, quando è presente, penetra nella cavità cranica attraverso il foro mastoideo, vicino alla sutura occipitomastoidea.

Nella prima parte della vita fetale, un'arteria stapediale attraversa la staffa.

Le vene provenienti dalla cavità timpanica terminano nel plesso venoso pterigoideo e nel seno petroso superiore. Un piccolo gruppo di vene decorre medialmente dalla mucosa dell'antro mastoideo attraverso l'arco formato dal canale semicircolare superiore (anteriore), emergendo sulla superficie posteriore della porzione petrosa dell'osso temporale a livello della fossa subarcuata. Queste vene drenano nel seno petroso superiore e costituiscono i residui delle ampie vene subarcuate dell'infanzia. Rappresentano una potenziale via di diffusione delle infezioni dall'antro mastoideo alle meningi.

I vasi linfatici della mucosa timpanica e antrale drenano ai linfonodi parotidici o ai linfonodi cervicali profondi superiori. I vasi drenanti l'estremità timpanica della tuba uditiva verosimilmente terminano nei linfonodi cervicali profondi.

INNERVAZIONE

La cavità timpanica accoglie il plesso timpanico e il nervo faciale. Rami del plesso e del nervo faciale innervano le strutture all'interno della cavità, ma lasciano anche la cavità per distribuirsi alle strutture del viso.

Plesso timpanico

I nervi che costituiscono il plesso timpanico si ramificano sulla superficie del promontorio, sulla parete mediale della cavità timpanica, e derivano dal ramo timpanico del nervo glossofaringeo (nervo di Jacobson) e dai nervi caroticotimpanici (Fig. 29.13). Il primo origina dal ganglio inferiore del nervo glossofaringeo e raggiunge la cavità timpanica attraverso il canalicolo timpanico per il nervo omonimo. I nervi caroticotimpanici superiore e inferiore sono delle fibre simpatiche postgangliari che derivano dal plesso simpatico carotideo e attraversano la parete del canale carotideo per unirsi al plesso.

Il plesso timpanico dà rami per la mucosa della cavità timpanica, per la tuba uditiva e per le cellule mastoidee e invia un ramo per il nervo grande petroso, attraverso un orifizio anteriore alla finestra del vestibolo. Il nervo piccolo petroso, che può essere considerato come la continuazione del ramo timpanico del nervo glossofaringeo, attraversa il plesso timpanico e percorre un piccolo canale inferiormente a quello per il tensore del timpano. Decorre oltre il ganglio genicolato del nervo faciale e riceve da quest'ultimo anche un ramo di connessione. Il nervo piccolo petroso emerge dalla superficie anteriore dell'osso temporale mediante un piccolo orifizio laterale allo iato per il nervo grande petroso e attraversa quindi il foro ovale o la fessura sfenopetrosa o il canale innominato (di Arnold) per unirsi al ganglio otico. Fibre visceroeffettrici postgangliari lasciano tale ganglio per il nervo auricolotemporale e si distribuiscono alla parotide. In passato si eseguiva l'operazione di neu-

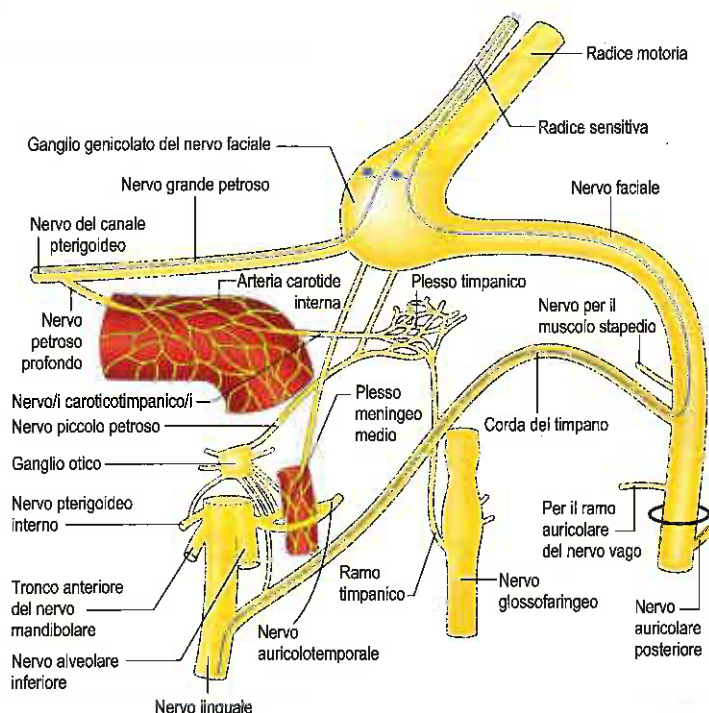


Fig. 29.13 Rami intracranici dei nervi faciale e glossofaringeo e connessioni con il plesso timpanico e il ganglio otico. Il decorso delle fibre gustative dalla mucosa del palato e dalla porzione presulcale anteriore della lingua è indicato da linee blu.

rectomia timpanica per ridurre la salivazione nei pazienti con scialorrea e per diminuire la sudorazione al volto nei pazienti con sindrome di Frey successiva a parotidectomia; oggi vengono impiegate procedure meno invasive e più efficaci.

Nervo faciale

Il nervo faciale è costituito dalle porzioni intracranica (cisternale), intratemporale ed extratemporale. La porzione intratemporale è ulteriormente suddivisa nei segmenti meatale, labirintico, timpanico (orizzontale) e mastoideo (verticale) (Fig. 29.14). La porzione cisternale emerge dalla faccia ventrolaterale del margine caudale del ponte. La porzione meatale entra nel poro acustico del meato acustico interno accompagnata dal nervo intermedio, dal nervo vestibolococleare e dai vasi labirintici (si veda Fig. 29.7). In questa parte del suo decorso, il nervo è privo della guaina fibrosa o endonevrio ed è circondato da un sottile strato di aracnoide. La radice motoria, che si distribuisce ai muscoli della faccia, e il nervo intermedio, che accoglie fibre sensitive per la percezione del gusto e fibre parasimpatiche (visceroeffettrici) per vari tipi di ghiandole, sono delle componenti ancora separate che di solito si riuniscono all'interno del meato. Il segmento labirintico decorre dal fondo del meato acustico interno al ganglio genicolato, dove il nervo si ripiega per la prima volta a livello del cosiddetto ginocchio (si vedano Figg. 29.7 e 29.13). Il segmento labirintico è la parte più breve e stretta del nervo faciale; è privo di reti arteriose anastomotiche, il che lo rende soggetto a compressione vascolare. La parte timpanica inizialmente curva intorno alla nicchia della finestra ovale, quindi viene a trovarsi proprio davanti e sotto il canale semicircolare laterale e piega nuovamente in corrispondenza del secondo ginocchio per diventare la parte verticale o mastoidea. La parte mastoidea è il segmento petroso più lungo e decorre dal processo piramidale al foro stilomastoideo. I segmenti timpanico e mastoideo del nervo faciale sono vascolarizzati dall'arco faciale, formato dal ramo petroso dell'arteria meningea media e dal ramo stilomastoideo dell'arteria auricolare posteriore. Il decorso extratemporale del nervo faciale è descritto a pagina 489.

I rami che originano dal nervo faciale all'interno dell'osso temporale possono essere divisi in quelli che provengono dal ganglio genicolato e quelli che sorgono all'interno del canale faciale.

Il ramo principale proveniente dal ganglio genicolato è il nervo grande petroso (superficiale), un ramo del nervo intermedio. Il nervo

grande petroso decorre anteriormente, riceve un ramo dal plesso timpanico e attraversa uno iato sulla superficie anteriore della parte petrosa dell'osso temporale. Entra nella fossa cranica media, decorre in avanti in un solco sull'osso, superiormente al nervo piccolo petroso, quindi passa caudalmente al ganglio trigemino per raggiungere il foro lacero. Qui, si unisce al nervo petroso profondo del plesso simpatico carotideo interno per diventare il nervo del canale pterigoideo (nervo Vidiano). Il nervo grande petroso accoglie fibre parasimpatiche destinate al ganglio pterigopalatino e fibre gustative provenienti dal palato. Il ganglio genicolato fornisce anche rami anastomotici per il nervo piccolo petroso.

Il nervo per il muscolo stapedio origina dal nervo faciale, nel canale del nervo faciale, posteriormente all'eminanza piramidale della parete posteriore della cavità timpanica e decorre anteriormente, attraverso un piccolo canale, per raggiungere il muscolo.

La corda del timpano (si veda Fig. 29.13; Fig. 29.15) lascia il nervo faciale circa 6 mm superiormente al foro stilomastoideo e decorre anterosuperiormente in un canale per penetrare nella cavità timpanica attraverso il canalicolo posteriore. Quindi, curva anteriormente nello stroma della membrana timpanica, tra i suoi strati mucoso e fibroso (si veda Fig. 29.15A), e passa dalla parte mediale a quella superiore del manico del martello per portarsi alla parete anteriore della cavità timpanica, dove penetra nel canalicolo anteriore. Fuoriesce dal cranio a livello della fessura petrotimpanica e il suo ulteriore decorso è descritto a pagina 544. La corda del timpano presenta fibre parasimpatiche che innervano le ghiandole salivari sottomandibolare e sottolinguale mediante il ganglio sottomandibolare e fibre gustative provenienti dai due terzi anteriori della lingua.

Deiscenze del canale del nervo faciale

Il nervo faciale può presentare variazioni nel suo decorso anatomico attraverso l'osso temporale (Proctor e Nager 1982). A partire dal ganglio genicolato, può dividersi in due o tre diramazioni e farsi strada attraverso il promontorio fino al foro stilomastoideo, oppure può passare alcuni millimetri posteriormente al suo secondo ginocchio, prima di voltare in basso, posteriormente alla fossa dell'incudine, una posizione dove è particolarmente vulnerabile durante l'esplorazione chirurgica dell'antro mastoideo. Più la divisione in diramazioni è prossimale, più il decorso successivo diventa variabile. Biforcazioni più distali possono essere presenti su entrambi i lati della finestra del vestibolo. Può essere deiscente, ossia incompleto, in particolare nella sua seconda parte, quando, occasionalmente, può sovrapporsi alla staffa o decorre inferiormente alla sovrastruttura della staffa, una posizione che lo rende vulnerabile durante la chirurgia di questo ossicino (Barnes et al. 2001). Le fibre motrici per il volto possono essere trasportate attraverso la corda del timpano che, in questo caso, risulta allargata. Quando ciò si verifica, il nervo faciale distale si riduce a un cordone fibroso contenuto in un foro stilomastoideo ristretto. Nelle malattie croniche dell'osso che colpiscono la cavità timpanica il nervo faciale può essere esposto nel suo canale. L'infiammazione può condurre a paralisi del faciale del tipo "infranucleare" (o "del motoneurone periferico").

Paralisi di Bell

"Paralisi di Bell" è l'eponimo dato a una paralisi faciale idiopatica del motoneurone inferiore. Può essere completa o parziale, ed è caratterizzata da paralisi flaccida dei muscoli mimici del volto dello stesso lato, ridotta lacrimazione dell'occhio omolaterale (controllato da neuroni del nervo grande petroso), iperacusia o ridotta tolleranza ai rumori intensi nell'orecchio omolaterale, quale risultato della paralisi dello stapedio. La sua causa rimane ancora oggetto di ipotesi. Studi di risonanza magnetica suggeriscono la presenza di alterazioni infiammatorie nei segmenti labirintico e perigenicolato del nervo faciale. Nella grande maggioranza dei casi, dopo alcune settimane si osserva un pieno recupero.

MUCOSA TIMPANICA

La mucosa della cavità timpanica è pallida, sottile e scarsamente vascolarizzata. Si continua con quella della faringe, attraverso la tuba uditiva, e ricopre gli ossicini, i muscoli e i nervi all'interno della cavità timpanica formando lo strato interno della membrana timpanica e lo strato esterno della membrana timpanica secondaria. Si continua inoltre all'interno dell'antro mastoideo e nelle cellule aeree. Quella dell'orec-

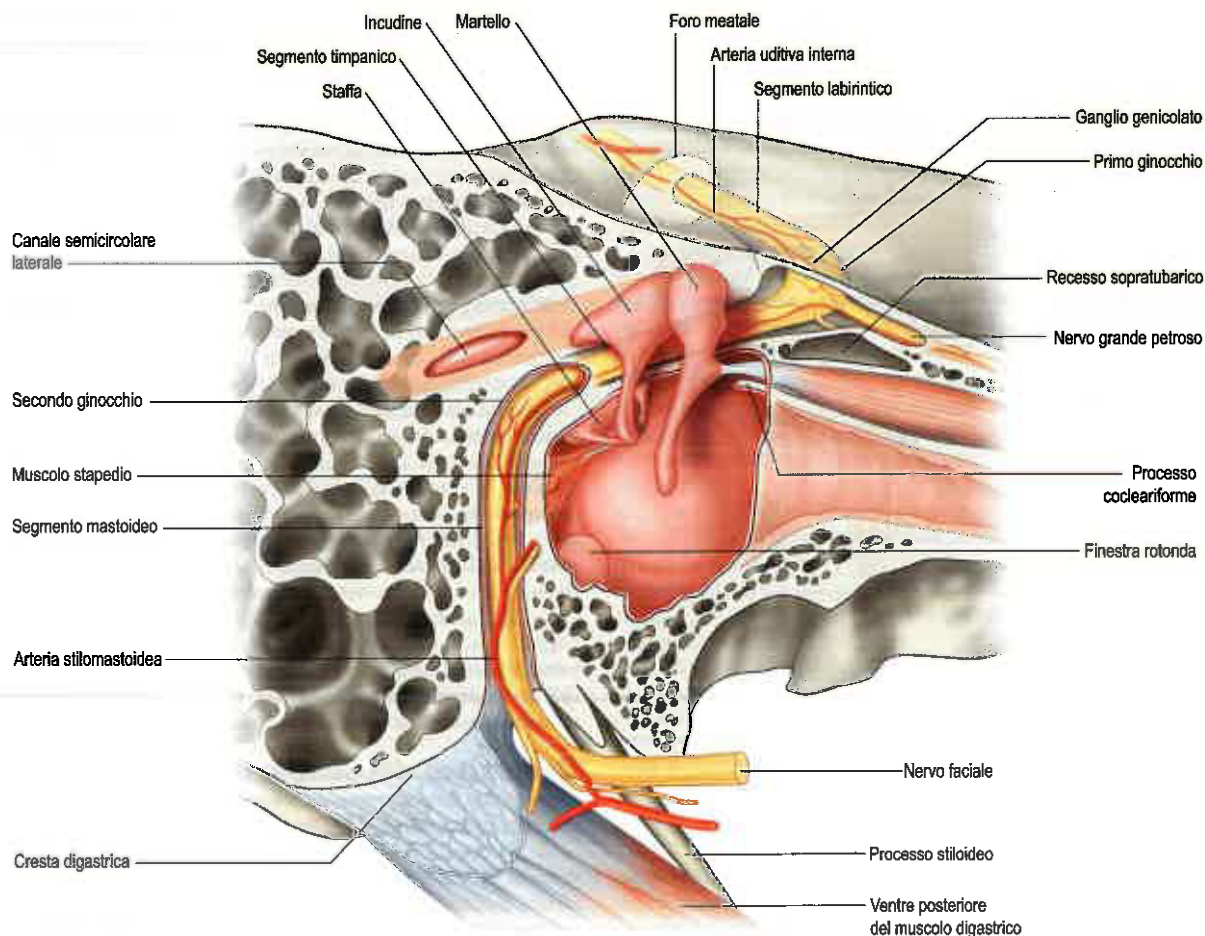


Fig. 29.14 Anatomia della porzione infratemporale del nervo faciale e delle strutture dell'orecchio medio associate. Il nervo è vulnerabile alle lesioni in numerosi punti. Regione perigenicolata: è molto probabile che si verifichino compressioni del nervo e ischemia negli stretti segmenti meatale e labirintico, che costituiscono le aree spartiacque vascolari dei rami dell'arteria carotide esterna e della circolazione posteriore; il primo ginocchio è ancorato al nervo grande petroso, il che aumenta la suscettibilità a lesioni da taglio; il ganglio genicolato è soggetto a lesioni durante la dissezione chirurgica nel recesso sopratubarico dell'epitimpano anteriore. Segmento timpanico: il nervo è molto spesso discente sopra la finestra ovale; il segmento timpanico distale e il secondo ginocchio sono entrambi soggetti a lesioni nella chirurgia del colesteatoma per via di discesa patologica o anatomia alterata e la mancata identificazione di importanti punti di repere chirurgici. Segmento mastoideo: il nervo faciale è localizzato lateralmente all'anello e appena distalmente al foro stilomastoideo nella porzione inferiore del suo decorso verticale; pertanto, è soggetto a lesioni durante interventi chirurgici che interessano il meato acustico esterno. (Da Francis HW 2010 *Anatomy of the temporal bone, external ear, and middle ear*. In: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, et al [eds], *Cummings Otolaryngology: Head & Neck Surgery*, 5th ed. Mosby. Ch 127, 1821-1830.)

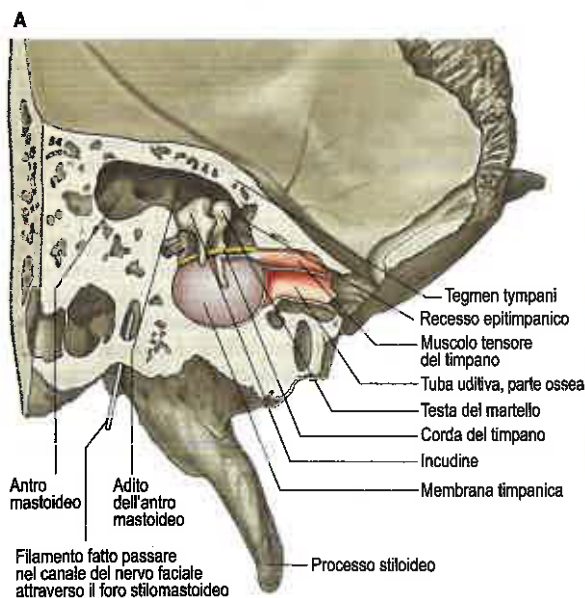


Fig. 29.15 Corda del timpano. **A.** Sezione verticale obliqua attraverso l'osso temporale di sinistra, che mostra il tetto e la parete laterale dell'orecchio medio, la corda del timpano e l'antro mastoideo. **B.** Corda del timpano che attraversa la membrana timpanica, veduta otoscopica. (B. Per gentile concessione di Simon A Hickey.)

chio medio è una mucosa respiratoria mucosecemente recante ciglia sulla sua superficie. La precisa distribuzione dell'epitelio mucociliare varia nell'orecchio medio normale, essendo più estesa nell'individuo giovane. Sono stati identificati tre distinti domini mucociliari, l'epitimpanico, il promontoriale e l'ipotimpanico, l'ultimo dei quali è il più esteso. Ciascuno di questi domini si unisce agli altri a livello dell'orifizio timpanico della tuba uditiva (Gleeson et al. 1991).

La mucosa forma numerose pieghe vascolari che si estendono dalle pareti del timpano agli ossicini: una discende dal tetto della cavità alla testa del martello e al margine superiore del corpo dell'incudine; una seconda circonda lo stapedio. Altre pieghe coinvolgono la corda del timpano e il tensore del timpano. Le pieghe separano recessi saccolari che conferiscono un aspetto simile a quello di un favo all'interno della cavità timpanica; queste pieghe mucose sono state descritte più dettagliatamente da Proctor (1964). È importante sottolineare che il recesso superiore della membrana timpanica, lo spazio di Prussak, si trova tra il collo del martello e la *pars flaccida*, circondato dalla piega laterale del martello. Questo spazio può rivestire un ruolo importante nella ritenzione di cheratina e nello sviluppo successivo del colesteatoma.

Colesteatoma

"Colesteatoma" è il nome dato alla presenza di epitelio squamoso cheratinizzato all'interno dell'orecchio medio. Vi è dibattito in merito a come un epitelio di questo tipo venga a trovarsi nell'orecchio medio. Fra le teorie proposte figurano: lo sviluppo da resti di cellule embrionarie, la metaplasia dal mucoperiostio infiammato, la migrazione ectopica di epitelio squamoso o attraverso una perforazione della mem-

brana timpanica (di solito, nella *pars flaccida* o nella *pars tensa* postero-superiore) o all'interno di un'area di atelettasia della membrana timpanica, dove quest'ultima è aderente alla parete mediale della cavità timpanica. È probabile che in determinate circostanze tutti questi processi possano essere implicati. Una caratteristica poco compresa del colesteatoma è la sua capacità di erodere l'osso attraverso l'attivazione osteoclastica che permette all'epitelio di proliferare e invadere, distruggendo l'osso temporale e arrecando infezione ai tessuti molli. Il colesteatoma può pertanto causare sordità in seguito a danno degli ossicini e dell'orecchio interno, problemi di equilibrio in seguito a danno del vestibolo e dei canali semicirculari, paralisi del faciale in seguito a ischemia e necrosi del nervo faciale, nonché sepsi intracranica. Il trattamento prevede la dissezione microchirurgica del sacco di invasione dell'epitelio con la conservazione, qualora sia possibile, delle delicate strutture appena elencate.

Bibliografia

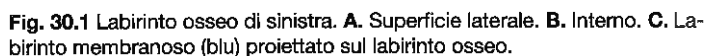
- Allam AF 1969 Pneumatization of the temporal bone. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 78:49-64.
- Anderson SD 1976 The intratympanic muscles. In: Hinchcliffe R (ed) *Scientific Foundations of Otolaryngology*. London: Heinemann; pp. 257-80.
- Proctor B, Nager GT 1982 The facial canal: normal anatomy, variations and anomalies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 91:33-61.
- A detailed anatomical description, emphasising the relations of the facial canal to adjacent structures and variations in the course of the canal.*

L'osso temporale disarticolato è descritto in dettaglio nel Capitolo 29. Il meato acustico interno (canale uditivo interno) e i labirinti osseo e membranoso sono descritti all'interno del presente capitolo.

Il labirinto osseo è composto dal vestibolo (sacculo e utricolo), dai canali semicircolari e dalla chiocciola, tutte cavità rivestite di periostio, che raccolgono il labirinto membranoso (Fig. 30.1). L'osso è più compatto e duro di quello delle altre parti della rocca petrosa ed è quindi possibile, soprattutto nei crani giovani, estrarre il labirinto osseo al di fuori della parte petrosa dell'osso temporale.

I labirinti osseo e membranoso contengono liquido (Fig. 30.2). Lo spazio tra la parete interna del labirinto osseo e la superficie esterna del labirinto membranoso è riempito dalla perilinf, un liquido chiaro con concentrazione ionica simile a quella degli altri liquidi extracellulari, cioè bassa in ioni potassio e alta in ioni sodio e calcio. Il labirinto membranoso contiene endolinf, un liquido con concentrazione ionica più simile a quella del citoplasma, ossia alta in ioni potassio e bassa in ioni sodio e calcio. Inoltre, il compartimento endolinfatico ha un potenziale elettrico di circa 80 mV più positivo di quello perilinfatico (potenziale endolinfatico). Queste differenze di composizione ionica e di potenziale, mantenute dai tessuti omeostatici nelle pareti del labirinto, sono fondamentali per ottimizzare la ricettività sensitiva delle cellule capellute meccanosensitive. Queste ultime convertono le vibrazioni create nei liquidi dell'orecchio interno, in seguito ai movimenti della testa o ai suoni, in segnali elettrici che vengono trasmessi, attraverso il nervo vestibolocodiale, rispettivamente ai nuclei vestibolari e cocleari del tronco encefalico.

Il vestibolo è la parte centrale del labirinto osseo e si localizza medialmente alla cavità timpanica, posteriormente alla chiocciola e anteriormente ai canali semicircolari (si veda Fig. 30.1). Ha una forma piuttosto ovoidale, ma è appiattito trasversalmente e (in media) misura 5 mm sia in lunghezza sia in altezza e 3 mm in larghezza. Nella sua parete laterale vi è l'orifizio della finestra ovale (finestra del vestibolo), in cui si va a inserire la base della staffa mediante un legamento anulare. Anteriormente, sulla parete mediale, vi è un piccolo recesso sferico che contiene il sacculo, il quale è perforato da numerosi e minuscoli forellini, la macula cribrosa media, che trasportano al sacculo sottili rami del nervo vestibolare. Posteriormente al recesso vi è una cresta vestibolare obliqua, la cui estremità anteriore forma la piramide vestibolare. Tale cresta si divide inferiormente per circondare una piccola depressione, il recesso cocleare, che è perforato dai fascicoli vestibolococleari al loro passaggio all'estremità vestibolare del condotto cocleare. Posterosuperiormente alla cresta vestibolare, nel tetto e nella parete mediale del vestibolo, vi è il recesso ellittico (si veda Fig. 30.1B), che accoglie l'utricolo. La piramide e la parte adiacente del recesso ellittico sono perforate da una serie di



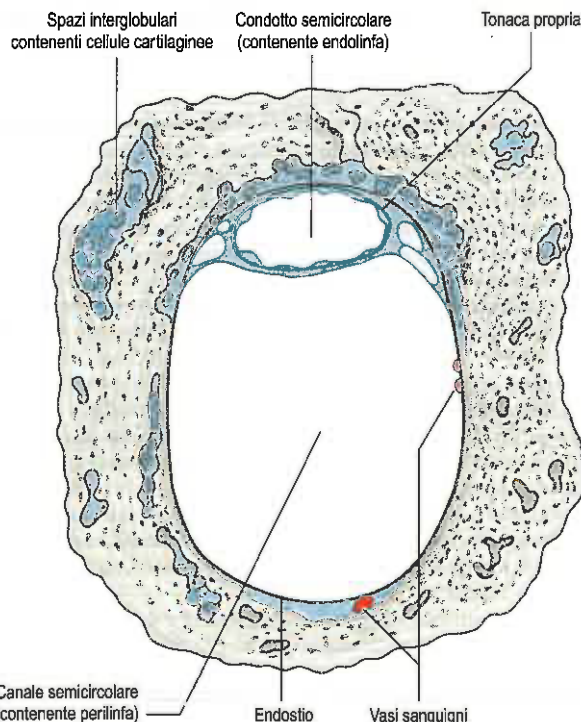


Fig. 30.2 Sezione trasversale attraverso il canale e il condotto semicircolare posteriore di sinistra.

forellini, la macula cribrosa superiore; quelli nella piramide danno passaggio ai nervi per l'utricolo e quelli nel recesso trasportano i nervi per le ampollie dei canali semicircolari anteriore e laterale (si veda Fig. 30.1B). La regione della piramide e del recesso ellittico corrisponde all'area vestibolare superiore nel meato acustico interno (Fig. 30.3). L'acquedotto vestibolare si apre inferiormente al recesso ellittico. Raggiunge la superficie posteriore della rocca petrosa, accogliendo una o più piccole vene e il condotto endolinfatico, parte del labirinto membranoso (si veda Fig. 30.1C). Nella parte posteriore del vestibolo vi sono i cinque orifizi dei canali semicircolari; nella sua parete anteriore vi è un orifizio ellittico che conduce nella scala vestibolare della chiocciola.

CANALI SEMICIRCOLARI

I tre canali semicircolari, anteriore (superiore), posteriore e laterale (orizzontale), si trovano posterosuperiormente al vestibolo (si veda Fig. 30.1). Sono compressi a guisa di arco da un lato all'altro e ciascuno di essi forma circa due terzi di un cerchio. Sono diversi in lunghezza e hanno un diametro costante, tranne nel punto in cui presentano un'espansione terminale, l'ampolla, che è quasi due volte il diametro del canale.

Il canale semicircolare anteriore è lungo 15-20 mm. È orientato verticalmente ed è disposto trasversalmente rispetto all'asse lungo della parte petrosa dell'osso temporale, al di sotto della superficie anteriore della sua eminenza arcuata. L'eminenza può non coincidere esattamente con questo canale semicircolare, ma può invece adattarsi al solco occipitotemporale sulla superficie inferiore del lobo temporale del cervello. L'ampolla all'estremità anteriore del canale si apre nella porzione superiore e laterale del vestibolo. L'altra sua estremità si unisce all'estremità superiore del canale posteriore per formare il braccio comune, che è lungo 4 mm e si apre nella porzione mediale del vestibolo.

Anche il canale semicircolare posteriore è verticale, ma piega all'indietro, quasi parallelamente alla superficie posteriore della rocca petrosa. È lungo 18-22 mm e la sua ampolla si apre in basso nel vestibolo, inferiormente al recesso cocleare, dove la macula cribrosa inferiore dà passaggio ai nervi per la stessa ampolla. La sua estremità superiore forma il braccio comune.

Il canale laterale è lungo 12-15 mm e il suo arco decorre orizzontalmente verso dietro e lateralmente. La sua ampolla anteriore si apre nell'angolo superolaterale del vestibolo, superiormente alla finestra ovale e appena al di sotto dell'ampolla del canale anteriore; la sua estremità posteriore si apre inferiormente all'orifizio del braccio comune.

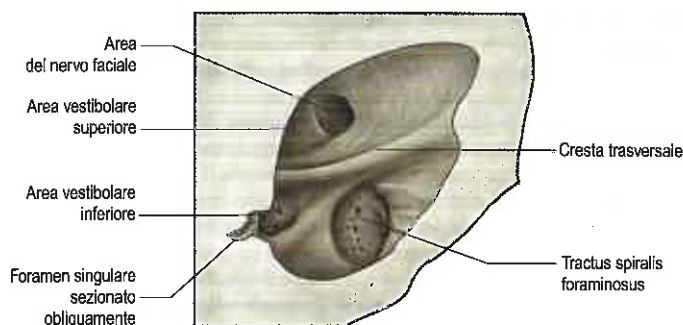


Fig. 30.3 Fondo del meato acustico interno di sinistra, esposto mediante una sezione attraverso la parte petrosa dell'osso temporale sinistro quasi parallela alla linea del suo margine superiore.

Spesso i canali semicircolari laterali delle due orecchie vengono descritti come giacenti sullo stesso piano e il canale anteriore di un lato come quasi parallelo al canale posteriore controlaterale. Le misurazioni dei rapporti angolari dei piani dei canali ossei semicircolari in 10 crani umani hanno indotto Blanks et al. (1975) a suggerire che i piani dei tre canali omolaterali non sono completamente perpendicolari l'uno rispetto all'altro. Gli angoli rilevati erano: laterale/anteriore $111,76 \pm 7,55^\circ$, anteriore/posteriore $86,16 \pm 4,72^\circ$, posteriore/laterale $95,75 \pm 4,66^\circ$. Anche i piani dei canali dei due lati orientati in maniera simile non erano esattamente paralleli: anteriore sinistro/posteriore destro $24,50 \pm 7,19^\circ$, posteriore sinistro/anteriore destro $23,73 \pm 6,71^\circ$, laterale sinistro/laterale destro $19,82 \pm 14,93^\circ$. Gli stessi osservatori (Curthoys et al. 1977) misurarono anche le dimensioni dei canali. Per i raggi degli archi dei canali ossei si riscontrarono le seguenti medie: laterale 3,25 mm, anteriore 3,74 mm, posteriore 3,79 mm. I diametri interni dei canali ossei sono di 1 mm (asse minore) e 1,4 mm (asse maggiore). I condotti membranosi al loro interno sono molto più piccoli, ma sono anche ellittici in sezione trasversale; hanno un asse maggiore e minore di 0,23 e 0,46 mm (si veda Fig. 30.2). Medie rappresentative per le dimensioni ampollari sono: lunghezza 1,94 mm, altezza 1,55 mm. Studi di filogenesi suggeriscono che, negli esseri umani e negli altri primati, le dimensioni dell'arco dei canali semicircolari possano essere funzionalmente associate al controllo sensitivo dei movimenti del corpo. L'angolazione e le dimensioni dei canali possono essere messi in relazione al comportamento nella locomozione e forse all'agilità o, più specificamente, alla gamma dei movimenti naturali della testa (si veda la rassegna di Spoor e Zonneveld 1998).

CHIOCCIOLA

La chiocciola, o coclea (dal greco *cochlos*, chiocciola), è la parte più anteriore del labirinto che si trova di fronte al vestibolo (si veda Fig. 30.1; si veda anche Fig. 30.9A). Dalla base all'apice misura 5 mm e lungo la base ne misura 9. Il suo apice, o cupola, è orientato verso l'area anterosuperiore della parete mediale della cavità timpanica (si veda Fig. 30.9A). La sua base è localizzata di fronte al fondo del meato acustico interno ed è perforata da numerose aperture per il nervo cocleare. La chiocciola possiede un nucleo osseo centrale conico, il modiololo, e un canale spirale che vi decorre intorno. Dal modiololo sporge una delicata lamina spirale ossea, che divide parzialmente il canale spirale (si veda Fig. 30.9B). Dentro questa spirale ossea giace il condotto cocleare membranoso, unito alla lamina spirale ossea del modiololo a una sua estremità e alla parete cocleare esterna mediante l'altra estremità. Pertanto, all'interno della chiocciola vi sono tre canali longitudinali. Il canale medio (il condotto cocleare, o scala media) termina a fondo cieco all'apice della chiocciola; i canali che lo fiancheggiano (la scala vestibolare e la scala timpanica) comunicano l'uno con l'altro a livello dell'apice del modiololo tramite una stretta fessura, l'elicotrema (si veda Fig. 30.1C). Due membrane elastiche costituiscono i margini superiore e inferiore della scala media. Una è la membrana di Reissner, la sottile membrana vestibolare che separa la scala media dalla scala vestibolare. L'altra è la membrana basilare, che separa la scala media dalla scala timpanica. L'organo di Corti, l'epitelio sensitivo dell'udito, si trova sulla superficie interna della membrana basilare. Alla base della scala vestibolare vi è la finestra ovale (finestra del vestibolo) che conduce nella cavità vestibolare e che è sigillata dalla base della staffa. La scala timpa-

nica è separata dalla cavità timpanica dalla membrana timpanica secondaria, a livello della finestra rotonda (finestra della chiocciola). Il nucleo centrale della chiocciola, il modiololo, presenta un'ampia base vicino all'estremità laterale del meato acustico interno, dove coincide con il tratto spirale (*tractus spiralis foraminosus*). In quest'area esistono numerosi orifizi per i fascicoli del nervo cocleare: quelli per il primo giro e mezzo decorrono attraverso i forellini del tratto spirale; quelli per il giro apicale decorrono attraverso il foro che costituisce il centro del tratto. Dal tratto spirale, i canali percorrono il modiololo e si aprono, in sequenza spirale, nella base della lamina spirale ossea. Qui, i piccoli canali si allargano e si uniscono a formare il canale di Rosenthal, un canale spirale nel modiololo che segue il decorso della lamina spirale ossea e accoglie il ganglio spirale (si veda Fig. 30.9B). Il tratto principale continua attraverso il centro del modiololo fino all'apice cocleare.

Il canale osseo della chiocciola si avvolge a spirale intorno al modiololo ed è lungo 35 mm. Nel suo primo giro, il canale sporge verso la cavità timpanica, al di sotto del promontorio. Alla base della chiocciola, il canale ha un diametro di 3 mm, che si riduce progressivamente a mano a mano che si avvolge a spirale in direzione apicale, per terminare a livello della cupola. Oltre alle finestre rotonde e ovali, che sono i due principali fori della sua base, il canale presenta un terzo orifizio più piccolo per l'acquedotto (o canalicolo) della chiocciola. Quest'ultimo è un minuscolo canale a forma di imbuto che decorre verso la superficie inferiore della parte petrosa dell'osso temporale, trasporta una piccola vena al seno petroso inferiore (si veda pag. 415) e collega lo spazio subaracnoideo della fossa cranica posteriore alla scala timpanica.

La lamina spirale ossea, o primaria, è una sporgenza che protrude dal modiololo verso il canale osseo, come la filettatura di una vite (si veda Fig. 30.9B). È adesa al margine interno della membrana basilare e termina in una piccola formazione a forma di uncino, detta *hamulus*, a livello dell'apice cocleare, delimitando in parte l'elicotrema (si veda Fig. 30.1C). Dal canale di Rosenthal, numerosi e minuscoli canali, l'*habenula perforata*, si irradiano attraverso la lamina ossea fino al suo margine, trasportando le fibre del nervo cocleare all'organo di Corti attraverso il forame nervoso. Una lamina spirale secondaria si proietta dalla parete cocleare esterna verso l'interno, in direzione della lamina spirale ossea, e si inserisce sul margine esterno della membrana basilare. È più prominente nella parte inferiore del primo giro; l'intervallo compreso tra le due lamine incrementa progressivamente verso l'apice cocleare, per cui la membrana basilare è più ampia all'apice della chiocciola che alla base.

STRUTTURA MICROSCOPICA DEL LABIRINTO OSSEO

La parete del labirinto osseo è rivestita al suo interno da cellule periliinfatiche simil-fibroblastiche e da fibre della matrice extracellulare (si veda Fig. 30.2). La morfologia delle cellule varia in parti differenti del labirinto. Laddove lo spazio perilinfatico è stretto, come nell'acquedotto della chiocciola, le cellule hanno una forma reticolare o stellata ed emettono dei prolungamenti citoplasmatici lamellari che attraversano lo spazio extracellulare. Laddove invece lo spazio è più ampio, come nella scala vestibolare e timpanica della chiocciola e in gran parte del vestibolo, le cellule periliinfatiche che rivestono il periostio e la superficie esterna del labirinto membranoso sono molto appiattite e assomigliano a un epitelio squamoso. Altrove, in alcune zone della superficie perilinfatica della membrana basilare, le cellule sono cubiche.

Recenti evidenze suggeriscono che dei micropori, o canalicoli (*canaliculi perforantes*) (0,2-23,0 μm di diametro), siano distribuiti all'interno della superficie ossea che riveste lo spazio perilinfatico in maniera più numerosa di quanto sospettato in precedenza; tali canalicoli sono numerosi nelle porzioni periferica e modiolare della lamina spirale ossea e nel pavimento della scala timpanica, ma sono più rari nella parete ossea della scala vestibolare. L'ipotesi che questi canalicoli, normalmente, possano fornire un vasto canale di comunicazione di fluidi tra la scala timpanica e il canale spirale della chiocciola potrebbe avere delle implicazioni non solo per innovative terapie cocleari basate su farmaci somministrati attraverso la scala timpanica, o per l'introduzione di cellule staminali o di appropriate linee cellulari nella chiocciola non funzionante, ma anche per la progettazione di una serie di elettrodi perimodiolari impiantabili (Shepherd e Colreavy 2004). (Per ulteriori approfondimenti sui cambiamenti indotti nell'orecchio interno da elettrodi cocleari impiantabili, sia a breve sia a lungo termine, si veda Kiefer et al. 2006.)

Composizione dei liquidi dell'orecchio interno

La perilinfia ha una composizione ionica molto simile a quella del liquido cerebrospinale, particolarmente a livello della scala timpanica. La sua composizione differisce un poco tra le due scale cocleari: le concentrazioni di potassio, glucosio, aminoacidi e proteine sono maggiori nella scala vestibolare. Ciò ha indotto a suggerire che la perilinfia della scala vestibolare derivi dal plasma attraverso l'endotelio dei vasi sanguigni cocleari e che la perilinfia della scala timpanica contenga del liquido derivato dallo spazio subaracnoideo attraverso l'acquedotto della chiocciola. La mancanza di un significativo flusso di massa suggerisce, tuttavia, che l'omeostasi della perilinfia sia regolata prevalentemente a livello locale. La perilinfia contiene circa 5 mM di K^+ , 150 mM di Na^+ , 120 mM di Cl^- e 1,5 mM di Ca^{2+} .

Il labirinto membranoso è riempito di endolinfia, un liquido prodotto dalle cellule marginali della stria vascolare e dalle cellule scure del vestibolo (si veda la rassegna di Wangemann e Schacht (1996)) (si veda Fig. 30.2B). Indipendentemente dal contributo relativo di questi tipi cellulari, probabilmente l'endolinfia circola nel labirinto e penetra nel sacco endolinfatico, dove è trasferita nel plesso vascolare adiacente attraverso l'epitelio specializzato del sacco. Anche in altre regioni del labirinto può avvenire una rimozione pinocitotica di liquido.

L'endolinfia contiene maggiori concentrazioni di K^+ (150 mM) e Cl^- (130 mM) e minori concentrazioni di Na^+ (2 mM) e Ca^{2+} (20 μM) della perilinfia. L'elevata concentrazione di potassio è importante per la funzione delle cellule capillari meccanosensitive ed è mantenuta grazie all'azione della parete laterale, che contiene due tessuti: il legamento spirale e la stria vascolare. Insieme, questi tessuti favoriscono il riciclo del potassio da perilinfia a endolinfia mediante ricaptazione attraverso canali per il potassio e comunicazioni giunzionali di tipo *gap junction*. Le *gap junction* sono formate da connessine; la loro importanza per questo processo è sottolineata dal fatto che le mutazioni riguardanti le connessine rappresentano cause significative di ipoacusia (Duman e Tekin 2013). Le regioni vestibolari potrebbero non avere un potenziale endolinfatico, poiché la struttura della loro parete laterale è più semplice rispetto a quella della chiocciola, benché la differenza relativa alla concentrazione di potassio tra endolinfia e perilinfia rimanga importante.

MEATO ACUSTICO INTERNO

A livello della sua profondità laterale, il meato acustico interno (canale uditivo/acustico interno) è separato dall'orecchio interno da una lamina verticale divisa in modo non uniforme da una cresta (falciforme) trasversale (Fig. 30.3). Cinque nervi (faciale, intermedio, cocleare, vestibolare superiore e inferiore) passano attraverso aperture nella lamina verticale, al di sopra e al di sotto della cresta trasversale. I nervi faciale e vestibolare superiore penetrano nei canali che si trovano sopra la cresta. Il nervo faciale è posizionato anteriormente al nervo vestibolare superiore, dal quale è separato, in corrispondenza dell'estremità laterale del meato, da una cresta ossea verticale (barra di Bill). Il nervo intermedio si trova tra la radice motoria faciale e il nervo vestibolare superiore, al quale può essere aderente. L'area vestibolare superiore accoglie gli orifizi per i nervi diretti all'utricolo e ai canali semicirculari anteriore e laterale. Inferiormente alla cresta, un'area cocleare anteriore accoglie una spirale di piccoli fori, il *tractus spiralis foraminosus*, che circonda il canale cocleare centrale. Posteriormente a esso, l'area vestibolare inferiore presenta gli orifizi per i nervi saccolari e, più posteroinferiormente, un singolo foro (*foramen singulare*) lascia passare il nervo per il canale semicirculari posteriore. È stato proposto che alcune anse vascolari (provenienti dall'arteria cerebellare inferoantere), presenti nel meato acustico interno, possano generare un ronzio auricolare (acufene) di tipo pulsatile.

LABIRINTO MEMBRANOSO

Il labirinto membranoso è separato dal periostio da uno spazio contenente perilinfia e una rete di piccoli vasi sanguigni (si vedano Figg. 30.1 C e 30.2). Può essere suddiviso in due regioni principali: l'apparato vestibolare e il condotto cocleare.

APPARATO VESTIBOLARE

L'apparato vestibolare è composto da tre canali semicircolari membranosi che comunicano con l'utricolo, un sacco membranoso che, attraverso il condotto utricolosacculare, conduce in una camera più piccola, il sacco. Tale condotto, a forma di Y, presenta una diramazione per il condotto endolinfatico, il quale termina nel sacco endolinfatico, una dilatazione piccola ma funzionalmente importante, localizzata al di sotto della dura madre della porzione petrosa dell'osso temporale. Dal sacco, un canale angusto, il condotto reuniente, conduce alla base del condotto cocleare. Questi diversi condotti e sacchi formano un sistema chiuso di canali intercomunicanti. L'endolinfa viene riassorbita nel liquor dal sacco endolinfatico che, quindi, costituisce il sito di drenaggio dell'endolinfa per l'intero labirinto membranoso.

Le fibre terminali del nervo vestibolare sono collegate ai cinque epiteli sensitivi specializzati (due macule e tre creste) nelle pareti del labirinto membranoso. Le macule sono placche piatte di cellule capellute sensitive circondate da cellule di supporto e sono localizzate nell'utricolo e nel sacco. Le creste sono rilievi recanti cellule capellute sensitive e cellule di supporto e sono localizzate nelle pareti delle ampolle, vicino agli orifizi utricolari dei tre canali semicircolari, uno per ciascun canale.

Utricolo

L'utricolo è il più grande dei due principali sacchi vestibolari. È un sacco rettangolare dilatato e irregolare che occupa la regione posterosuperiore del vestibolo (Fig. 30.1C), prendendo contatto con il recesso ellittico (dove forma una tasca a fondo cieco) e con l'area a esso inferiore.

La macula dell'utricolo è un epitelo neurosensitivo specializzato che delimita la parete membranosa ed è la più ampia delle aree sensitive vestibolari (Fig. 30.4). Vista in superficie, appare a forma di cuore o di triangolo e giace orizzontalmente, con il suo asse longitudinale orientato anteroposteriormente e il suo angolo appuntito che volge posteriormente (Fig. 30.5). È appiattita, tranne che nel margine anteriore, dove è delicatamente ripiegata su se stessa e misura 2,8 mm in lunghezza e 2,2 mm in larghezza. La macula raggiunge rapidamente la forma matura durante lo sviluppo, ma nell'adulto spesso persiste una protu-

beranza sul margine anterolaterale; talvolta è presente una rientranza a livello del margine anteromediale. La superficie epiteliale è ricoperta dalla membrana otolitica (membrana statoconiale), una struttura gelatinosa nella quale sono immersi numerosi piccoli cristalli, gli otoconi (otoliti, statoliti). Una sporgenza curva, la "linea innervata", decorre lungo la lunghezza della membrana otolitica. Essa corrisponde a una stretta mezzaluna del sottostante epitelo sensitivo chiamato striola, largo 0,13 mm. La densità delle cellule capellute sensitive in questa striscia di epitelo è inferiore del 20% rispetto a quella del resto della macula. La striola è convessa lateralmente e decorre dal lato mediale del margine anteriore in direzione del polo posteriore, senza però raggiungerlo. La porzione di macula mediale alla striola è chiamata parte interna ed è leggermente più grande della parte esterna, che è laterale a essa. L'importanza di quest'area sta nel fatto che le cellule sensitive sono funzionalmente e anatomicamente polarizzate in rapporto alla linea

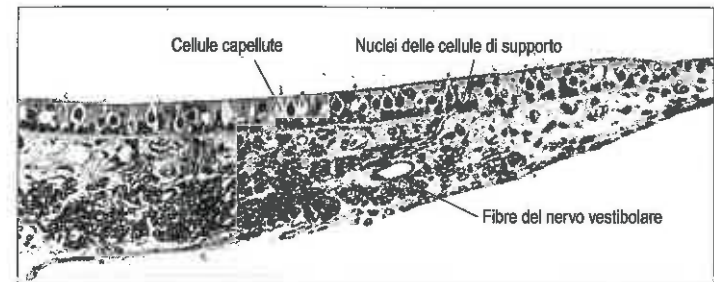


Fig. 30.4 Sezione della macula dell'utricolo di una cavia che mostra le rispettive posizioni delle cellule capellute e dei nuclei delle cellule di supporto. Sezione semifina in resina, colorante blu di toluidina. (L'orecchio interno è estremamente vulnerabile all'ipossia ed è situato in una delle ossa più compatte dell'organismo, il che significa che solo raramente vengono ottenuti per l'istologia tessuti umani ben fissati. Le cavia sono uno dei modelli animali simulanti l'udito umano più frequentemente utilizzati, in quanto l'ultrastruttura del loro orecchio interno è molto simile.) (Per gentile concessione di RM Walsh, DN Furness e CM Hackney, The Institute of Science and Technology in Medicine, School of Life Sciences, Keele University.)

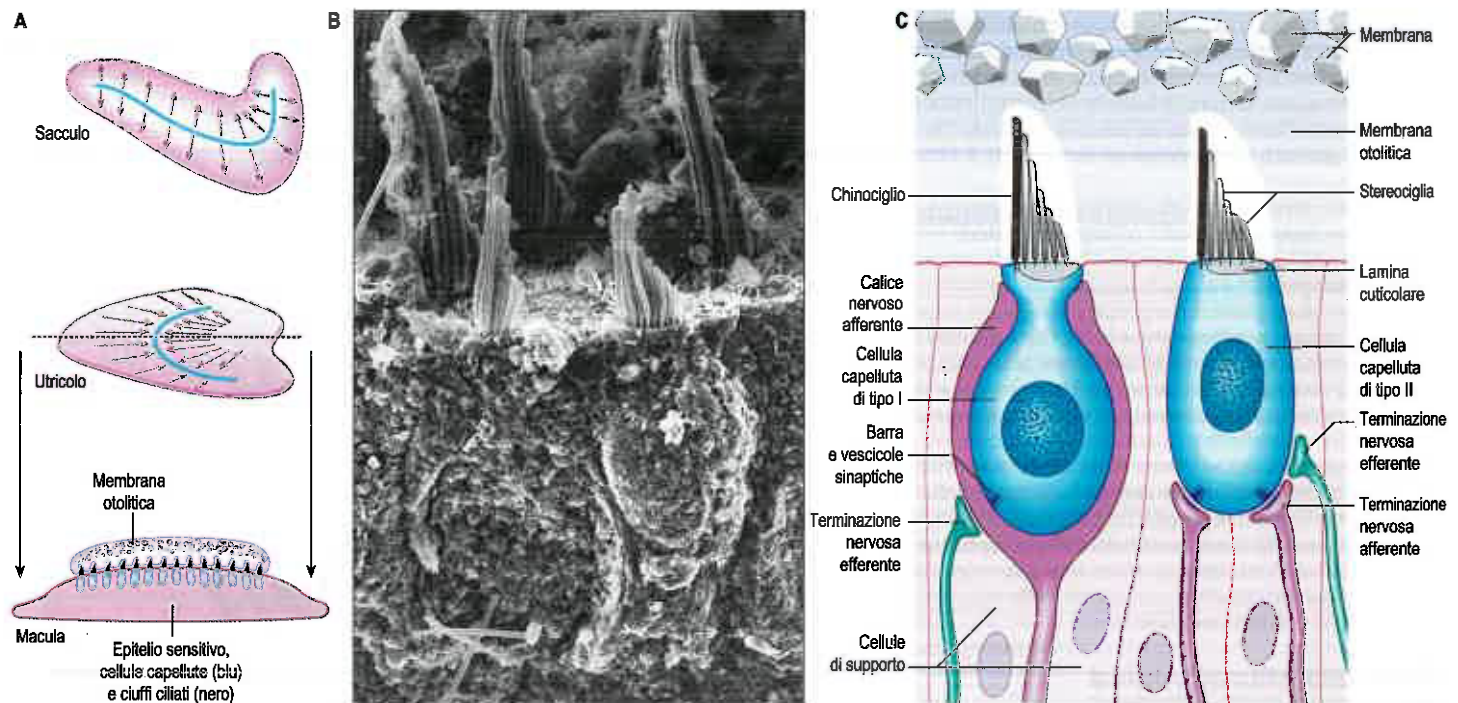


Fig. 30.5 A. Organizzazione morfologica delle macule dell'utricolo e del sacco e rapporti delle loro cellule capellute con la membrana otolitica. La macula dell'utricolo è inclinata nel piano della pagina per sottolineare che è orizzontale, mentre la macula del sacco si trova verticalmente quando la testa è in posizione eretta. Si notino la differente conformazione delle macule, la posizione della striola, come indicato in ciascun caso da una linea curva, e i diversi orientamenti dei ciuffi delle loro stereociglia. Le frecce indicano la direzione eccitatoria della deflessione. B. Micrografia elettronica a scansione di una frattura di una macula dell'utricolo (cavia) che mostra una cellula capelluta di tipo I (a sinistra) e una cellula capelluta di tipo II (a destra). C. Differenti pattern di innervazione dei due tipi di cellule capellute. (B. Per gentile concessione di DN Furness, The Institute of Science and Technology in Medicine, School of Life Sciences, Keele University.)

mediana della striola (si veda Fig. 30.5). La macula di ciascun utrículo si trova su un piano approssimativamente orizzontale quando la testa è nella sua posizione normale. L'accelerazione lineare della testa in qualsiasi piano orizzontale farà rimanere indietro la membrana otolitica rispetto al movimento del labirinto membranoso, a causa dall'inerzia della sua massa. Pertanto, la membrana stimolerà un gruppo di cellule capellute in modo massimale, attraverso la deflessione dei loro ciuffi verso la striola, mentre ne inibirà altri, attraverso la deflessione dei loro ciuffi lontano dalla striola. Ogni movimento orizzontale della testa produrrà quindi uno specifico pattern di scarica nelle fibre nervose afferenti utricolari.

Sacculo

Il sacculo è un sacco sferico e leggermente allungato che giace nel recesso sferico, vicino all'orifizio della scala vestibolare della chiocciola (si veda Fig. 30.1C). La macula del sacculo è una struttura quasi ellittica, lunga 2,6 mm e larga 1,2 mm nel suo punto più ampio. Il suo asse longitudinale è orientato anteroposteriormente ma, al contrario della macula dell'utrículo, la macula del sacculo si trova in un piano verticale sulla parete del sacculo. La sua forma ellittica è deformata in modo molto lieve da una piccola protuberanza anterosuperiore. Analogamente alla macula dell'utrículo, è ricoperta da una membrana otolitica (statoconiale) e possiede una striola simile a quella dell'utrículo, larga 0,13 mm, che si estende lungo il suo asse longitudinale a costituire una striscia a forma di S, grazie alla quale le cellule sensitive sono polarizzate funzionalmente e anatomicamente (si veda Fig. 30.5). La porzione di macula superiore alla striola è denominata parte interna, mentre quella inferiore parte esterna. La funzione del sacculo è simile a quella dell'utrículo. Tuttavia, a causa del suo orientamento verticale, il sacculo è particolarmente sensibile all'accelerazione lineare della testa sul piano verticale ed è, quindi, un importante sensore gravitazionale quando la testa è in posizione eretta. È particolarmente sensibile anche al movimento lungo l'asse anteroposteriore.

Canali semicircolari

I condotti semicircolari laterale, anteriore e posteriore seguono il decorso dei rispettivi canali ossei. Per quasi tutta la loro lunghezza sono saldamente adesi, lungo gran parte della loro circonferenza, alle pareti ossee. Sono circa un quarto del diametro dei rispettivi canali ossei (si veda Fig. 30.2). Prima di entrare nell'utrículo, l'estremità mediale dei canali anteriore e posteriore si unisce per formare un singolo dotto, il braccio comune. L'estremità laterale di ciascun canale si dilata per formare un'ampolla, collocata all'interno dell'ampolla del canale osseo. Il breve segmento di condotto tra le ampolle e l'utrículo è il braccio ampollare.

La parete membranosa di ogni ampolla presenta un rilievo trasversale (*septum transversum*) sulla cui regione centrale vi è una cresta sensitiva a forma di sella, la cresta ampollare, contenente cellule capellute e cellule di supporto. La cresta è ampiamente concava sul suo margine libero, lungo gran parte della propria lunghezza, e presenta un canale concavo (*planum semilunatum*) a livello di entrambe le estremità tra la base della cresta e la parete del condotto. Sezionate attraverso la protuberanza, le creste dei canali semicircolari anteriore e laterale presentano angoli uniformemente arrotondati; la cresta posteriore è più spigolosa. Una lamina verticale di sostanza gelatinosa extracellulare, la cupola, è fissata lungo il margine libero della cresta (Fig. 30.6). Si proietta nel lume dell'ampolla, in modo che sia facilmente deflessa all'interno del dotto dai movimenti dell'endolinfa derivanti dalle rotazioni della testa, affinché gli stimoli siano inviati alle cellule capellute sensitive. I tre canali semicircolari rilevano pertanto le accelerazioni angolari durante i movimenti di inclinazione e rotazione della testa nei tre piani differenti dello spazio tridimensionale.

Struttura microscopica del sistema vestibolare

Le macule e le creste rilevano l'orientamento della testa nello spazio e i suoi cambiamenti di posizione per mezzo delle cellule capellute meccanosensitive. Queste cellule sono in connessione sinaptica con la porzione basolaterale delle terminazioni efferenti e afferenti del nervo vestibolare. L'intero epitelio giace su un letto di spesso tessuto connettivo

fibroso contenente fibre mielinizzate del nervo vestibolare e vasi sanguigni. Gli assoni perdono la propria guaina mielinica quando perforano la lamina basale dell'epitelio sensitivo. Nel sistema vestibolare esistono due tipi di cellule capellute sensitive: tipo I e II (si vedano Figg. 30.5 e 30.8).

Le cellule sensitive vestibolari di tipo I sono lunghe 25 μm , con una superficie libera di 6-7 μm di diametro. Il lato basale della cellula non raggiunge la lamina basale dell'epitelio. Ogni cellula ha una tipica forma a bottiglia, con un colletto stretto e una porzione basale piuttosto ampia e arrotondata contenente il nucleo (si veda Fig. 30.5). La superficie apicale è caratterizzata da 30-50 stereociglia (microvilli modificati, ampi e regolarmente disposti di circa 0,25 μm) e un singolo chinociglio (con il tipico arrangiamento "9 + 2" dei microtubuli, caratteristico delle ciglia vere). Il chinociglio è notevolmente più lungo delle stereociglia, potendo raggiungere i 40 μm , mentre le stereociglia sono di lunghezza progressiva. Sono caratteristicamente disposte in file regolari posteriori al chinociglio, in ordine decrescente di altezza con la più lunga accanto al chinociglio (Fig. 30.7). Il chinociglio emerge da un tipico corpo basale, con un centriolo immediatamente al di sotto.

Vicino alla superficie interna dei due terzi basali, ogni cellula presenta numerosi nastri sinaptici con vescicole sinaptiche associate. La superficie postsinaptica di una terminazione nervosa afferente circonda la maggior parte del corpo della cellula sensitiva formando un calice. Le fibre efferenti del nervo contraggono sinapsi con la superficie esterna del calice piuttosto che direttamente con le cellule sensitive.

Il chinociglio conferisce polarità strutturale al fascio di stereociglia, il che si correla a una polarità funzionale. Le stereociglia e il chinociglio sono tutti interconnessi da sottili filamenti extracellulari di vario tipo, chiamati legami incrociati. Uno in particolare, il legame apicale, collega le stereociglia più corte di ciascuna fila con le stereociglia della fila più alta adiacente (si veda Fig. 30.7). Il legame apicale è comune a tutti i tipi di cellule capellute e si ritiene svolga un ruolo centrale nella trasduzione; mutazioni nelle proteine che formano il legame apicale possono avere un ruolo causale nella sindrome di Usher, caratterizzata da anomalie uditive e visive. La deflessione del ciuffo di stereociglia verso il chinociglio comporta la depolarizzazione della cellula capelluta, incrementan-

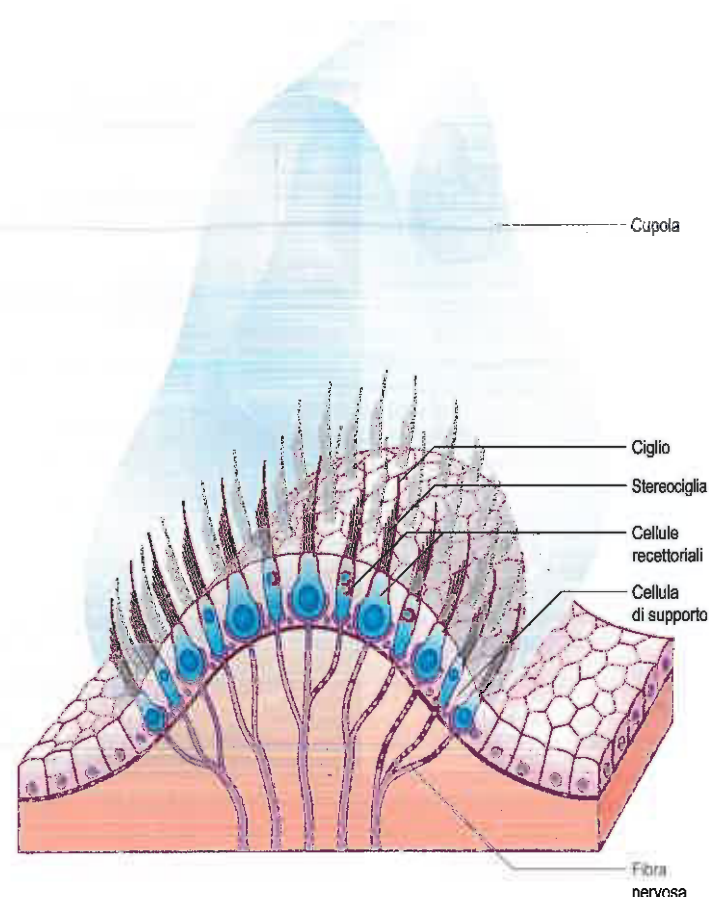


Fig. 30.6 Sezione di una cresta ampollare.

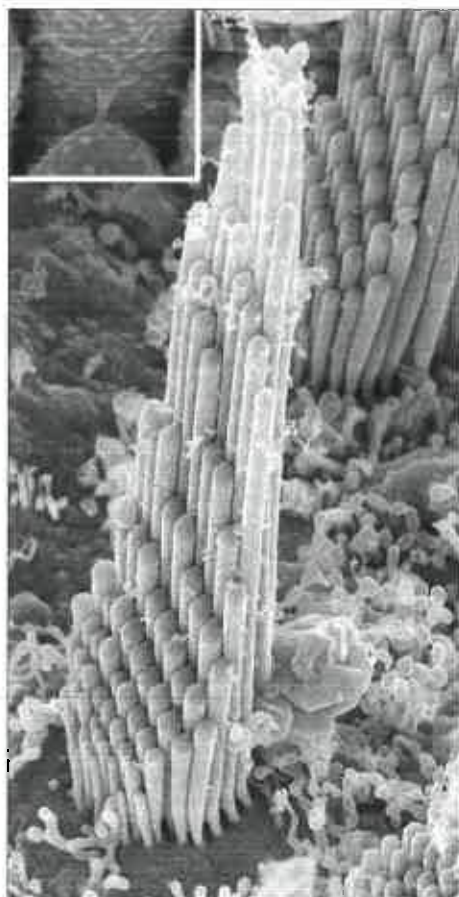


Fig. 30.7 Micrografia elettronica a scansione di un ciuffo di stereociglia dall'utricolo (cavia). Le stereociglia sono disposte in file ad altezza crescente verso l'elemento più alto, il chinociglio. La deflessione nella direzione del chinociglio comporta la depolarizzazione della cellula capelluta. Il riquadro mostra un legame apicale che collega un apice corto dello stereociglio al suo lato alto, situato posteriormente. (Per gentile concessione di DN Furness, The Institute of Science and Technology in Medicine, School of Life Sciences, Keele University.)

do il tasso di neurotrasmettitore rilasciato dalla sua base. Una deflessione lontano dal chinociglio iperpolarizza la cellula capelluta e riduce il rilascio del neurotrasmettitore. Il modo in cui le deflessioni producono queste risposte sarà descritto più dettagliatamente in seguito.

Nelle cellule sensitive di tipo II si riscontra molta più variabilità per quanto riguarda le dimensioni (si veda Fig. 30.5B,C; Fig. 30.8): alcune arrivano fino a 45 μm , abbracciando quasi interamente lo spessore dell'epitelio sensitivo, mentre altre sono più corte delle cellule di tipo I. Perlopiù sono di forma cilindrica, ma per altri aspetti assomigliano alle cellule di tipo I, come nel contenuto e nella presenza di stereociglia e di un chinociglio apicale. Le loro stereociglia e stereociglia tendono, tuttavia, a essere più brevi e meno variabili in lunghezza. La differenza più rilevante tra le cellule di tipo I e II riguarda le loro terminazioni nervose efferenti: le cellule di tipo II ricevono numerosi bottoni nervosi efferenti, contenenti una miscela di piccole vescicole a nucleo chiaro e denso intorno alle loro basi, e le terminazioni afferenti assomigliano più a piccole espansioni che a calici.

La polarizzazione consente alle cellule capellute di avere un orientamento specifico che ottimizza la loro funzione all'interno di ogni organo sensitivo. Nelle macule sono disposte simmetricamente su ciascun lato della striola. Nell'utricolo le stereociglia sono posizionate sul lato della cellula sensitiva più vicino alla striola, in modo che la direzione eccitatoria sia verso la linea mediana. Nel sacculo la polarità strutturale e funzionale è all'opposto, ossia lontana da essa. Nelle creste ampollari, le cellule sono orientate con le loro fila di stereociglia ad angolo retto rispetto all'asse longitudinale del condotto semicircolare. Nella cresta laterale, le stereociglia si localizzano sul lato che guarda l'utricolo, mentre nelle creste anteriore e posteriore sono lontani da esso. Queste diverse disposizioni sono importanti dal punto di vista funzionale, in

quanto ogni data accelerazione della testa depolarizza in maniera massimale un gruppo di cellule capellute e inibisce totalmente un gruppo complementare, in modo da fornire un'unica rappresentazione dell'ampiezza e dell'orientamento di ogni movimento (per ulteriori approfondimenti, si veda Furness 2002).

Le cellule sensitive di tipo I e II sono contenute in una matrice di cellule di supporto che si estende dalla base dell'epitelio fino alla sua superficie, per formare delle rosette che le circondano, come si osserva nella veduta di superficie. Nonostante la loro forma sia irregolare, esse possono essere facilmente riconosciute grazie alla posizione dei loro nuclei, che tendono a trovarsi al di sotto del livello dei nuclei delle cellule sensitive e appena al di sopra della lamina basale (si veda Fig. 30.4). Gli apici delle cellule di supporto si uniscono alle cellule di supporto vicine e alle cellule capellute mediante *tight junction* (giunzioni serrate), in modo da formare la lamina reticolare, uno strato composito che forma una piastra relativamente impermeabile ai cationi, a parte i canali meccanosensibili di trasduzione delle cellule capellute.

La membrana otolitica è uno strato di sostanza extracellulare diviso in due strati. Lo strato esterno è composto di otoliti od otoconi, che sono dei cristalli di carbonato di calcio a forma di piccole botti, con estremità spigolose, lunghi fino a 30 μm e distribuiti in modo eterogeneo. Si trovano al di sopra di uno strato gelatinoso più basale, all'interno del quale vi sono le stereociglia e le stereociglia delle cellule sensitive (si veda Fig. 30.5). La sostanza gelatinosa consiste perlopiù di glucosaminoglicani associati a proteine fibrose.

Manovra di Epley

La vertigine parossistica posizionale benigna è una condizione caratterizzata da una sensazione di rotazione associata a nistagmo, generata dall'orecchio anormale in seguito all'adozione di particolari posizioni. Si ritiene che i cristalli di carbonato di calcio degli otoliti, si liberino dalla membrana otolitica e, in certe posizioni, cadano nell'ampolla del canale semicircolare posteriore, diventando probabilmente aderenti alla cupola e rendendola sensibile alla gravità. In alcune posizioni, l'allineamento dell'asse del canale semicircolare posteriore con la gravità comporta lo spostamento della cupola e l'attivazione del riflesso vestibolo-oculare, portando a movimenti oculari nistagmici compensatori in risposta a quelli che sono interpretati come movimenti della testa.

La procedura di riposizionamento dei canali secondo Epley dipende dall'adozione di una serie di posture corporee messe a punto per permettere ai cristalli posizionali in maniera aberrante (canali) di fuoriuscire dal canale semicircolare posteriore per andare ad ancorarsi nella parete del vestibolo. Sono stati registrati tassi di successo superiori all'80% e tali procedure hanno ampiamente soppiantato i trattamenti chirurgici volti a denervare l'ampolla del canale semicircolare posteriore (neurectomia singolare) o rimuovere completamente il canale.

Condotto e sacco endolinfatico

Il condotto endolinfatico decorre nell'acquedotto vestibolare osseo e distalmente si dilata a formare il sacco endolinfatico. Quest'ultimo è una struttura di dimensioni variabili che può estendersi attraverso una fessura sulla superficie posteriore della rocca petrosa per terminare tra i due strati della dura madre, sulla superficie posteriore della parte petrosa dell'osso temporale, nei pressi del seno sigmoideo (Fig. 30.1 C). Le cellule di superficie di tutto il condotto endolinfatico assomigliano a quelle che rivestono le porzioni non specializzate del labirinto membranoso, essendo costituite da un epitelio squamoso o cubico basso. Il rivestimento epiteliale e il tessuto connettivo subepiteliale diventano più complessi nel punto in cui il condotto si dilata a formare il sacco endolinfatico. Si possono distinguere un segmento intermedio, o rugoso, e un sacco distale. Nel segmento intermedio, l'epitelio consta di cellule cilindriche chiare e scure. Le cellule chiare hanno forma regolare e presentano numerosi e lunghi microvilli di superficie separati da invaginazioni endocitotiche, nonché grandi vescicole chiare nella loro regione apicale. Al contrario, le cellule scure sono a forma di cuneo, hanno una base ristretta, pochi microvilli apicali e un citoplasma fibrillare denso.

Il sacco endolinfatico svolge ruoli importanti nel mantenimento della funzione vestibolare. L'endolinfa prodotta in altre zone del labirinto viene assorbita in questa regione, probabilmente soprattutto per opera delle cellule chiare. Un danneggiamento del sacco, o un'ostruzione della sua connessione con il resto del labirinto, provoca l'accumulo di endolinfa; ciò produce idrope, che compromette sia la funzione ve-

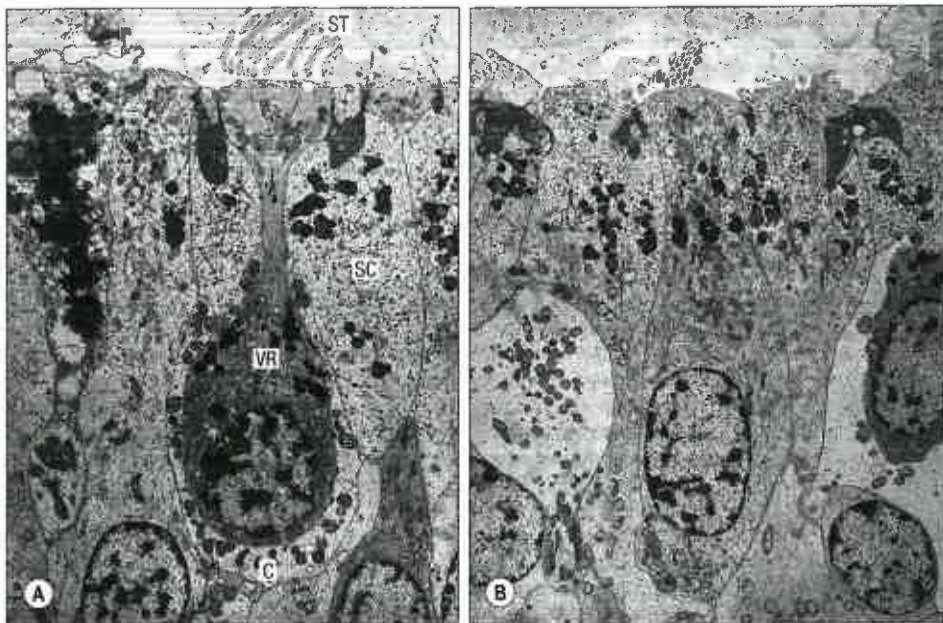


Fig. 30.8 Cellule capillute vestibolari umane (micrografie elettroniche a trasmissione). **A.** Cellula di tipo I (VR) recante un gruppo di stereociglia apicali (ST), vista in sezione verticale attraverso la macula. Si noti che la cellula capelluta è a forma di bottiglia e che gran parte di essa è circondata dalla terminazione a calice (C) di una fibra nervosa afferente. Altre abbreviazioni: SC, cellule di supporto. **B.** Cellula capelluta vestibolare umana di tipo II. Una terminazione nervosa afferente a forma di bottone è in contatto con il lato basale. (Per gentile concessione di H Felix, M Gleeson and L-G Johnsson, ENT Department, University of Zurich and GKT School of Medicine, London.)

stibolare sia quella cocleare. L'epitelio è anche permeabile ai leucociti, compresi i macrofagi, che possono rimuovere i detriti cellulari dall'endolinfa, e a varie cellule del sistema immunitario, che forniscono anticorpi a questo liquido.

CONDOTTO COCLEARE

Il condotto cocleare è un tubo spirale che decorre all'interno della chiocciola ossea (si veda Fig. 30.1C; Fig. 30.9). La lamina spirale ossea si protrude tra il modiollo e la parete esterna della chiocciola per la maggior parte della distanza del condotto e aderisce al bordo interno della membrana basilare. Al di sopra di essa vi è un rilievo ispessito dell'endostio, chiamato lembo spirale. L'endostio della parete esterna si ispessisce per formare un legamento cocleare spirale che si proietta internamente a costituire una cresta basale triangolare, fissata al margine esterno della membrana basilare. Immediatamente al di sopra si trova una concavità, il solco spirale esterno (*sulcus spiralis externus*), superiormente al quale il denso periostio altamente vascolarizzato sporge a formare la prominente spirale. Al di sopra della prominente spirale si trova uno strato epiteliale spesso e specializzato, la stria vascolare. Una seconda membrana più sottile, la membrana vestibolare, o di Reissner, si estende dal lembo spirale fino alla parete esterna della chiocciola, dove va a inserirsi superiormente alla stria vascolare. La membrana di Reissner consta di due strati di cellule epiteliali squamose separate da una lamina basale. Il lato che guarda la scala vestibolare presenta cellule perilinfatiche appiattite, con la presenza di *tight junction* tra di esse per creare un ostacolo alla diffusione. Il lato endolinfatico è rivestito da cellule epiteliali squamose con numerosi microvilli, le quali sono anch'esse unite da *tight junction* e sono coinvolte nel trasporto di ioni. Il canale racchiuso tra la scala timpanica e la scala vestibolare è il condotto cocleare (si veda Fig. 30.9B). È triangolare in sezione trasversale per tutta la lunghezza della chiocciola. L'estremità superiore, la lagena, che termina a fondo cieco, è unita alla cupola. L'estremità inferiore del condotto piega medialmente, restringendosi nel condotto reuniente e collegandosi con il sacculo (si veda Fig. 30.1C).

L'organo di Corti, l'epitelio sensitivo della chiocciola, è localizzato al di sopra della membrana basilare. Gli apici delle cellule capillute sensitive e delle cellule di supporto, in esso contenute, sono unite da *tight junction* a costituire la lamina reticolare. Le barriere alla diffusione ionica che delimitano il condotto cocleare assicurano che gli apici delle cellule capillute sensitive siano bagnate dall'endolinfa e che le loro regioni laterali e basali siano bagnate dalla perilinfa.

La stria vascolare giace sulla parete esterna del condotto cocleare, superiormente alla prominente spirale (si veda Fig. 30.9 B,C). Presenta uno speciale epitelio stratificato contenente un plesso capillare intraepiteliale denso e tre tipi di cellule: marginali superficiali, scure o cro-

mofite; intermedie chiare, o cellule cromofobe; e cellule basali. La superficie endolinfatica è formata soltanto dagli apici delle cellule marginali. Le cellule intermedie e basali si trovano più in profondità nella stria e inviano dei processi citoplasmatici verso la superficie, tra gli elementi più profondi delle cellule marginali. I lunghi processi citoplasmatici discendenti delle cellule marginali scure e i processi ascendenti delle cellule intermedie e basali avvolgono i capillari intraepiteliali. La stria vascolare è coinvolta nel trasporto ionico e contribuisce alla formazione dell'insolita composizione ionica dell'endolinfa. Da essa si origina l'elevato potenziale elettrico positivo endococleare, il cui mantenimento dipende direttamente dall'adeguata ossigenazione delle cellule epiteliali, garantita dal plesso capillare intraepiteliale.

Il legamento spirale è situato lateralmente alla stria vascolare. È composto da spesse fibre collagene, intervallate da cellule fibrocitiche di diverso tipo, e dalle cellule della radice che inviano grandi prolungamenti nel legamento dalla regione della cresta basilare. I fibrociti e le cellule della radice esprimono connessine e hanno sistemi di *gap junction* (Jagger et al. 2010) che consentono il trasporto transcellulare di ioni, benché i due tipi di cellule non siano direttamente accoppiati. Si ritiene che il riciclo di potassio dalla perilinfa all'endolinfa sia mediato in parte attraverso queste reti di *gap junction* provenienti dalle cellule di Deiters al di sotto delle cellule capillute sensitive. Si pensa che l'ipoacusia a esordio tardivo (DFN3) sia il risultato della degenerazione dei fibrociti (Minowa et al. 1999).

La lamina spirale ossea consiste di due piastre ossee, tra le quali si trovano i canali per le fibre del nervo cocleare. Sulla lamina superiore, il periostio si ispessisce a formare il lembo spirale (*limbus laminae spiralis*) (si veda Fig. 30.9B). Termina esternamente nel solco spirale interno, il quale in sezione è a forma di C. La sua parte superiore, il margine limbico sovrastante, forma il labbro vestibolare e la parte affusolata inferiore costituisce il labbro timpanico, che presenta piccoli fori (*habenula perforata*) per i rami del nervo cocleare. La superficie superiore del labbro vestibolare è attraversata ad angolo retto da scanalature, separate da numerosi rilievi, i denti acustici (*dentes acustici*). Il lembo è rivestito da uno strato che superficialmente appare come un epitelio squamoso; tuttavia, solo le cellule sui "denti" sono piatte, mentre quelle nelle scanalature sono cellule interdentali a forma di fiasco. L'epitelio si continua con quello del solco spirale interno e sulla superficie inferiore della membrana di Reissner. Durante lo sviluppo, le cellule interdentali secernono parte della sostanza che forma la *membrana tectoria*. Il lembo contiene cellule fibrocitiche intervallate da matrice extracellulare.

Membrana basilare

La membrana basilare si estende dal labbro timpanico della lamina spirale ossea alla cresta basilare del legamento spirale (si veda Fig. 30.9B,C). È composta da due zone. La sottile zona arcuata si estende

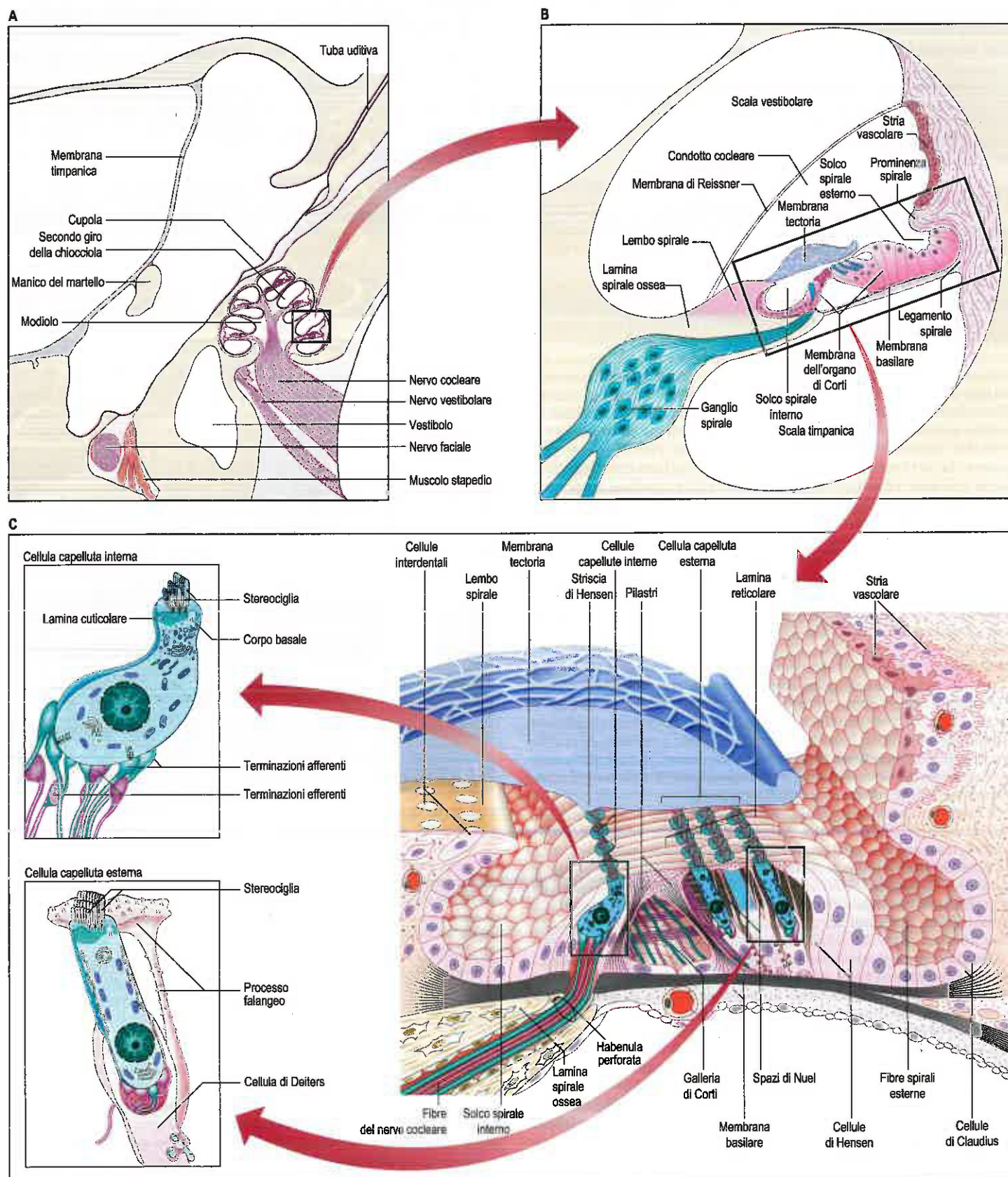


Fig. 30.9 Chiocciola. **A.** Sezione orizzontale attraverso l'osso temporale sinistro che mostra la posizione della chiocciola rispetto alla cavità timpanica. **B.** Sezione attraverso il secondo giro della chiocciola osservata in **(A)**. Il modiolio si trova a sinistra. **C.** Struttura dell'organo cocleare di Corti e stria vascolare, che mostra la disposizione dei vari tipi di cellule e la loro innervazione complessiva. Sono inoltre illustrate l'organizzazione delle cellule capellute interne ed esterne e le loro connessioni sinaptiche. Le figure **(A)** e **(B)** sono state ricavate da sezioni istologiche.

dal lembo spirale alle basi delle cellule dei pilastrici esterni e sostiene l'organo di Corti. È formata da fasci compatti di piccoli filamenti di collagene (8-10 nm di diametro), principalmente a orientamento ra-

diale. La zona pettinata, più esterna e più spessa, inizia inferiormente alle basi dei pilastrici esterni per unirsi alla cresta basilare. La membrana basilare è trilaminare nella zona pettinata, ma gli strati superiore e in-

feriore si fondono nel punto di attacco alla cresta basilare. La lunghezza della membrana basilare è di 35 mm; la sua larghezza aumenta da 0,21 mm alla base fino a 0,36 mm al suo apice, accompagnata da un analogo restringimento della lamina spirale ossea e da una riduzione dello spessore della cresta basilare. La superficie timpanica, o inferiore, della membrana basilare è ricoperta da uno strato di tessuto connettivo vascolare e da cellule perilinfatiche allungate. Un vaso più grande, il vaso spirale, è situato immediatamente al di sotto della galleria di Corti.

Organo di Corti

L'organo di Corti consta di una serie di strutture epiteliali che si trovano sulla zona arcuata della membrana basilare (si veda Fig. 30.9B,C). La più centrale di queste strutture è data da due file di cellule: i pilastri interni ed esterni. Le basi dei pilastri sono dilatate e giacciono appaiate sulla membrana basilare, ma i loro corpi cellulari a bastoncino sono ampiamente separati. Le due file sono inclinate l'una verso l'altra e vengono di nuovo a contatto a livello delle teste dei pilastri, cingendo tra di esse la galleria di Corti, che è triangolare in sezione trasversale, e la membrana basilare (si veda Fig. 30.9C). Internamente ai pilastri interni si trova una singola fila di cellule capellute interne. Esternamente ai pilastri esterni vi sono tre o quattro file di cellule capellute esterne. Le basi delle cellule capellute esterne sono avvolte da cellule di supporto chiamate cellule della falange esterna (di Deiters), tranne che nei brevi intervalli dove gli assoni cocleari contraggono sinapsi con esse. Le estremità apicali delle cellule capellute e i processi apicali delle cellule di supporto formano un mosaico regolare chiamato lamina reticolare e rivestito dalla *membrana tectoria*, una struttura gelatinosa che sporge dal lembo spirale. La lamina reticolare è impermeabile agli ioni e, quindi, mantiene il gradiente elettrochimico tra i liquidi che circondano gli apici e le membrane basolaterali delle cellule capellute sensitive. Uno spazio stretto separa la *membrana tectoria* dalla lamina reticolare, tranne nel punto in cui le stereociglia apicali delle cellule capellute esterne sporgono per prendere contatto con essa.

Oltre alla galleria di Corti, altri spazi intercomunicanti, gli spazi di Nuel, circondano le cellule capellute esterne. L'intero complesso intercomunicante degli spazi di Nuel e della galleria di Corti è riempito da perilinfia, che diffonde attraverso la matrice della membrana basilare. Il liquido in questi spazi, talvolta, è anche chiamato cortilinfia; è possibile che al suo interno si verifichino delle alterazioni secondarie della composizione perilinfatica, dato che è esposto all'attività delle terminazioni sinaptiche e delle cellule eccitabili specializzate.

Ciascun pilastro presenta una base, o gambo, un fusto allungato e un'estremità superiore, o testa (si veda Fig. 30.9C). Le basi e le teste sono in connessione, ma i fusti vengono separati dalla galleria di Corti. La microscopia elettronica mostra numerosi microtubuli, di 30 nm di diametro, disposti nel fusto in fasci paralleli concatenati di 2.000 o più elementi, che nascono nel gambo e divergono superiormente al fusto per terminare nella regione della testa. Il nucleo si trova nell'espansione a forma di piede che poggia sulla lamina basale.

Esistono quasi 6.000 cellule dei pilastri interni. Le loro basi poggiano sulla membrana basilare vicino al labbro timpanico del solco spirale interno, mentre i loro corpi formano un angolo di circa 60° con la membrana basilare. Le loro teste assomigliano all'estremità prossimale dell'ulna, con profonde concavità per le teste dei pilastri esterni che ricoprono per formare la parte superiore della galleria di Corti. Esistono quasi 4.000 cellule dei pilastri esterni che sono più lunghe e oblique rispetto ai pilastri interni e formano un angolo di circa 40° con la membrana basilare. Le loro teste si incastrano nelle concavità delle teste dei pilastri interni e sporgono esternamente tra la prima fila di pilastri esterni a formare sottili processi che prendono contatto con i processi delle cellule di Deiters. Le distanze tra le basi dei pilastri interni ed esterni aumentano dalla base della chiocciola fino al suo apice, mentre gli angoli che esse formano con la membrana basilare diminuiscono.

Le cellule capellute cocleari sono i trasduttori sensitivi della chiocciola; collettivamente, rilevano l'ampiezza e la frequenza delle onde sonore che arrivano alla chiocciola. Tutte le cellule capellute cocleari presentano un analogo modello organizzativo. Si tratta di cellule allungate con un gruppo di microvilli apicali modificati, o stereociglia (che contengono serie parallele di filamenti di actina), simili a quelle

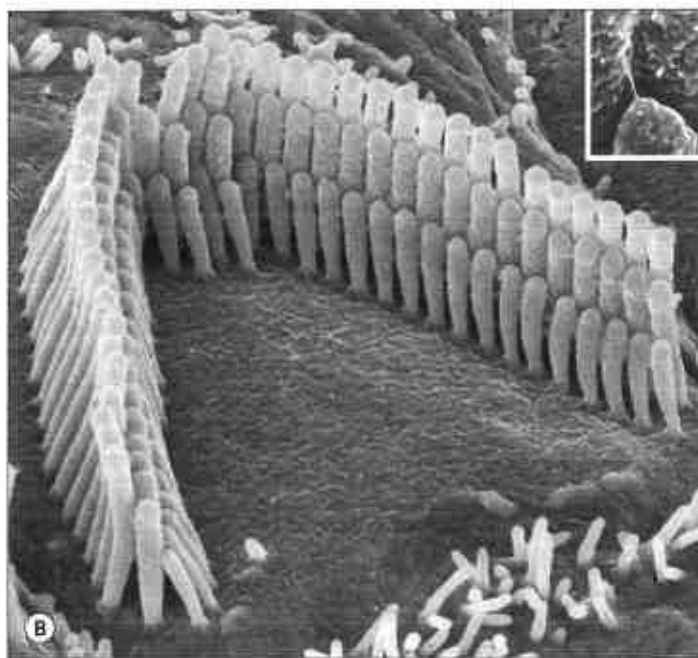
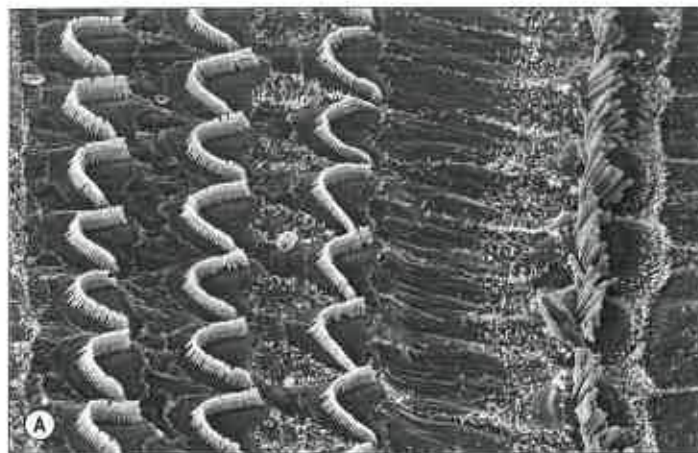


Fig. 30.10 Micrografia elettronica a scansione della superficie dell'organo di Corti (cavia). **A.** Lamina reticolare. È possibile notare tre file di ciuffi stereociliari a forma di V che protrudono dagli apici delle cellule capellute esterne. Sono separati dalla fila singola delle cellule capellute interne (che hanno ciuffi stereociliari relativamente lineari) mediante gli apici dei pilastri interni. **B.** Ciuffo stereociliare di una cellula capelluta esterna che mostra tre file di stereociglia che aumentano in altezza; la deflessione delle stereociglia nella direzione della fila più alta comporta la depolarizzazione della cellula capelluta. Sulla superficie delle cellule di Deiters si osservano dei microvilli (in basso a destra). Il riquadro mostra un legame apicale che collega un apice corto dello stereociglio al suo lato alto, situato posteriormente. (Per gentile concessione di DN Furness, The Institute of Science and Technology in Medicine, School of Life Sciences, Keele University.)

delle cellule capellute vestibolari, e un gruppo di contatti sinaptici con le fibre nervose cocleari a livello delle loro basi arrotondate (Fig. 30.10). Le cellule capellute interne formano una singola fila lungo il margine interno dei pilastri interni (e il tunnel spirale), mentre le cellule capellute esterne sono disposte in tre o, in alcune regioni della chiocciola umana, in quattro o anche cinque file, intervallate da cellule di supporto (si veda Fig. 30.10A). Questi due gruppi di cellule sensitive hanno ruoli distinti nella ricezione del suono; le differenze nei loro dettagli di struttura riflettono questa divergenza funzionale. Vi sono 3.500 cellule capellute interne e 12.000 cellule capellute esterne. A livello apicale, i due gruppi di cellule capellute pendono l'uno verso l'altro all'incirca con gli stessi angoli di quelli dei pilastri esterni e interni limitrofi. La disposizione geometrica di queste cellule è molto precisa; questo pattern è strettamente correlato all'efficienza sensitiva della chiocciola.

Le cellule capellute interne sono a forma di pera e leggermente curve: l'estremità più ristretta è diretta verso la superficie dell'organo di Corti; l'estremità basale, più ampia, è collocata poco al di sopra dell'estremità interna della membrana basilare (si veda Fig. 30.9C). Le cellule capellute interne sono circondate dalle cellule del margine interno e da cellule della falange interna, le quali, esternamente, si uniscono alle teste dei pilastri interni. La superficie apicale piatta di ogni cellula capelluta interna risulta ellittica quando vista superiormente, con il suo asse longitudinale rivolto nella direzione della fila delle cellule capellute (si veda Fig. 30.10A). L'ampiezza degli apici è maggiore di quella dei pilastri interni, in modo che ogni cellula capelluta interna sia connessa con più di un pilastro interno. L'apice reca 50-60 stereociglia, disposte in diversi ranghi di altezza progressivamente crescente, con la più alta sul lato esterno. Gli apici delle file più brevi sono collegati diagonalmente ai lati delle stereociglia adiacenti più alte mediante sottili filamenti chiamati legami apicali; ciascun stereociglio è anche connesso a tutti i suoi vicini tramite vari legami laterali. L'altezza di una fila di stereociglia varia lungo l'estensione della chiocciola ed è più alta all'apice e più breve alla sua base. Le basi delle stereociglia si inseriscono in una lamina trasversa di sostanza fibrillare densa, la lamina cuticolare, che giace immediatamente al di sotto della superficie apicale di ogni cellula capelluta. La lamina cuticolare comprende una piccola fessura che accoglie un corpo basale. Durante lo sviluppo, in questo punto si ancora un chinociglio contenente microtubuli, una condizione che viene mantenuta nelle cellule capellute vestibolari mature.

Alla sua base, ciascuna cellula capelluta interna forma dieci o più contatti sinaptici con terminazioni afferenti, ognuna delle quali è contrassegnata da una struttura presinaptica simile alle sinapsi a nastro della retina. Occasionalmente, una sinapsi efferente prende diretto contatto con la base di una cellula capelluta, ma di solito vi sono contatti presinaptici per le espansioni terminali di una terminazione afferente piuttosto che per la cellula capelluta stessa.

Le cellule capellute esterne sono lunghe cellule cilindriche alte quasi il doppio rispetto alle cellule capellute interne (si vedano Figg. 30.9C e 30.10A). Vi è una gradualità nella lunghezza: la fila più esterna è la più lunga in tutte le regioni cocleari e quelle dell'apice cocleare sono più alte di quelle della base. Sono circondate dai processi apicali o falangei delle cellule di Deiters o, sul lato interno della fila interna, dalle teste dei pilastri esterni. Le stereociglia, che possono essere fino a 100 per cellula, sono disposte su tre file ad altezza graduale, con la più alta sul lato esterno. Le file sono ordinate a formare una V o una W a seconda della regione cocleare, con le punte degli angoli dirette esternamente. Le stereociglia sono anche graduate in altezza a seconda della regione cocleare; quelle della base cocleare sono più corte. Così come quelle delle cellule capellute interne, le stereociglia possiedono dei legami apicali (si veda Fig. 30.10B) e altre connessioni filamentose con le stereociglia vicine e si inseriscono, con le loro basi ristrette, in una lamina cuticolare. Le stereociglia più alte sono immerse in concavità poco profonde presenti sulla parte inferiore della *membrana tectoria*.

Il nucleo arrotondato si trova in prossimità della base della cellula. Inferiormente al nucleo si trovano alcune sinapsi a nastro associate a terminazioni afferenti del nervo cocleare. Queste ultime sono meno numerose e più piccole del gruppo di bottoni efferenti che prende contatto con la base della cellula. Sia nelle cellule capellute interne sia in quelle esterne il neurotrasmettitore della sinapsi afferente è il glutammato, mentre quello delle terminazioni efferenti è l'acetilcolina, anche se sono stati descritti altri neurotrasmettitori o neuromodulatori.

Le cellule capellute cocleari reagiscono con eccezionale velocità e sensibilità alle vibrazioni sonore, che provocano deflessioni submicrometriche dei loro ciuffi ciliati stereociliari. Le cellule capellute esterne non solo avvertono tali vibrazioni, ma sviluppano anche energia per incrementare la sensibilità acustica e la discriminazione di frequenza. (Per ulteriori approfondimenti sulle funzioni sensitive e motorie delle cellule capellute acustiche, si veda Fettiplace e Hackney 2006.)

Le cellule di Deiters, o falangee, si trovano tra le file delle cellule capellute esterne. Le loro ampie basi giacciono sulla membrana basilare, mentre le loro estremità apicali avvolgono parzialmente le basi delle cellule capellute esterne (si veda Fig. 30.9C; Fig. 30.11). Ognuna di esse presenta un processo a forma di dito (falange) che si estende tra le cellule capellute diagonalmente verso l'alto fino alla membrana reticolare, dove forma un'espansione laminare che riempie lo spazio tra gli apici delle cellule capellute.

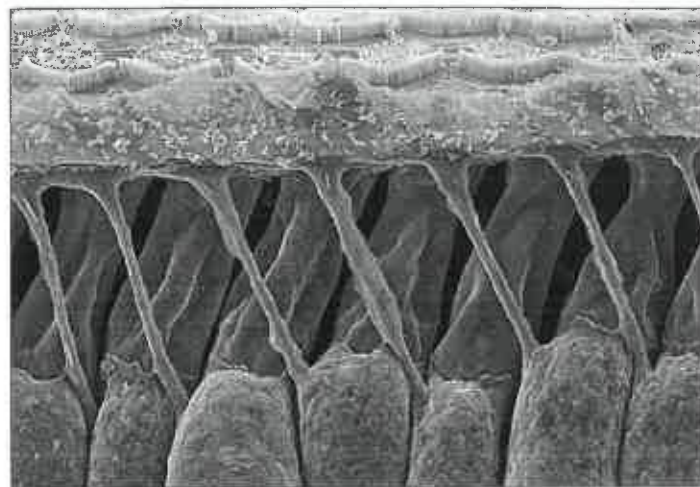


Fig. 30.11 Micrografia elettronica a scansione di una porzione dell'organo di Corti (cavia), dissezionata per mostrare la fila esterna delle cellule capellute esterne e le concomitanti cellule di Deiters con stretti processi falangei. Superiormente alla lamina reticolare sono visibili i ciuffi stereociliari di due file di cellule capellute esterne. (Per gentile concessione di DN Furness, The Institute of Science and Technology in Medicine, School of Life Sciences, Keele University.)

Esternamente alle cellule di Deiters, vi sono cinque o sei file di cellule colonnari di supporto, dette cellule limitanti esterne, le cellule di Hensen e di Claudius (si veda Fig. 30.9C).

Gli apici delle cellule capellute e delle cellule di supporto che costituiscono la lamina reticolare sono uniti da giunzioni serrate (*tight junction*), giunzioni aderenti e desmosomi. Questa organizzazione è importante per due ragioni. La lamina reticolare crea una barriera estremamente impermeabile al passaggio degli ioni, che possono passare solo attraverso i canali di meccanotrasduzione delle membrane stereociliari. Essa costituisce inoltre un sostegno rigido tra gli apici delle cellule capellute, per accoppiarli meccanicamente ai movimenti della membrana basilare sottostante, la quale provoca dei movimenti radenti laterali tra le stereociglia e la *membrana tectoria* sovrastante. Se si verifica una perdita di cellule capellute a causa di un trauma, quali rumori eccessivi o farmaci ototossici, le cellule di supporto si espandono rapidamente per colmare la lacuna, turbando il regolare ordine della lamina reticolare (cicatrici falangee), ma ripristinandone al contempo la funzione di barriera.

Meccanotrasduzione delle cellule capellute

La meccanotrasduzione è fondamentale sia per l'udito sia per l'equilibrio ed è un fenomeno condiviso da tutte le cellule capellute sensitive degli epiteli vestibolare e uditivo. Il meccanismo di base è lo stesso in tutti i diversi tipi di cellule capellute e dipende dalle caratteristiche comuni del ciuffo ciliato: nello specifico, la rete "a scaletta" di stereociglia e i legami apicali che collegano gli apici delle stereociglia più brevi e di quelle più alte adiacenti. Deflessioni del ciuffo in una direzione eccitatoria (depolarizzante) causano tensione nel legame apicale, che provoca l'apertura di canali di trasduzione elettromeccanica cationici aspecifici. Questi consentono quindi l'ingresso di ioni potassio e calcio, depolarizzando la cellula e determinando l'ingresso di calcio attraverso canali del calcio voltaggio-dipendenti basolaterali, che scatena il rilascio di neurotrasmettitore. Le cellule capellute possiedono anche canali per il potassio basolaterali, che consentono l'efflusso di ioni di potassio nella perilinfia. Il legame apicale, fondamentale per questo processo, è costituito da due molecole di caderina 23 e da due molecole di protocaderina 15, che formano un robusto filamento attorcigliato (Hackney e Furness 2013). L'importanza di questa struttura è sottolineata dal fatto che mutazioni in queste caderine provocano condizioni di sordocità (sindrome di Usher).

La sensibilità della meccanotrasduzione è notevolmente aumentata dalla combinazione del potenziale di membrana delle cellule capellute (-70 mV) e del potenziale endolinfatico ($+80$ mV), che produce un potenziale di trasmissione complessivo che può raggiungere i 150 mV. Pertanto, è essenziale mantenere un'elevata concentrazione di potassio nell'endolinfa, nonostante la sua continua rimozione durante il rilevamento di stimoli acustici o statocinetici.

Membrana tectoria

La *membrana tectoria*, situata superiormente al solco spirale interno e all'organo di Corti, è una lamina rigida e gelatinosa (si veda Fig. 30.9B,C) e contiene collagene di tipo II, V e IX interdisperso tra glicoproteine (tectorine) che costituiscono quasi la metà delle proteine totali.

In sezione trasversale, la *membrana tectoria* ha una forma caratteristica: il lato inferiore è quasi piatto e la superficie superiore è convessa; è sottile sul lato che guarda verso il modiolio, nel punto in cui si inserisce sul labbro vestibolare del lembo spirale. La sua parte esterna forma un rilievo ispessito, che sovrasta il margine della lamina reticolare. La superficie inferiore è relativamente liscia, tranne nel punto in cui le stereociglia delle cellule capellute esterne sono immerse nella membrana lasciando rientranze a forma di V o W, che disegnano lungo la sua estensione un'ondulazione a forma di S chiamata striscia di Hensen, che si proietta in direzione delle stereociglia delle cellule capellute interne. Si ritiene che la membrana sia prodotta dalle cellule interdentali del lembo spirale.

VASCULARIZZAZIONE

VASCULARIZZAZIONE ARTERIOSA

L'orecchio interno è vascularizzato principalmente dall'arteria uditiva interna. Anche il ramo stilomastoideo dell'arteria occipitale o dell'arteria auricolare posteriore (si veda Fig. 29.8) contribuisce alla vascularizzazione dei canali semicircolari.

Arteria uditiva interna (o labirintica)

L'arteria uditiva interna origina dall'arteria basilare (si veda Fig. 19.2) o, talvolta, dall'arteria cerebellare inferiore anteriore. A livello del fondo del meato acustico interno, si divide nei rami cocleare e vestibolare. Il ramo cocleare si divide in 12-14 arteriole, che attraversano i canali nel modiolio e si distribuiscono, come plesso capillare, alla lamina spirale, alla membrana basilare, alla stria vascolare e ad altre strutture cocleari. I rami arteriosi vestibolari vascularizzano l'utricolo, il sacculo e i condotti semicircolari.

VASCULARIZZAZIONE VENOSA

Le descrizioni del drenaggio venoso dell'orecchio interno sono spesso in conflitto: presumibilmente riflettono sia la normale variabilità sia l'esistenza di collegamenti tra le vene che creano la possibilità di circoli collaterali. Le vene che drenano il vestibolo e i canali semicircolari accompagnano le arterie. Decorrono verso l'utricolo per formare la vena dell'acquedotto vestibolare, che sfocia nel seno sigmoideo o nel seno petroso inferiore. La vena dell'acquedotto cocleare (vena cocleare inferiore) di solito drena nel seno petroso inferiore o nel bulbo superiore della vena giugulare interna. Essa è formata dall'unione delle vene vestibolococleare e modiolare comune e fornisce quasi tutto il deflusso venoso della chiocciola (Wright e Roland 2013). La vena modiolare comune è formata dall'unione delle vene spirali anteriore e posteriore in prossimità del giro basale della chiocciola; la vena vestibolococleare è formata dalla confluenza delle vene vestibolari anteriore e posteriore e della vena della finestra rotonda. Quando presente, una vena labirintica drena le anse cocleari apicale e media nella parte posteriore del seno petroso superiore, nel seno trasverso o nel seno petroso inferiore.

Per approfondimenti sulla microcircolazione della chiocciola nell'uomo e negli altri mammiferi, si veda Axelsson (1988).

INNERVAZIONE

NERVO VESTIBolococLEARE

Il nervo vestibolococleare emerge dall'angolo pontocerebellare (si vedano Figg. 13.4 e 13.5). Attraversa la fossa cranica posteriore in stretta associazione con il nervo faciale, il nervo intermedio e i vasi labirintici. Insieme a queste strutture, penetra nell'osso petroso temporale attra-

verso il poro acustico del meato acustico interno e si divide in un tronco anteriore, il nervo cocleare, e un tronco posteriore, il nervo vestibolare (Fig. 30.12A; si veda Fig. 37.7). Entrambi contengono gli assoni centripeti dei neuroni bipolari, insieme a un più piccolo numero di fibre efferenti che originano dai neuroni del tronco encefalico e terminano sulle cellule sensitive cocleari e vestibolari. Negli esseri umani la porzione intratemporale del nervo vestibolococleare consta di due parti istologicamente distinte: una zona gliale centrale, adiacente al tronco encefalico, e una zona non gliale, o periferica (Bridger e Farkashidy 1980). Nella zona gliale, gli assoni sono rivestiti dalla neuroglia del sistema nervoso centrale, mentre nella zona non gliale sono rivestiti da cellule di Schwann. Nei nervi vestibolococleari umani, talvolta la zona non gliale si estende fino all'angolo pontocerebellare, medialmente al meato acustico interno. Durante lo sviluppo, è stato riportato un intervallo di diverse settimane tra l'inizio della mielinizzazione da parte delle cellule di Schwann distalmente e della mielinizzazione da parte di cellule gliali prossimalmente; è stato proposto che tale intervallo possa coincidere con il periodo di maturazione finale dell'organo di Corti. (Per ulteriori approfondimenti sullo sviluppo del nervo cocleare umano, si veda Ray et al. 2005.)

Nella pratica audiologica è importante distinguere tra lesioni intratemporali e intracraniche. Questa distinzione chirurgica, tuttavia, non correla con l'esatta situazione anatomica delle porzioni centrali e periferiche dei sistemi vestibolare e uditivo. Clinicamente, il termine "lesione uditiva periferica" è utilizzato per descrivere lesioni periferiche fino al ganglio spirale e il termine "disturbo vestibolare periferico" include lesioni del ganglio vestibolare e dell'intero nervo vestibolare.

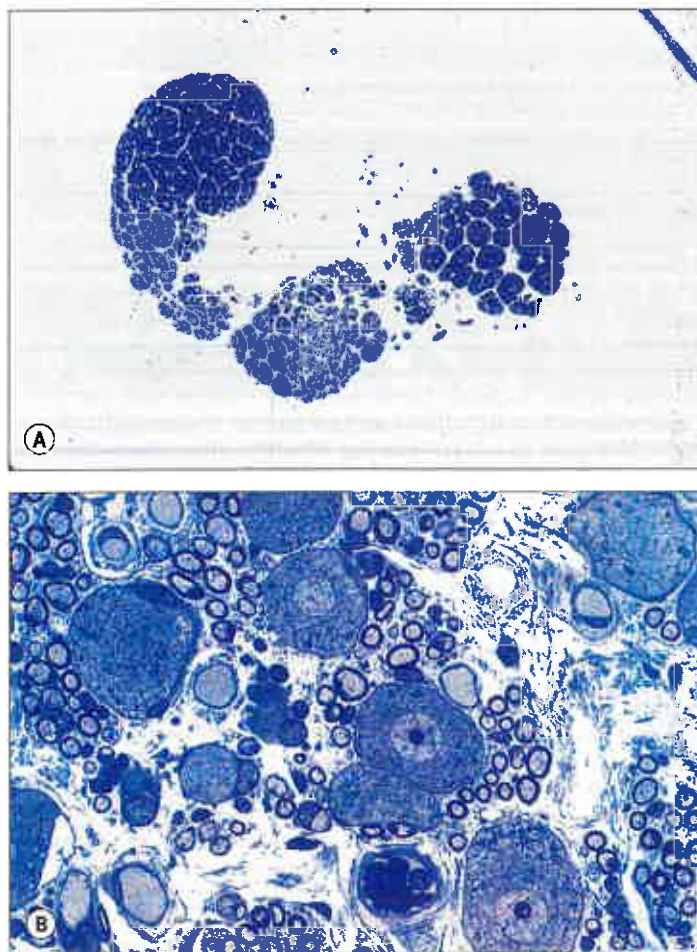


Fig. 30.12 Nervo vestibolococleare (uomo). **A.** Sezione trasversale. Il nervo cocleare (profilo a forma di virgola sulla sinistra) è adiacente alla porzione inferiore del nervo vestibolare (a destra). Il nervo singolo è un fascicolo distinto tra le porzioni superiore e inferiore del nervo vestibolare. **B.** Porzione di un ganglio vestibolare, che mostra i pericari neuronali, gli assoni mielinizzati e piccoli vasi sanguigni. (Sezioni in resina colorate con blu di toluidina per gentile concessione di H Felix, M Gleeson e L-G Johnsson, ENT Department, Università di Zurigo e School of Medicine, King's College London.)

Nervo vestibolare

I corpi cellulari dei neuroni bipolari che formano il nervo vestibolare si trovano nel ganglio vestibolare, localizzato nel tronco del nervo, all'interno dell'estremità laterale del meato acustico interno (Fig. 30.12B). I loro processi periferici innervano le macule dell'utricolo e del sacculo, nonché le creste ampollari dei canali semicircolari (si veda oltre). I loro assoni si portano verso il sistema nervoso centrale con il nervo vestibolare che penetra nel tronco encefalico a livello dell'angolo pontocerebellare per terminare nel complesso nucleare vestibolare (si veda pag. 396). I neuroni di questo complesso proiettano ai nuclei motori del tronco encefalico e della porzione superiore del midollo spinale, ma anche al cervelletto e al talamo. Proiezioni talamiche efferenti si dirigono verso un'area vestibolare corticale, che probabilmente si localizza in prossimità del solco intraparietale, nell'area 2 della corteccia somatosensitiva primaria, e anche nella corteccia dell'insula.

Ganglio vestibolare (di Scarpa)

I corpi cellulari dei neuroni del ganglio vestibolare variano considerevolmente in dimensioni: le loro circonferenze vanno da 45 a 160 μm (Felix et al. 1987). Non è stata riscontrata alcuna distribuzione topograficamente ordinata che si correli alle dimensioni. I corpi cellulari si notano per il loro abbondante reticolo endoplasmatico rugoso, che in alcune zone forma i corpi di Nissl, e per le dimensioni rilevanti dei complessi di Golgi. Tali neuroni sono rivestiti da un sottile strato di cellule satelliti e, spesso, sono disposti in coppia, strettamente l'uno a ridosso dell'altro, tanto che solo un sottile strato di endonevrio li separa dal rivestimento adiacente delle cellule satelliti. Questa disposizione ha indotto a speculare che le cellule gangliari possano influenzarsi reciprocamente in modo diretto, attraverso una diffusione elettrotonica (trasmissione eptica: si veda Felix et al. 1987).

Nel ganglio vestibolare sono state identificate due differenti componenti simpatiche: un sistema adrenergico perivascolare, derivato dal ganglio stellato, e un sistema vaso-indipendente, derivato dal ganglio cervicale superiore.

Nervo vestibolare intratemporale

I processi periferici delle cellule del ganglio vestibolare si aggregano in nervi distinti, ognuno con una distribuzione specifica. Il nervo principale si divide a livello e all'interno del ganglio nei rami superiore e inferiore, i quali sono collegati da un istmo. La porzione superiore, la più grande delle due, passa attraverso i piccoli fori dell'area vestibolare superiore, a livello del fondo del meato acustico interno (si veda Fig. 30.3) e innerva le creste ampollari dei canali semicircolari laterale e anteriore mediante i nervi ampollari laterale e anteriore, rispettivamente. Un ramo secondario del nervo ampollare laterale si distribuisce alla macula dell'utricolo, la maggior parte della quale è tuttavia innervata dal nervo utricolare, che è un ramo distinto della porzione superiore. Un altro ramo della porzione superiore innerva parte del sacculo.

La porzione inferiore del nervo vestibolare passa attraverso piccoli fori dell'area vestibolare inferiore (si veda Fig. 30.3) per innervare il resto del sacculo e la cresta ampollare posteriore, rispettivamente tramite il ramo sacculare e il ramo singolare; quest'ultimo passa attraverso il *foramen singulare*. Occasionalmente, un ramo accessorio o supplementare molto piccolo contribuisce all'innervazione della cresta posteriore: probabilmente si tratta di un residuo vestigiale della *macula neglecta*, un'area aggiuntiva di epitelio sensitivo che si riscontra in altri mammiferi, ma raramente nell'uomo.

Nella porzione inferiore del nervo vestibolare sono presenti anche delle fibre cocleari afferenti ed efferenti, ma lo abbandonano a livello dell'anastomosi di Oort per unirsi al nervo cocleare principale (si veda Watt 1992). Un'altra anastomosi, la vestibolofaciale, è localizzata più centralmente, tra il nervo faciale e vestibolare; ed è questo il punto in cui fibre che originano dal nervo intermedio passano dal nervo vestibolare al tronco principale del nervo faciale.

Nel nervo vestibolare vi sono circa 20.000 fibre, di cui 12.000 decorrono nella porzione superiore e 8.000 in quella inferiore. La distribuzione dei diametri delle fibre è bimodale, con picchi a 4 μm e 6,5 μm . Le fibre più piccole si recano principalmente alle cellule capellute di tipo II, mentre le fibre più grandi tendono a distribuirsi alle cellule capellute di tipo I. Oltre alle fibre quelle afferenti, sono state identificate fibre efferenti e autonome. Le fibre efferenti contraggono sinapsi esclusivamente con le terminazioni caliceali afferenti che circondano le

cellule di tipo I e, di solito, con i bottoni afferenti sulle cellule di tipo II, anche se alcune sono in diretto contatto con i corpi cellulari di queste ultime. Le fibre autonome non prendono contatto con le cellule sensitive vestibolari, ma terminano al di sotto degli epitelii sensitivi.

Anatomia dell'equilibrio e della postura

I labirinti vestibolari sono disposti simmetricamente l'uno rispetto all'altro su ciascun lato della testa. Le vie sensitive vestibolari sono deputate alla percezione della posizione della testa nello spazio e ai movimenti della testa (propriocezione statocinetica); stabiliscono inoltre importanti collegamenti per i movimenti riflessi che governano l'equilibrio del corpo e la fissità dello sguardo.

Il sistema vestibolare consta di due organi otolitici, l'utricolo e il sacculo, e di tre canali semicircolari. Gli organi otolitici rilevano l'accelerazione lineare dovuta alla forza gravitazionale (accelerazione gravitoinerziale) e la direzione di altre accelerazioni lineari, come i movimenti all'insù e all'ingiù della testa durante la corsa. Essi reagiscono inoltre quando la testa si sposta rispetto all'asse gravitazionale, i cosiddetti movimenti di beccheggio (inclinazione in avanti e all'indietro) e rollio (inclinazione da un lato all'altro). I canali semicircolari rilevano le accelerazioni angolari che risultano dalle rotazioni della testa o del corpo.

In ognuno di questi organi, le stereociglia dei ciuffi apicali delle cellule capellute meccanosensitive sono immerse in una sovrastante struttura gelatinosa, la membrana otolitica (nell'utricolo e nel sacculo) e la cupola (nei canali semicircolari). Le loro superfici apicali sono bagnate dall'endolinfa; i complessi delle *tight junction* tra gli apici delle cellule capellute e le loro adiacenti cellule di supporto separano l'endolinfa dalla perilinfia che bagna le loro superfici basolaterali. Come osservato in precedenza, la deflessione delle stereociglia (causate da spostamenti delle loro sovrastanti membrane gelatinose in seguito a movimenti del liquido del labirinto membranoso) produce un aumento o una riduzione del grado di apertura dei canali di meccanotrasduzione dei loro apici a seconda che si deflettano, rispettivamente, verso la fila più alta o lontano da essa. Il cambiamento del potenziale di membrana recettoriale viene comunicato al cervello come cambiamento nella frequenza di scarica delle afferenze del nervo vestibolare (un aumento o una diminuzione della scarica basale di riposo, a seconda della direzione della stimolazione). I messaggi vengono confrontati a livello centrale con segnali visivi o somatosensitivi, che contribuiscono anch'essi a far rilevare la posizione della testa nello spazio (per ulteriori approfondimenti, si veda Furness 2002).

Canali semicircolari

L'accelerazione e la decelerazione angolare della testa provocano un flusso in direzione opposta dell'endolinfa dei canali semicircolari che deflette la cupola di ogni cresta e piega i ciuffi di stereociglia e le chinciglie. Quando il movimento del capo raggiunge una velocità costante, l'endolinfa acquista rapidamente la stessa velocità delle strutture circostanti a causa dell'attrito con le pareti del canale, in modo tale che la cupola e i recettori ritornino allo stato di riposo. I tre canali semicircolari sono orientati l'uno rispetto all'altro approssimativamente ad angolo retto, il che comporta che tutte le possibili direzioni di accelerazione possano essere rilevate. La sensibilità alle direzioni dei movimenti della testa è codificata da segnali recettoriali opposti: i canali semicircolari di sinistra e di destra di ciascuna coppia funzionale (ad es. i canali anteriori di destra e di sinistra) rispondono in maniera opposta a qualsiasi movimento della testa che li interessa (Fig. 30.13). Alcuni neuroni dei nuclei vestibolari ricevono un input bilaterale dai recettori vestibolari, il che fa sì che possano confrontare i gradi di scarica delle afferenze dei canali di destra e di sinistra, un meccanismo che aumenta la sensibilità del sistema.

Macule

Nelle macule, il peso dei cristalli otoconiali provoca una trazione gravitazionale sulla membrana otoconiale e, quindi, sui ciuffi stereociliari delle cellule sensitive che sono impiantate nella sua base. Grazie a ciò, le cellule sensitive sono in grado di rilevare l'orientamento statico della testa rispetto alla gravità. Inoltre, esse rilevano i cambiamenti di posizione a seconda del grado di deviazione delle stereociglia. Le due macule sono posizionate reciprocamente ad angolo retto e le cellule di entrambe sono orientate funzionalmente in direzioni opposte lungo i loro margini striolari. Il movimento provoca la depolarizzazione delle

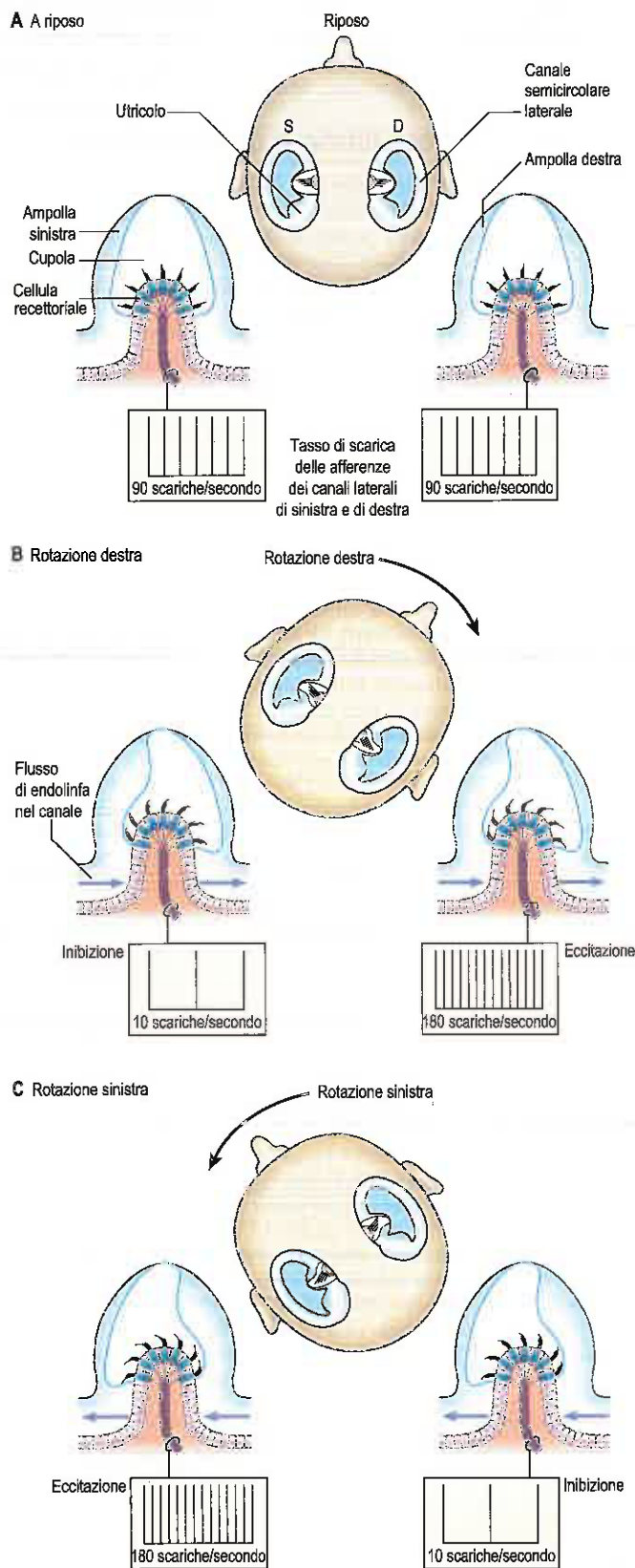


Fig. 30.13 Risposta dei canali semicirculari laterali alla rotazione della testa sul piano orizzontale. A riposo, le velocità di scarica delle afferenze dai canali semicirculari laterali di sinistra e destra sono uguali (A). Tuttavia, quando la testa ruota a destra (B) o a sinistra (C), si verificano una depolarizzazione recettoriale e un'eccitazione della fibra afferente sul lato verso il quale la testa ruota, mentre si ha un'inibizione sul lato controlaterale.

cellule capillate su un lato della striola e l'iperpolarizzazione delle cellule sull'altro lato. Dato che la striola è ricurva, ciascun gruppetto di cellule capillate dell'epitelio maculare risponde a specifiche direzioni

di inclinazione della testa o di accelerazione lineare (Fig. 30.14). Inoltre, poiché gli otoconi presentano un'inerzia/quantità di moto collettiva, l'accelerazione e la decelerazione lineare lungo l'asse anteroposteriore possono essere determinate mediante il ritardo o l'avanzamento della membrana otoconiale rispetto all'epitelio di superficie e la macula del sacculo può così segnalare questi cambi di velocità.

I recettori maculari possono essere stimolati anche da suoni di bassa frequenza che creano movimenti vibratorii nella membrana otoconiale, anche se ciò sembra richiedere livelli di intensità sonora relativamente elevati. Le sinapsi efferenti sulle terminazioni afferenti delle cellule sensitive di tipo I e sulle porzioni basali delle cellule di tipo II ricevono segnali efferenti dal tronco encefalico che sembrano avere carattere inibitorio. Questi contribuiscono a ridurre l'attività delle fibre afferenti indirettamente, come nel caso delle cellule di tipo I, o direttamente, come per le cellule di tipo II.

Riflessi visivi

Il sistema vestibolare svolge un ruolo prioritario nel controllo dei riflessi visivi, che permettono di mantenere lo sguardo fisso su un oggetto nonostante i movimenti della testa, e richiede movimenti coordinati dell'occhio, del collo e della parte superiore del tronco. Le continue correzioni degli assi visivi sono ottenute principalmente mediante il fascicolo longitudinale mediale che collega il complesso nucleare vestibolare con i neuroni dei nuclei oculomotori, trocleare e abducente e con i motoneuroni spinali superiori (Fig. 30.15; si veda Fig. 33.12), nonché mediante il tratto vestibolospinale. Per ulteriori approfondimenti sul riflesso vestibolo-oculare, si vedano pag. 316 e la Figura 14.24.

L'attività anomala degli input vestibolari o delle loro connessioni centrali ha vari effetti su questi riflessi, come ad esempio la produzione di nistagmo. Questo può essere stimolato dalla prova calorica, un test clinico di funzionalità vestibolare mediante irrigazione del meato acustico esterno con acqua a temperatura superiore o inferiore a quella corporea, una procedura che apparentemente stimola direttamente le creste del canale semicircolare laterale. Un'alta attività spontanea delle fibre afferenti del nervo vestibolare si osserva nella malattia di Ménière, in cui i pazienti affetti manifestano una serie di disturbi che includono sensazioni di vertigini e di nausea, quest'ultima scatenata da input vestibolari alle vie riflesse vagali.

Nervo cocleare

Nervo cocleare intrateporale

Il nervo cocleare collega l'organo di Corti ai nuclei cocleari e ai nuclei del tronco encefalico a essi correlati. Si trova inferiormente al nervo facciale per l'intera estensione del meato acustico interno (si veda sopra). Diventa intimamente associato ai rami superiore e inferiore del nervo vestibolare, che sono localizzati nella porzione posteriore del canale, e lascia con essi il meato acustico interno in un fascicolo comune (si veda Fig. 30.12A).

Nel nervo cocleare umano vi sono 30-40.000 fibre nervose (Nadol 1988). La distribuzione dei diametri delle loro fibre è unimodale e varia da 1 a 11 μm , con un picco a 4-5 μm . Funzionalmente, il nervo presenta fibre somatiche sia afferenti sia efferenti, insieme a fibre simpatiche adrenergiche postgangliari del sistema simpatico cervicale.

Innervazione cocleare afferente

Le fibre afferenti sono assoni mielinizzati con corpi cellulari bipolari localizzati nel ganglio spirale all'interno del modiollo (si veda Fig. 30.9B; Fig. 30.16). Esistono due tipi di cellule gangliari: la maggior parte (90-95%) è rappresentata da grandi cellule di tipo I, per il resto si tratta di cellule più piccole di tipo II (Nadol 1988). Le cellule di tipo I presentano un prominente nucleo sferico, abbondanti ribosomi e numerosi mitocondri, e in molti mammiferi (anche se probabilmente non nell'uomo) sono circondate da rivestimento mielinico. Al contrario, le cellule di tipo II sono più piccole, costantemente non mielinizzate e hanno un nucleo lobulato. Il citoplasma delle cellule di tipo II è arricchito di neurofilamenti, ma possiede meno mitocondri e ribosomi delle cellule di tipo I.

Fibre basilari Le fibre basilari sono i processi periferici delle cellule gangliari di tipo II e sono afferenti alle cellule capillate esterne. Intraprendono un decorso spirale indipendente, piegando in direzione dell'apice cocleare in prossimità delle basi delle cellule capillate inter-

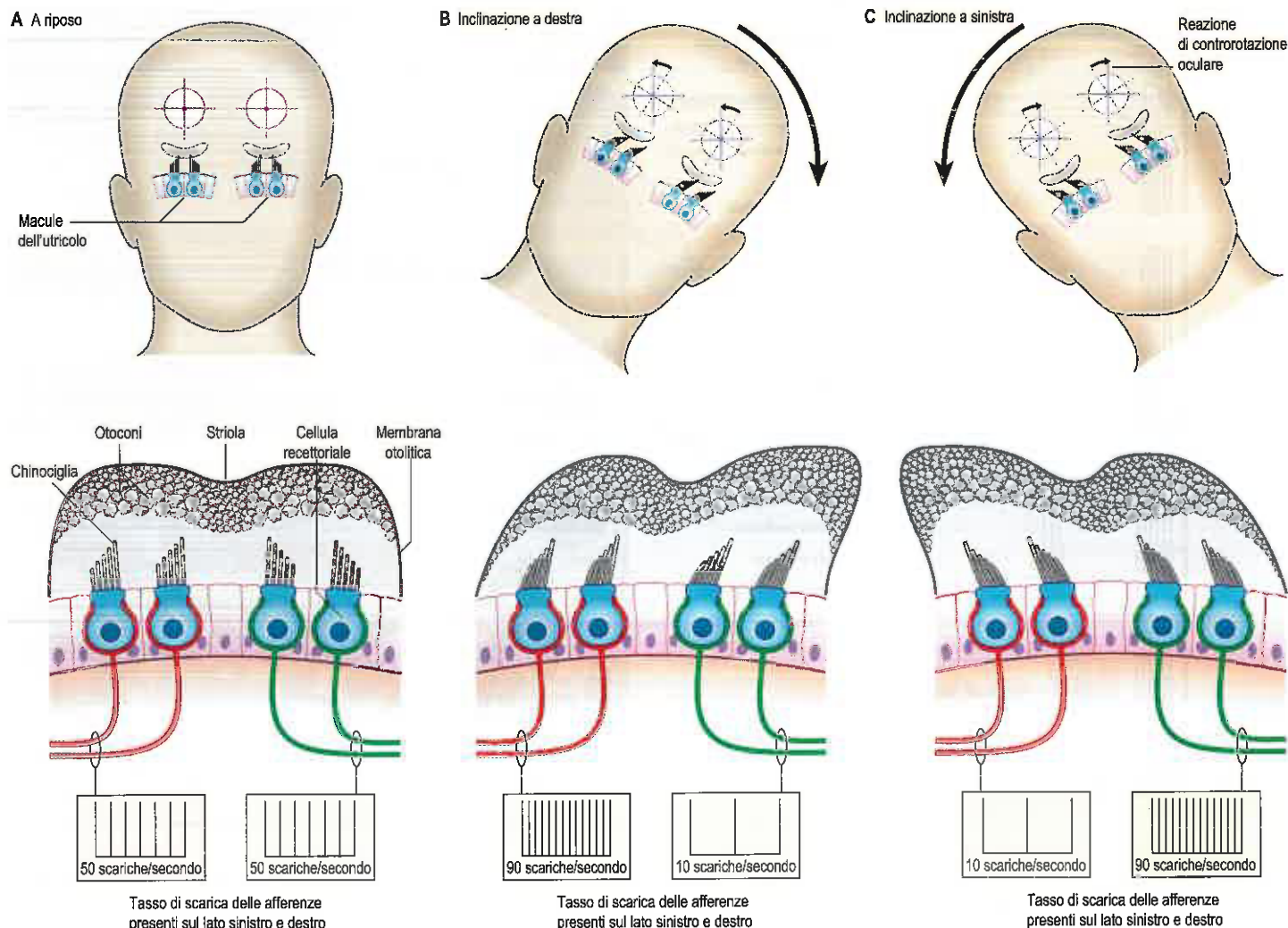


Fig. 30.14 L'inclinazione della testa viene codificata da una mappa maculare dello spazio nelle diverse direzioni. Questi grafici descrivono le risposte delle macule dell'utricolo all'inclinazione della testa. Le frequenze di scarica delle afferenze vestibolari che innervano i recettori su ciascun lato della striola (linee rosse e verdi) sono uguali quando la testa è in posizione eretta (A). Quando la testa è inclinata a destra (B) o a sinistra (C), le stereociglia vengono deflesse dagli spostamenti degli otoconi; le cellule capellute sul lato della striola inclinato verso l'alto aumentano la loro frequenza di scarica, mentre quelle inclinate verso il basso riducono la loro frequenza di scarica.

ne. Decorrono per una distanza di circa cinque pilastri, prima di deviare nuovamente in direzione radiale e attraversare il pavimento della galleria di Corti, spesso diagonalmente, per formare parte del fascio spirale esterno.

Fasci spirali esterni Le fibre afferenti dei fasci del gruppo spirale esterno si dirigono verso la porzione basale della chiocciola, biforcandosi continuamente durante il loro percorso per innervare numerose cellule capellute esterne. I fasci spirali esterni presentano anche fibre efferenti (si veda oltre).

Fibre cocleari efferenti

Le fibre nervose efferenti del nervo cocleare derivano dal sistema olivococleare (si vedano Warr 1992 e Guinan 1996). All'interno del modiollo, tali fibre formano il fascio spirale intragangliare, che può consistere in uno o più gruppi distinti di fibre localizzate alla periferia del ganglio spirale (Fig. 30.17). Esistono due gruppi principali di efferenze olivococleari: laterali e mediali. Le efferenze laterali provengono da piccoli neuroni localizzati all'interno e in prossimità del nucleo olivare superiore laterale e originano principalmente, ma non esclusivamente, dallo stesso lato. Sono organizzate in fibre spirali interne, che decorrono nel fascio spirale interno prima di terminare sugli assoni afferenti che innervano le cellule capellute interne. Le efferenze mediali nascono da neuroni più grandi, in prossimità del nucleo olivare superiore mediale e, per la maggior parte, originano controlateralmente. Sono mielinizzate e attraversano la galleria di Corti per contrarre sinapsi con le cellule

capellute esterne, principalmente attraverso contatto diretto con le loro basi, anche se alcune prendono sinapsi con le terminazioni afferenti. L'innervazione efferente delle cellule capellute esterne si riduce lungo l'organo di Corti dalla base cocleare all'apice, e dalla prima fila (più interna) alla terza. Le efferenze utilizzano acetilcolina, acido γ -aminobutirrico (GABA), o entrambi, come neurotrasmettitori. Possono anche utilizzare altri neurotrasmettitori o neuromodulatori.

L'attività delle efferenze mediali inibisce le risposte cocleari ai suoni; l'intensità della loro attività inibitoria aumenta lentamente all'aumentare del livello sonoro. Si ritiene che tali efferenze modulino la micro-meccanica della chiocciola mediante la modificazione delle risposte meccaniche delle cellule capellute esterne, così da modificare il loro contributo alla selettività e alla sensibilità di frequenza. Anche le efferenze laterali, in relazione con le cellule capellute interne, rispondono ai suoni. Esse interagiscono più comunemente con le fibre afferenti radiali interne piuttosto che con la base delle cellule capellute interne (si veda Fig. 30.9C) e sembra che modifichino la trasmissione modulando l'attività delle afferenze. Le fibre colinergiche possono eccitare le fibre radiali, mentre quelle contenenti GABA le possono inibire, sebbene il loro ruolo esatto sia meno noto rispetto a quello delle efferenze mediali (si veda Guinan 1996).

Innervazione cocleare autonoma

Si ritiene che le terminazioni nervose autonome siano esclusivamente simpatiche. All'interno della chiocciola sono stati descritti due sistemi adrenergici: un plesso perivascolare che deriva dal ganglio stel-

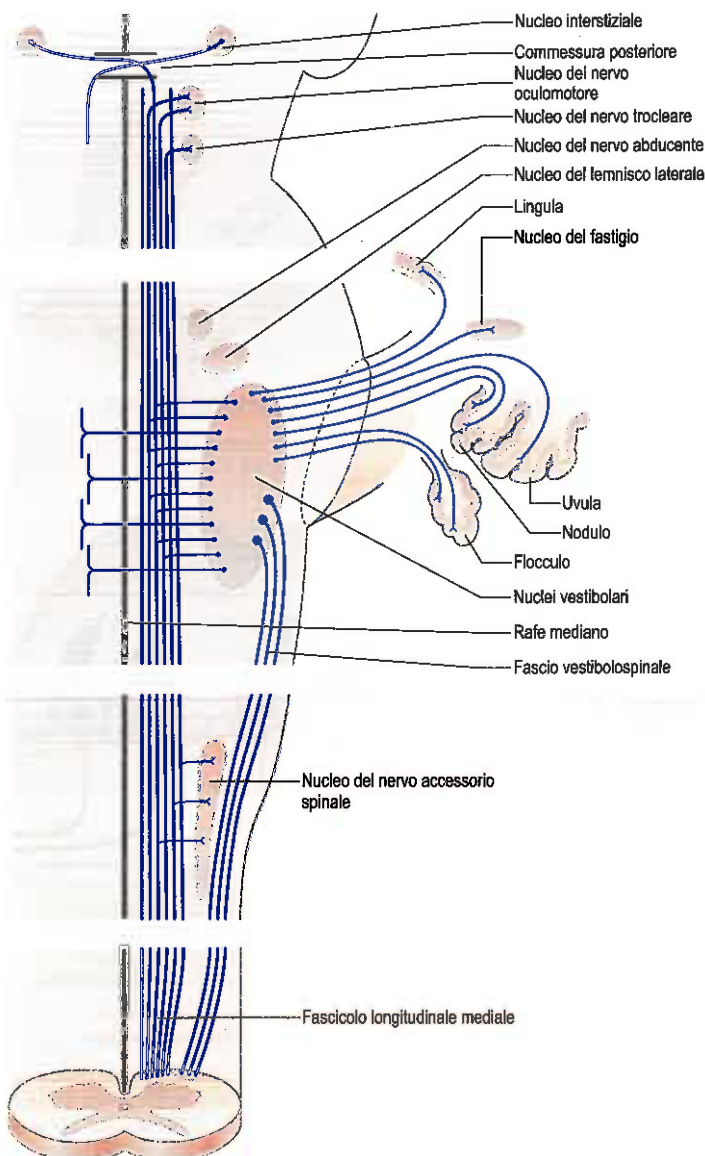


Fig. 30.15 Alcune delle fibre che compongono il fascicolo longitudinale mediale.

lato e un sistema vaso-indipendente derivante dal ganglio cervicale superiore. Entrambi i sistemi decorrono con le fibre cocleari afferenti ed efferenti e sembrano essere destinati a regioni diverse dall'organo di Corti. Il sistema nervoso simpatico può provocare effetti primari e secondari nella chiocciola, mediante una modificazione a distanza del metabolismo di diversi tipi cellulari e attraverso un'influenza sui vasi sanguigni e sulle fibre nervose con i quali prende contatto.

Anatomia dell'udito

Le onde sonore che entrano nell'orecchio esterno vengono trasformate in segnali elettrici nel nervo cocleare da parte del sistema uditivo periferico (Fig. 30.18). Gli assoni del nervo cocleare costituiscono la componente uditiva del nervo vestibolococleare, terminando nei nuclei cocleari ventrale e dorsale (si veda pag. 287); le connessioni successive compongono la via acustica ascendente (centrale).

Sistema uditivo periferico

Le vibrazioni della colonna di aria nel meato acustico esterno provocano una concomitante serie di vibrazioni nella membrana timpanica e nella catena degli ossicini dell'orecchio. La catena degli ossicini agisce come una leva che aumenta l'energia per unità di area a livello della finestra rotonda di 1,2 volte, mentre la riduzione delle dimensioni della finestra rotonda rispetto a quelle della membrana timpanica incrementa l'energia per unità di area della superficie oscillante di ulteriori 17



Fig. 30.16 Micrografia elettronica a trasmissione che mostra diverse cellule gangliari di tipo II e assoni di un ganglio spirale umano. Si noti l'assenza di mielina dalle guaine che circondano le cellule gangliari. (Per gentile concessione di H Felix, M Gleeson and L-G Johnsson, ENT Department, University of Zurich and GKT School of Medicine, London.)

volte. Questa amplificazione meccanica consente di vincere l'inerzia dei fluidi cocleari e produce in essi delle onde di pressione che vengono trasmesse quasi istantaneamente a tutte le porzioni della membrana basilare. Quest'ultima varia progressivamente in spessore, massa e rigidità a mano a mano che ci si sposta dall'estremità basale della chiocciola a quella apicale. Ogni porzione della membrana basilare vibra, ma solo la regione sintonizzata a una specifica frequenza risponderà in maniera massimale a un tono puro che entra nell'orecchio. Un'onda di moto meccanico, l'onda viaggiante, viene propagata lungo la membrana basilare fino alla posizione in cui essa reagisce in modo massimale, quindi si smorza nuovamente. All'aumentare della frequenza, il punto di massima oscillazione (risonanza) si sposta progressivamente dall'estremità apicale della chiocciola a quella basale. Il pattern di vibrazioni nella membrana basilare varia quindi in funzione dell'intensità e della frequenza delle onde acustiche che raggiungono la perilinfia. A causa della disposizione delle cellule capellute sulla membrana basilare, queste oscillazioni generano una forza radente perlopiù trasversale tra le cellule capellute esterne e la sovrastante membrana tectoria (nella quale sono immersi gli apici delle stereociglia delle cellule capellute). Questo tipo di movimento dipende dalle proprietà meccaniche dell'intero organo di Corti, incluso il suo citoscheletro, che ne irrigidisce la struttura. Le stereociglia delle cellule capellute interne, che probabilmente non toccano la membrana tectoria, nonostante vengano a trovarsi molto vicino a essa, sono verosimilmente stimulate da movimenti locali dell'endolinfia. Lo spostamento di un ciuffo stereociliare di una cellula capelluta attiva i canali trasduzione elettromeccanica in prossimità delle punte delle sue stereociglia e ciò permette agli ioni potassio e agli ioni calcio di penetrare dall'endolinfia nella cellula capelluta (si veda sopra e la trattazione di Fettiplace e Hackney 2006). Tutto questo induce un potenziale recettoriale depolarizzante e il rilascio di neurotrasmettitore nelle afferenze cocleari alla base della cellula. In questo modo, nella posizione di massima vibrazione della membrana basilare è attivato uno specifico gruppo di assoni uditivi.

Sebbene il comportamento meccanico della membrana basilare sia responsabile di un'ampia discriminazione tra le differenti frequenze (sintonizzazione passiva; si veda Ashmore 2002), la fine di-

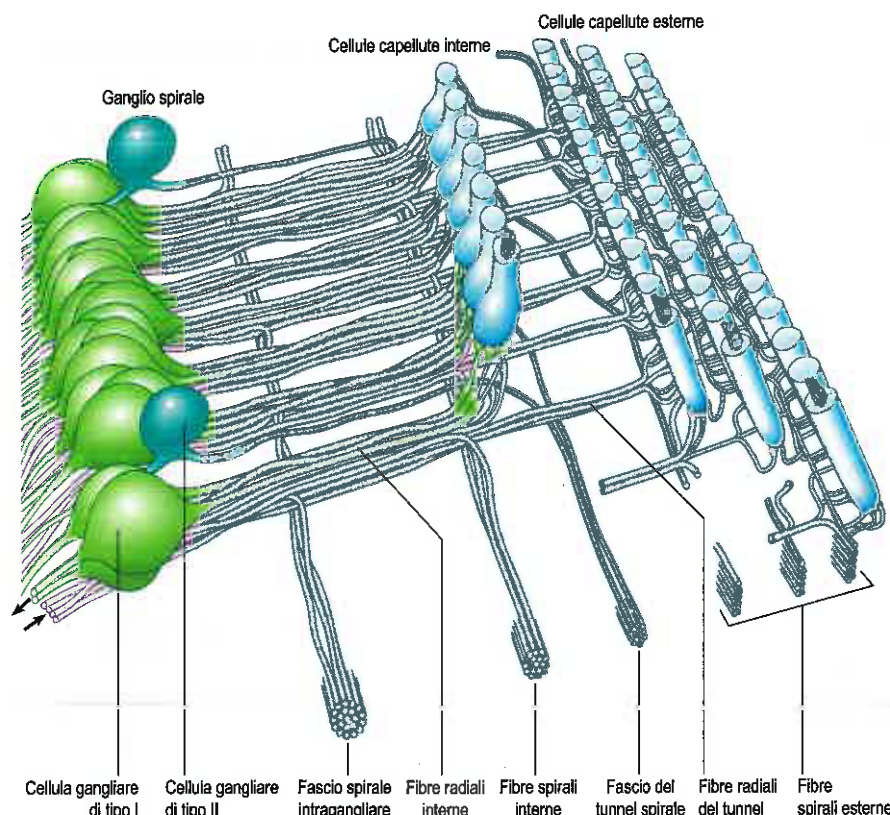


Fig. 30.17 Veduta semplificata dell'innervazione dell'organo di Corti. Si noti la differenza tra l'innervazione afferente convergente delle cellule capillute interne (circa dieci fibre per ogni cellula) e l'innervazione divergente delle cellule capillute esterne (una fibra afferente per dieci cellule).

scriminazione di frequenza nella chiocciola sembra essere correlata alle differenze fisiologiche tra le cellule capillute. La sintonizzazione specifica delle cellule capillute può derivare da differenze nella forma, dalla lunghezza delle stereociglia o, possibilmente, da variazioni nella composizione molecolare delle membrane sensitive e può giocare un proprio ruolo nell'amplificazione cocleare (sintonizzazione attiva).

L'attività delle cellule capillute esterne sembra svolgere un ruolo importante nella regolazione della sensibilità delle cellule capillute interne a specifiche frequenze. Le cellule capillute esterne possono cambiare lunghezza quando stimolate elettricamente a frequenze di molte migliaia di cicli al secondo. La rapidità di questi cambiamenti di lunghezza sottintende un nuovo tipo di meccanismo di motilità, che si ritiene possa dipendere da modificazioni conformazionali della prestina, una proteina con proprietà piezoelettriche localizzata sulla membrana plasmatica delle cellule (Fettiplace e Hackney 2006, Hudspeth 2014) (Fig. 30.19). Quando il potenziale di membrana delle cellule capillute varia, esse generano delle forze lungo i loro assi. Quando si aprono i canali di trasduzione elettromeccanica, si pensa che tali cellule si oppongano alle forze viscosi che tendono a estinguere la vibrazione del segmento cocleare e adeguino la meccanica dell'organo di Corti di ciclo in ciclo. Alternativamente, possono modificare la meccanica del settore più lentamente, sotto l'influenza degli impulsi provenienti dalle vie efferenti. A una data frequenza, un aumento dell'intensità dello stimolo è segnalato tramite un incremento della frequenza di scarica negli specifici assoni cocleari. A intensità più elevate, l'aumento è segnalato dal numero degli assoni cocleari attivati (reclutamento).

I rispettivi ruoli dei due gruppi di cellule capillute sono stati oggetto di ampio dibattito, soprattutto da quando ne sono state scoperte le differenze dal punto di vista dell'innervazione e del comportamento fisiologico. A causa della loro ricca innervazione afferente, le cellule capillute interne sono ritenute la fonte più importante dei segnali acustici del nervo cocleare; una prova a sostegno di tale visione si basa sulla scoperta che gli animali trattati con antibiotici selettivamente tossici per le cellule capillute esterne sono ancora in grado di trasdurre i suoni, pur mostrando una compromissione della sensibilità e della discriminazione di frequenza.

Alcune risposte elettriche della chiocciola possono essere registrate con elettrodi extracellulari. La più significativa tra queste è il potenziale endolinfatico, un potenziale costante registrabile tra il condotto coclea-

re e la scala timpanica, che è generato dalle differenti composizioni ioniche dei loro liquidi. Dato che il potenziale di riposo delle cellule capillute è di circa 70 mV (negativo all'interno) e il potenziale endolinfatico è positivo nel condotto cocleare, il potenziale totale transmembrana lungo gli apici delle cellule capillute è di circa 150 mV. Tale potenziale di riposo è più elevato di quello che si può riscontrare in qualsiasi altra parte dell'organismo e fornisce la forza motrice per la meccanotrasduzione e per l'amplificazione cocleare.

Sotto stimolazione sonora, è possibile registrare un rapido potenziale microfonico cocleare di oscillazione. Questo si correla in modo preciso alla frequenza dello stimolo e ai movimenti della membrana basilare e sembra dipendere dalle fluttuazioni nella conduttanza delle membrane delle cellule capillute, probabilmente delle cellule capillute esterne. Al tempo stesso, si sviluppa un potenziale di somministrazione extracellulare, ossia una costante e diretta variazione di corrente correlata ai potenziali recettoriali (intracellulari) delle cellule capillute. Le fibre del nervo cocleare cominciano quindi a rispondere con potenziali di azione che sono registrabili anche dalla chiocciola. La registrazione intracellulare delle risposte acustiche provenienti dalle cellule capillute interne ha confermato che queste cellule assomigliano ad altri recettori; i loro potenziali recettoriali basali sono correlati, nelle dimensioni, all'ampiezza dello stimolo acustico. Contemporaneamente, gli assoni afferenti vengono stimolati dall'attività sinaptica a livello delle basi delle cellule capillute interne. Questi scaricano più rapidamente non appena la vibrazione della membrana basilare aumenta in ampiezza, fino a una soglia che dipende dalla sensibilità della specifica fibra nervosa coinvolta. Ogni cellula capilluta interna è connessa ad assoni che presentano delle soglie di risposta che variano da 0 decibel di livello di pressione sonora (dB SPL), la soglia approssimativa dell'udito umano, fino ad arrivare ad assoni che rispondono a intensità di oltre 100 dB SPL; il suono tollerabile più forte è intorno ai 120 dB SPL. Ogni assone risponde in maniera più sensibile alle frequenze rappresentate dalla sua particolare posizione all'interno della chiocciola, ossia la sua frequenza caratteristica (si veda Fig. 30.18).

Via acustica centrale

Le afferenze principali della via acustica originano dai corpi cellulari del ganglio spirale della chiocciola. Gli assoni decorrono nel nervo vestibolococleare, che penetra nel tronco encefalico a livello dell'angolo pontocerebellare. Le fibre afferenti si biforciano per terminare nei nu-

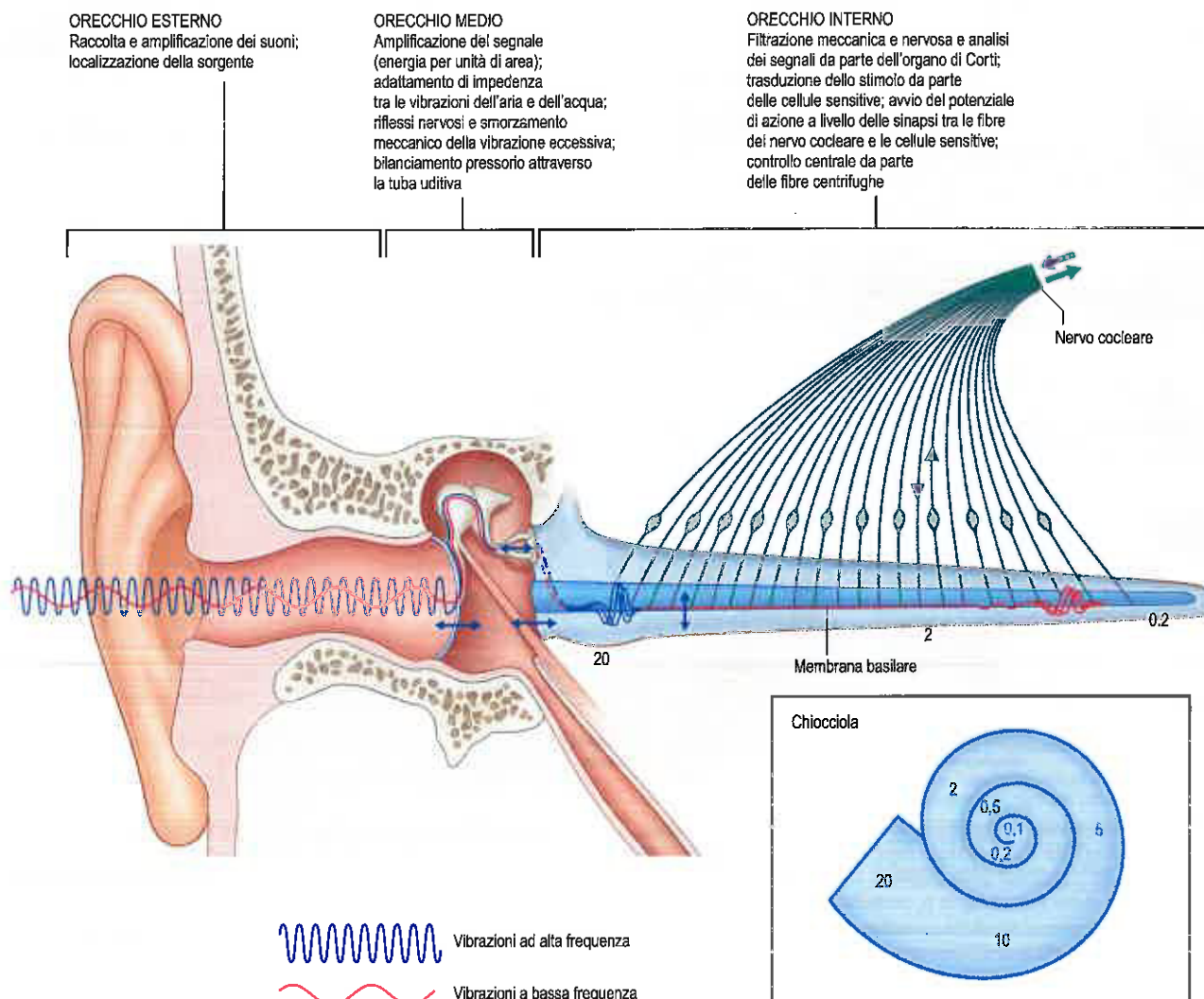


Fig. 30.18 Principali attività del sistema uditivo periferico. Per ragioni di chiarezza, la chiocciola è stata rappresentata come se fosse srotolata, ma normalmente è avvolta a spirale, come si vede nel riquadro. Differenti frequenze sonore eccitano in maniera diversa distinte regioni della chiocciola, con uno spettro compreso negli esseri umani tra 0,1 e 20 kHz. Si noti che la mappa di frequenza è logaritmica, in modo che ogni decade occupi una distanza uguale sulla membrana basilare. I componenti sono stati disegnati approssimativamente in scala per l'orecchio umano, nel quale la chiocciola è lunga 35 mm. Sono anche indicati i punti di massima stimolazione della membrana basilare da alte e basse frequenze di vibrazioni, insieme alle rispettive vie di trasmissione attraverso l'orecchio esterno e medio.

clei cocleari dorsale e ventrale (Fig. 30.20; si veda pag. 287). Il nucleo cocleare dorsale proietta attraverso la stria acustica dorsale al collicolo inferiore controlaterale. Il nucleo cocleare ventrale proietta attraverso il corpo trapezoidale o la stria acustica intermedia ai centri di trasmissione del complesso olivare superiore, oppure ai nuclei del lemnisco laterale, o al collicolo inferiore.

La formazione più importante del complesso olivare superiore è il nucleo olivare superiore mediale, che riceve input diretti dal nucleo cocleare ventrale di entrambi i lati ed è coinvolto nella localizzazione dei suoni tramite la misurazione della differenza temporale tra gli impulsi afferenti provenienti dalle due orecchie.

Il collicolo inferiore consta di un nucleo centrale e di due aree corticali. La corteccia dorsale giace dorsomedialmente, mentre la corteccia esterna si trova ventromedialmente. Fibre secondarie e terziarie ascendono nel lemnisco laterale. Convergono nel nucleo centrale, che proietta alla porzione ventrale del corpo genicolato mediale del talamo. La corteccia esterna riceve input sia acustici sia somatosensitivi. Proietta alla porzione mediale del corpo genicolato mediale e, insieme al nucleo centrale, proietta anche alle cellule olivococleari del complesso olivare superiore e alle cellule dei nuclei cocleari.

La corteccia dorsale riceve un'afferenza dalla corteccia acustica e proietta alla porzione dorsale del corpo genicolato mediale. Alcune connessioni decorrono anche dal nucleo del lemnisco laterale alla parte profonda del collicolo superiore per il coordinamento dei riflessi in risposta a stimoli acustici e visivi.

La via acustica ascendente attraversa la linea mediana in numerosi punti, sia al di sotto sia a livello del collicolo inferiore. Tuttavia, il segnale in entrata al nucleo centrale del collicolo inferiore e ai centri superiori presenta una chiara dominanza controlaterale; durante gli stadi iniziali dell'elaborazione acustica corticale, entrambi gli emisferi rispondono più energicamente all'orecchio del lato opposto. Il corpo genicolato mediale è connesso sia in afferenza sia in efferenza alla corteccia acustica primaria, che si trova nella metà posteriore della circonvoluzione temporale superiore, e si inoltra anche nel solco laterale a costituire la circonvoluzione temporale trasversa (giro di Heschl). Le aree secondarie della corteccia uditiva sono localizzate nell'adiacente regione a cintura, mentre altre regioni di corteccia acustica associativa sono state descritte in un'area prossima alla regione a cintura, oltre la corteccia secondaria.

Il corpo calloso, in particolare il terzo posteriore, presenta fibre acustiche interemisferiche che originano dalla corteccia uditiva primaria e secondaria. Le asimmetrie nel numero delle minicolonne delle regioni acustiche primarie e associative sono state correlate al numero delle fibre assonali delle sottoregioni del corpo calloso, attraverso le quali esse proiettano (Chance et al. 2006).

È ben accertata, sia negli animali sia nell'uomo, la presenza di gradienti tonotopici nella corteccia acustica primaria. Sono state riportate differenze emisferiche per quanto riguarda la selettività di frequenza (ossia la capacità della chiocciola di discriminare le frequenze acustiche lungo la sua estensione alla maniera di un prisma acustico) e l'organiza-

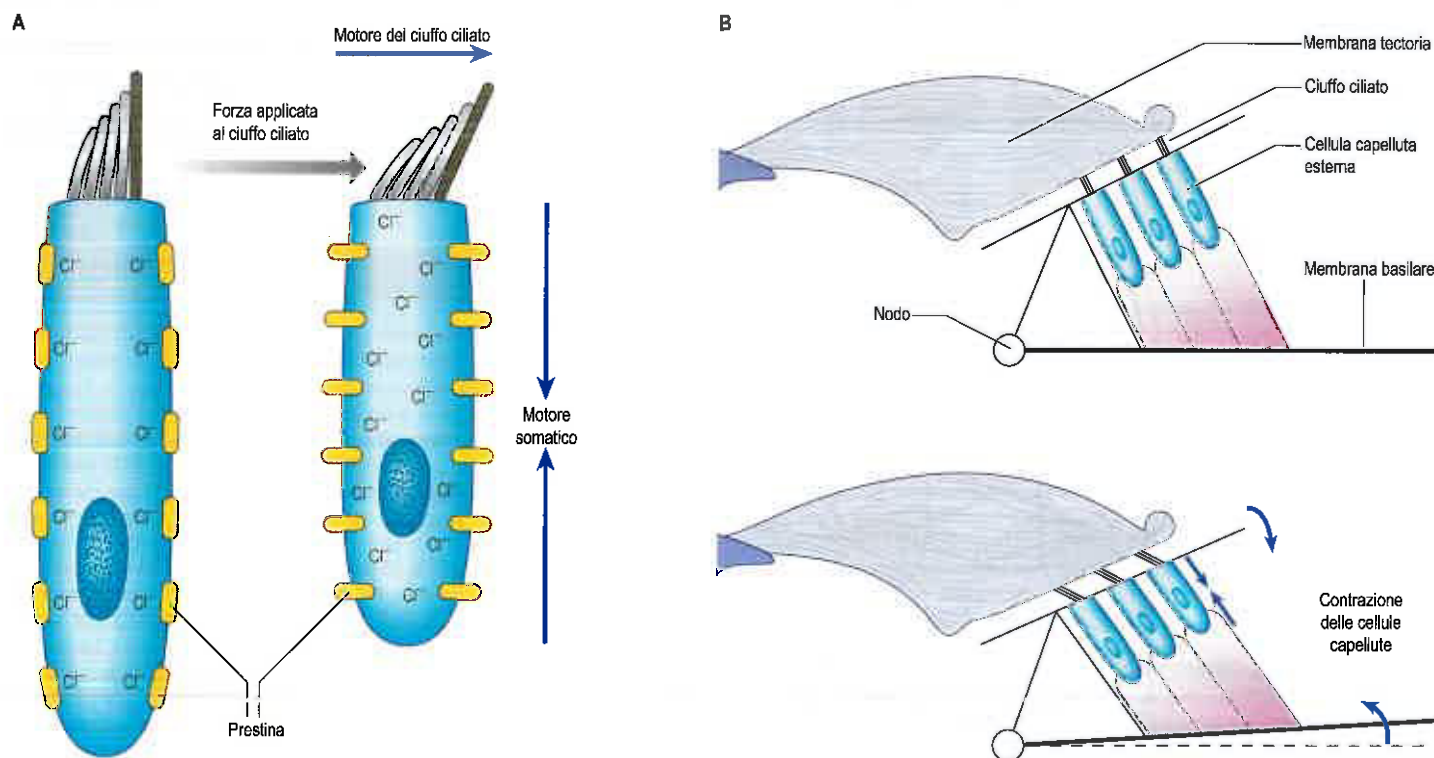


Fig. 30.19 Putativi motori delle cellule capellute esterne. Le cellule capellute esterne possono generare energia, incrementando meccanicamente le vibrazioni del ciuffo ciliato indotte dal suono e aumentando la sintonizzazione di frequenza. Sono stati proposti due meccanismi per spiegare tale amplificatore cocleare: il motore somatico e il motore del ciuffo ciliato. **A.** Allo stato di riposo, gli ioni Cl^- sono legati alle molecole di prestina nella membrana laterale della cellula capelluta. Quando viene applicata una forza al ciuffo ciliato, la cellula si depolarizza, gli ioni Cl^- si dissociano e la prestina cambia conformazione, riducendo la propria area nel piano della membrana e accorciando il corpo della cellula capelluta (motore somatico). L'adattamento dei canali di trasduzione elettromeccanica (MET), che vengono attivati dalla flessione delle stereociglia a livello delle loro basi affusolate, fa produrre al ciuffo ciliato ulteriore energia nella direzione dello stimolo (motore del ciuffo ciliato). L'estensione dei movimenti del ciuffo ciliato è stata accentuata per illustrare il concetto. **B.** Effetti del motore somatico (freccie blu) sulla meccanica dell'organo di Corti, che provocano un movimento verso il basso della lamina reticolare (la superficie superiore dell'organo di Corti) e una deflessione negativa del ciuffo ciliato. Si tratta di una via a feedback negativo, dato che la deflessione positiva del ciuffo ciliato causa la depolarizzazione delle cellule capellute esterne, la contrazione cellulare e il movimento opposto del ciuffo (si veda Fettiplace e Hackney 2006).

zazione tonotopica: l'emisfero destro, ad esempio, sembra essere più sensibile alle caratteristiche acustiche dei suoni, come l'intonazione, mentre l'emisfero sinistro sembra essere maggiormente coinvolto nell'elaborazione di dinamiche temporali, quali gli aspetti fonologici della parola. Le asimmetrie morfologiche che mostrano un maggiore sviluppo dell'emisfero sinistro nella circonvoluzione temporale superiore e nel giro di Heschl sono state correlate alla dominanza emisferica sinistra per le funzioni del linguaggio, ma non è stata definita l'esistenza di un legame diretto tra struttura e funzione; spesso gli studi mostrano differenze relative piuttosto che assolute nella specializzazione emisferica per particolari capacità elaborative.

Si pensa che la trasformazione delle caratteristiche fisiche del suono in "oggetti acustici" si verifichi nel passaggio dalla corteccia acustica primaria a quella secondaria. (Per una valutazione critica degli oggetti acustici, si veda Griffiths e Warren 2004.)

Sordità (cofosi)

Il deterioramento dell'udito è il difetto sensitivo disabilitante più comune nell'uomo. Di solito, viene effettuata una distinzione tra due cause di sordità: ipoacusia di trasmissione e ipoacusia neurosensitiva.

L'ipoacusia di trasmissione può derivare da un trauma all'orecchio esterno o medio, dall'occlusione del meato acustico esterno o da una lesione della membrana timpanica (ad es. da rumori intensi o cambiamenti di pressione eccessivi). Può essere inoltre la conseguenza di un'infezione acuta o cronica associata a una perforazione della membrana timpanica, come nell'otite media acuta. L'integrità della catena degli ossicini può essere perturbata da traumi, necrosi avascolare dell'apofisi lunga dell'incudine in seguito a un'infezione dell'orecchio medio o colesteatoma. La causa più comune di ipoacusia di trasmissione è un'effusione dell'orecchio medio (*glue ear*), in cui il liquido che ha

sostituito l'aria normalmente presente nell'orecchio medio ostacola i movimenti della membrana timpanica. Altre cause meno comuni comprendono la timpanosclerosi, in cui all'interno della membrana timpanica e della mucosa dell'orecchio medio si formano placche calcaree che irrigidiscono la membrana timpanica e limitano la mobilità della catena degli ossicini. Analogamente, nuovo osso depositato intorno alla finestra ovale e alla base della staffa, ossia la cosiddetta otosclerosi, ostacola la mobilità della staffa e determina ipoacusia di trasmissione.

L'ipoacusia neurosensitiva è la forma di deficit uditivo più frequente. Indica solitamente perdita o danno delle cellule capellute sensitive o della loro innervazione, ma può anche derivare da degenerazione della parete laterale e perdita del potenziale endolinfatico. Le cellule capellute sono particolarmente vulnerabili ai traumi meccanici prodotti da rumori ad alta intensità e ai cambiamenti del loro ambiente fisiologico causati dalle infezioni o dall'ipossia. Questi possono provocare rapidamente dei processi degenerativi che portano a perdita di cellule capellute, spesso per apoptosi, e al manifestarsi di ipoacusia o di disfunzione vestibolare. Queste alterazioni possono essere indotte da farmaci, come gli antibiotici aminoglicosidici, alcuni diuretici e determinati farmaci antitumorali. Una riduzione della sensibilità cocleare, la prebiacusia, si presenta quasi invariabilmente con l'età; le cellule capellute a livello della porzione della chiocciola sensibile alle alte frequenze tendono a scomparire per prime. Almeno il 60% delle ipoacusie può avere una base genetica, con una significativa proporzione che può essere di natura non sindromica; la maggior parte di questi geni è ereditata in maniera autosomica recessiva (Cap. 31).

La malattia di Ménière è un fastidioso disturbo dell'orecchio interno caratterizzato da episodi di ipoacusia, acufeni e vertigine. L'esame istologico di un orecchio affetto rivela idrope endolinfatica (rigonfiamento degli spazi endolinfatici) che fa ipotizzare un insufficiente drenaggio dell'endolinfa attraverso il sacco endolinfatico.

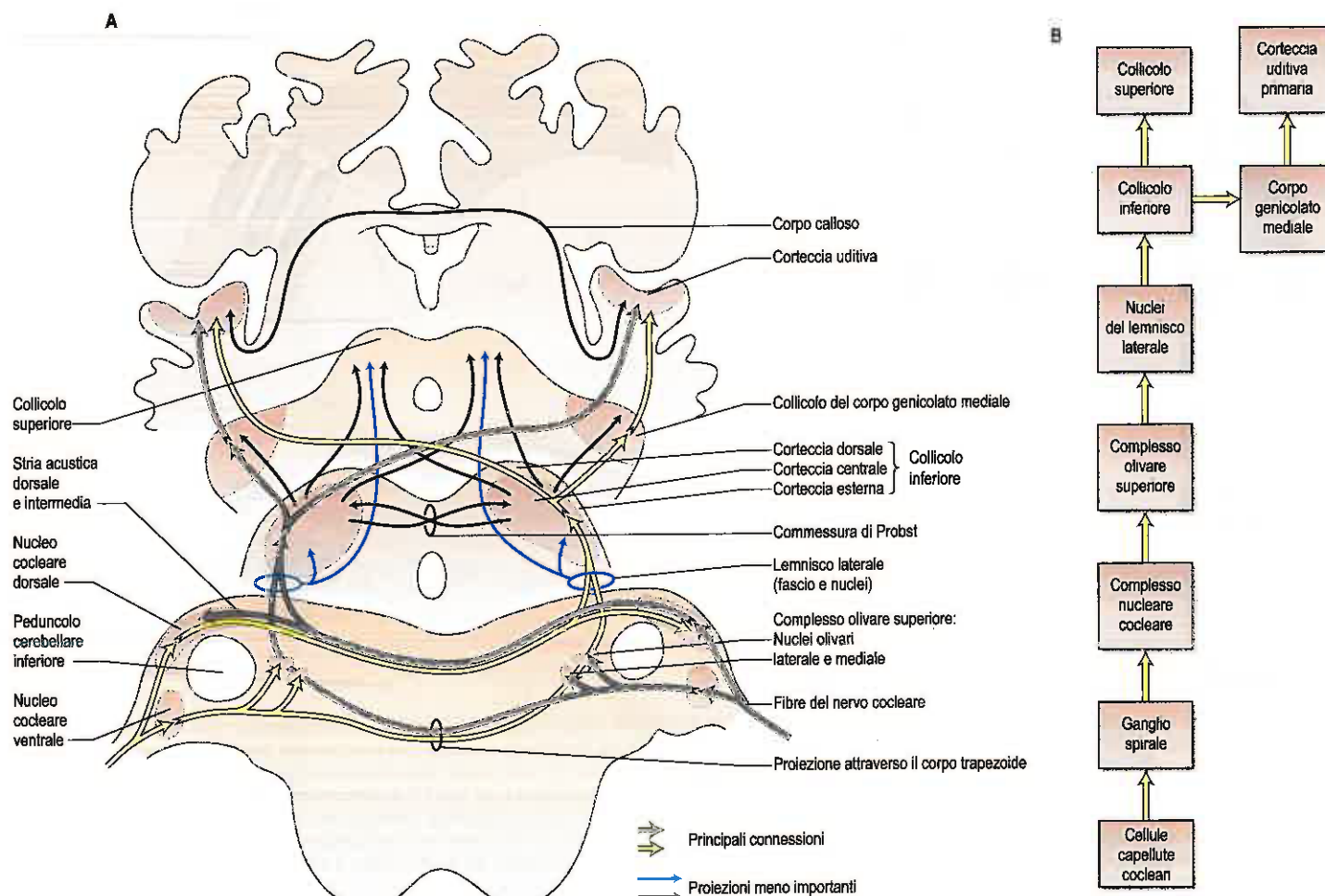


Fig. 30.20 Principali caratteristiche della via acustica ascendente. **A.** Serie di sezioni nelle quali si mostra che in questo sistema le connessioni commesurali e ipsilaterali si verificano a più livelli. Le connessioni principali sono rappresentate da frecce più spesse; le frecce più sottili indicano le proiezioni meno importanti. **B.** Principali stazioni della via acustica.

Bibliografia

Duman D, Tekin M 2013 Autosomal recessive nonsyndromic deafness genes: a review. *Front Biosci* 17:2213–36.

A review that summarizes genes and mutations reported in families with ARNSHL. Mutations in GJB2, encoding connexin 26, make this gene the most common cause of hearing loss in many populations. Other relatively common deafness genes include SLC26A4, MYO15A, OTOF, TMC1, CDH23 and TMPRSS3.

Fettiplace R, Hackney CM 2006 The sensory and motor roles of auditory hair cells. *Nat Rev Neurosci* 7:19–29.

A description of proteins involved in the sensory and motor functions of auditory hair cells, with evidence for each force generator.

Guinan J Jr 1996 Physiology of olivocochlear efferents. In: Dallos P, Popper AN, Fay RR (eds) *The Cochlea*. New York: Springer; pp. 435–502. *A comprehensive description of the efferent innervation of the cochlea and its function.*

Wangemann P, Schacht J 1996 Homeostatic mechanisms in the cochlea. In: Dallos P, Popper AN, Fay RR (eds) *The Cochlea*. New York: Springer; pp. 130–5.

A review of inner ear fluids (perilymph and endolymph), how they are produced and their possible functional significance.

Sviluppo dell'orecchio

ORECCHIO INTERNO

La formazione di un orecchio interno correttamente posizionato e ben funzionante dipende dal corredo genetico individuale e da una cascata di segnali di trascrizione espressi da numerosi tessuti, che comprendono l'orecchio interno in via di sviluppo e il mesenchima peritotico circostante, il romboencefalo adiacente, la cresta neurale e la notocorda (Ohyama et al. 2010, Sienknecht 2013).

I primi segni dello sviluppo dell'orecchio interno sono visibili poco dopo quelli associati alla formazione degli occhi. Due placche di ispessimento ectodermico, i placodi otici, appaiono lateralmente al romboencefalo nello stadio 9. Ciascun placode si invagina a guisa di fossetta otica in prossimità dei rombomeri 5 e 6 del romboencefalo e dorsalmente alla seconda tasca faringea. La fossetta si stacca dalla superficie ectodermica per formare un sacco epiteliale semplice, l'otocisti (vescicola uditiva od otica), durante lo stadio 12 (Fig. 31.1).

Alcune regioni della vescicola si differenziano in domini prosensitivi che danno origine al labirinto membranoso e ai gangli vestibolococleari (statoacustici) dell'VIII nervo cranico. La prima evidenza morfologica di questa differenziazione è rilevabile durante lo stadio 14 (a circa 33 giorni) quando la vescicola otica perde il suo aspetto iniziale piriforme. Un diverticolo tubulare, l'appendice endolinfatica, si sviluppa dal suo margine dorsomediale. La parte rimanente della vescicola, la camera utricolosacculare, si differenzia in una parte superiore ampia e

una parte inferiore più ristretta. L'appendice endolinfatica si allunga e la sua estremità si espande nel sacco endolinfatico, che è collegato alla parte superiore tramite un dotto endolinfatico ristretto.

Due diverticoli laminari, uno verticale e l'altro orizzontale, emergono dalla regione dorsale della parte superiore della camera utricolosacculare. Gli epiteli contrapposti nella regione centrale di ciascuna escrescenza si uniscono per formare una piastra di fusione, la cui parte centrale è infine riassorbita, producendo l'abbozzo dei canali semicirculari. La lamina verticale dà origine ai canali semicirculari anteriore e posteriore, che condividono un braccio comune di inserzione alla camera utricolosacculare, mentre la lamina orizzontale dà origine al canale semicircolare laterale. Una piccola espansione, l'ampolla, si forma a un'estremità di ciascun canale semicircolare.

La parte centrale della camera utricolosacculare, che ora rappresenta il vestibolo membranoso, si divide in un piccolo sacculo ventrale e in un utricolo più ampio dorsale, principalmente tramite un'invaginazione orizzontale che si estende dalla parete laterale della camera verso l'apertura del dotto endolinfatico. In questo modo, la comunicazione tra l'utricolo e il sacculo è limitata a uno stretto dotto utricolosacculare. Quest'ultimo si piega notevolmente su se stesso e il suo apice si continua con il dotto endolinfatico. Durante questo periodo, il labirinto membranoso ruota in maniera tale che il suo asse longitudinale, che inizialmente era verticale, diventa pressoché orizzontale.

L'estremità ventrale della parte inferiore della camera utricolosacculare comincia ad allungarsi. Un'evaginazione diretta medialmente, gli

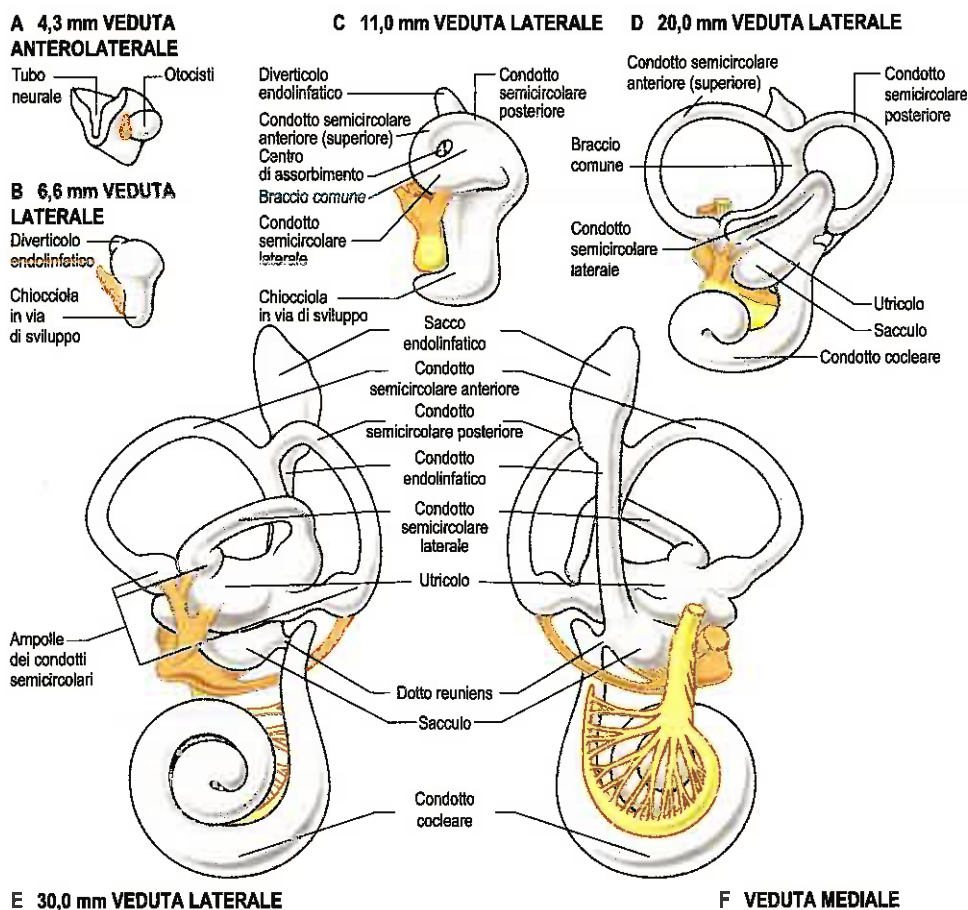


Fig. 31.1 A-F. Sviluppo del labirinto membranoso dall'otocisti, secondo gli stadi e i profili embrionali indicati. Si noti il rapporto tra le porzioni vestibolare (arancione) e cocleare (giallo) del nervo vestibolococleare.

abbozzi cocleari, si rende evidente nella parte ventrale della camera utricolosacculare nell'embrione di 7-9 mm (a circa 35 giorni). La regione prossimale del dotto cocleare continua a crescere in lunghezza e la sua regione distale si avvolge progressivamente a spirale. Quando il dotto raggiunge la sua lunghezza definitiva e la sua configurazione spirale, la sua parte prossimale si restringe, formando il dotto *reuniens* attraverso il quale il sacculo rimane collegato alla coclea. Inizialmente la coclea è organizzata in molti domini prosensitivi. Il dominio centrale darà origine all'organo di Corti. I segnali molecolari che regolano l'induzione e la differenziazione dell'organo di Corti sono complessi (Kelly e Chen 2009). Si conosce relativamente poco circa i meccanismi che individuano i territori sensitivi e non sensitivi nel dotto cocleare; vi sono evidenze circa la necessità del segnale mediato dalla proteina morfogenetica ossea (*Bone Morphogenetic Protein, BMP*) (Ohyama et al. 2010).

Le cellule derivate dall'otocisti si differenziano nei neuroni bipolari che popolano i gangli vestibolare e cocleare, nelle cellule di sostegno (Wan et al. 2013), negli epitelii della stria vascolare (gli unici a produrre endolinfa), negli epitelii di riassorbimento del sacco endolinfatico, nell'epitelio di rivestimento non specifico del labirinto membranoso e nelle cellule specializzate delle sei placche sensitive dell'orecchio interno (le creste ampollari dei tre canali semicircolari, le macule dell'utricolo e del sacculo, l'organo di Corti nella chiocciola). Ogni placca sensitiva è composta da cellule capellute meccanosensitive e da cellule di supporto non sensitive, disposte secondo uno schema a mosaico essenziale per l'udito e l'equilibrio normali. Le sole cellule dell'orecchio interno adulto che non derivano dall'otocisti sono i melanociti della stria vascolare, che originano dalla cresta neurale.

Le morfologie molto diverse delle creste, delle macule e dell'organo di Corti nell'adulto riflettono l'espressione differenziale di molteplici geni durante il loro sviluppo e la loro maturazione. La formazione dell'utricolo e del sacculo si verifica in una fase che coincide con l'inizio della polarità planare delle cellule capellute. È importante notare che lo sviluppo della caratteristica polarità planare nell'orientamento delle stereociglia delle cellule capellute meccanosensitive dell'orecchio interno dei mammiferi è oggetto di un ampio e contrastante dibattito (Deans 2013, Ezan e Montcouquiol 2013).

Nello stesso periodo in cui avvengono questi cambiamenti, le cellule mesenchimali che circondano il labirinto membranoso in via di sviluppo si trasformano in cartilagine a formare una capsula otica cartilaginea circostante. Tra le settimane 16 e 23, la capsula otica ossifica per costituire tutto il labirinto osseo dell'orecchio interno nella rocca petrosa dell'osso temporale, a eccezione del modiolio e della lamina spirale ossea, che ossificano direttamente dal tessuto connettivo. Inizialmente la capsula cartilaginea è incompleta e i gangli cocleare, vestibolare e faciale sono temporaneamente esposti nello spazio compreso tra le sue parti canalicolare e cocleare. Tali gangli sono in seguito ricoperti da un'escrescenza cartilaginea che va a circondare il nervo faciale.

Gli spazi perilinfatici si sviluppano nel tessuto connettivo embrionale tra la capsula cartilaginea e la parete epiteliale del labirinto membranoso. Nell'embrione di 11-14 mm (circa 42 giorni) è possibile osservare l'abbozzo della cisterna periotica, o spazio perilinfatico vestibolare, nel tessuto reticolare interposto tra il sacculo e la finestra del vestibolo. Le scale cocleari (scala vestibolare e scala timpanica) si sviluppano per effetto della fusione di questi spazi; il meccanismo non è noto (Kim et al. 2011). Le due scale si estendono gradualmente lungo ciascun lato del dotto cocleare; tra di esse si apre una comunicazione, l'elicotrema, quando raggiungono l'estremità del dotto a spirale.

L'abbozzo dell'VIII nervo cranico compare nell'embrione di 4-6 mm come il ganglio vestibolococleare (statoacustico) situato tra l'otocisti e il romboencefalo e, all'inizio, è fuso temporaneamente con il ganglio del nervo faciale. I neuroblasti, il cui destino è già stabilito nell'ectoderma e nel placode otico, si dipartono dalla regione anteroventrale della vescicola otica, proliferano e migrano nella sede dell'abbozzo del ganglio e vi si raggruppano. Si differenziano in neuroni sensitivi bipolari adulti e si segregano nei gangli vestibolare e spirale, ciascuno associato al ramo corrispondente dell'VIII nervo cranico. I neuroni gangliari sono insoliti, in quanto derivano esclusivamente dal placode (diversamente dai neuroni della maggior parte dei gangli craniali che presentano una duplice origine dal placode e dalla cresta neurale) e molti dei loro corpi vengono avvolti da fini guaine mieliniche. I loro processi periferici forniscono collettivamente l'innervazione afferente delle cellule capellute labirintiche, trasmettendo informazioni acustiche

e sull'equilibrio. Nei modelli animali si stanno ottenendo interessanti evidenze circa reti trascrizionali che regolano la disposizione delle cellule capellute sensitive e dei neuroni del ganglio spirale lungo un gradiente di frequenza (tonotopico) nell'ambito della coclea in via di sviluppo e che consentono ai due tipi cellulari di stabilire le giuste connessioni funzionali (Appler e Goodrich 2011, Appler et al. 2013, Coate e Kelley 2013). Il fascio olivococleare, un'escrescenza di assoni provenienti da neuroni localizzati nei complessi olivari superiori del ponte, accompagna gli assoni dell'VIII nervo cranico in via di sviluppo; questi assoni forniscono un'innervazione efferente all'orecchio interno, soprattutto verso le cellule capellute esterne dell'organo di Corti, dove si associano alla modulazione dell'udito. Nell'utero il feto percepisce i suoni per conduzione ossea; non si stabiliscono differenze interauricolari per i suoni fino alla nascita, sia essa pretermine o a termine.

ORECCHIO MEDIO (CAVITÀ TIMPANICA E TUBA FARINGOTIMPANICA O Uditiva)

Tutti i componenti dell'orecchio esterno e medio si sviluppano dal primo e dal secondo arco faringeo. La tuba faringotimpanica e la cavità timpanica sono estensioni laterali della faringe primitiva (si veda Fig. 28.4). Nell'embrione di 4-6 mm (circa 28 giorni), esse si rendono visibili come un incavo, il recesso tubotimpanico, posizionato tra il primo e il secondo arco faringeo, con un pavimento composto dal secondo arco e dalle rispettive tasche limitanti. La crescita del terzo arco faringeo fa sì che la parte prossimale del recesso rimanga ristretta, costituendo la regione della tuba uditiva e andando anche a escludere la parte più interna del secondo arco da questa porzione del pavimento. Alla fine, la parte più laterale del recesso prende contatto con la prima tasca faringea, allargandosi a formare la cavità timpanica; successivamente, il suo pavimento forma la parete laterale della cavità timpanica, approssimativamente fino al punto in cui la corda del timpano si dirama dal nervo faciale. La parete laterale della cavità timpanica accoglie gli elementi del primo e del secondo arco. Il territorio del primo arco è delimitato dalla parte situata davanti al processo anteriore del martello e, posteriormente a questo, il secondo arco forma la parete esterna, piegando anche sulla parete posteriore per comprendere la regione timpanoiale.

Inizialmente, il recesso tubotimpanico giace inferolateralmente alla capsula otica cartilaginea, una relazione spaziale che si modifica non appena la capsula si amplia e la cavità timpanica diviene anterolaterale. Dalla parte laterale della capsula si sviluppa un processo cartilagineo per formare il *tegmen tympani* (Rodríguez-Vázquez et al. 2011). Esso piega caudalmente per costituire la parete laterale della tuba uditiva, in modo da unire la cavità timpanica e la parte prossimale della tuba uditiva nella rocca petrosa dell'osso temporale. L'antro mastoideo compare come espansione dorsale della cavità timpanica durante il 6°-7° mese (alcuni autori riportano questo processo come più tardivo). Le esatte modalità con cui si verifica la formazione della cavità dell'orecchio medio non sono ben note (Sienknecht 2013); sembra si formi una cavità in un ispessimento della cresta neurale (Thompson e Tucker 2013).

La catena degli ossicini dell'orecchio medio deriva dalla cresta neurale, ossia dalle cellule della cresta che sono migrate dai rombomeri 1-4 nel mesenchima del primo e del secondo arco faringeo. Il martello si sviluppa dall'estremità dorsale della cartilagine mandibolare ventrale (di Meckel) del primo arco. L'incudine si sviluppa dalla cartilagine dorsale del primo arco, che probabilmente è omologa all'osso quadrato degli uccelli e dei rettili. L'origine della staffa nell'uomo rimane controversa: si pensa che derivi principalmente da un abbozzo localizzato nell'estremità craniale della cartilagine del secondo arco faringeo, inizialmente come un anello (staffa anulare) che va a circondare la piccola arteria stapedia (Rodríguez-Vázquez 2005). Gli ossicini rimangono inseriti nel tetto mesenchimale della cavità timpanica fino all'8° mese di gestazione, quando il mesenchima è riassorbito. Quando ciò si verifica, gli ossicini rimangono sospesi nella cavità timpanica in via di sviluppo, all'inizio tramite mesenteri endodermici transitori, quindi per mezzo di legamenti di sostegno. Essi vengono ricoperti dalla mucosa dell'orecchio medio quando, dopo la nascita, la cavità timpanica si riempie di aria. Ulteriori modifiche evolutive postnatali contribuiscono alla maturazione funzionale dell'orecchio medio.

Ciascuno dei due abbozzi del muscolo stapedio rimane in prossimità dell'arteria stapedia e del nervo faciale nel secondo arco mesenchimale quando l'embrione misura 13-17 mm. Il tensore del timpano comincia a formarsi vicino all'estremità del recesso tubotimpanico quasi contemporaneamente rispetto al primo arco mesenchimale. L'eminanza piramidale si forma all'interno di una condensazione del mesenchima intorno al ventre dello stapedio (Rodríguez-Vázquez 2009). La membrana faringea che separa la cavità timpanica dal meato acustico esterno si sviluppa in direzione della membrana del timpano.

ORECCHIO ESTERNO

Il meato acustico esterno si sviluppa dall'estremità dorsale della prima tasca faringea (jomandibolare) (si veda Fig. 28.4). Vicino alla sua estremità dorsale, tale solco si estende internamente come un meato primario imbutiforme, dal quale si sviluppano l'intera parte cartilaginea del meato e una piccola area del suo tetto. Una spessa spina epidermica si estende dalla tuba verso l'interno, lungo il pavimento del recesso tubotimpanico. Successivamente, le cellule nel centro della spina degenerano per produrre la parte interna del meato (meato secondario). Lo strato epidermico della membrana timpanica si forma dalle cellule ectodermiche più profonde della spina epidermica, mentre lo strato fibroso origina dal mesenchima tra la lamina meatale e il pavimento endodermico del recesso tubotimpanico. La parte ossea del meato acustico esterno si sviluppa dopo la nascita dall'anello timpanico della parte squamosa dell'osso temporale; la parte cartilaginea si sviluppa molto più precocemente e indipendentemente dalla parte ossea (Ikari et al. 2013).

Lo sviluppo del padiglione auricolare comincia in seguito alla comparsa di sei rilievi tissutali, i rilievi auricolari, che si formano intorno ai margini della porzione dorsale della prima tasca faringea. Di questi sei, tre sono sul margine caudale del primo arco faringeo (mandibolare) e tre sul margine craniale del secondo arco faringeo (joideo) (si veda Fig. 28.3A). I rilievi compaiono a partire dallo stadio 15: prima di allora è possibile identificare solo il rilievo più ventrale sull'arco mandibolare che, in seguito, andrà a formare il trago. Il resto del padiglione origina nel mesenchima dell'arco joideo, che si estende anteriormente intorno all'estremità dorsale dei residui della prima tasca faringea per formare un rilievo carenato che rappresenta il precursore dell'elice. Il contributo fornito dall'arco mandibolare alla formazione del padiglione auricolare è maggiore alla fine del 2° mese, dopodiché, con il prosieguo dello sviluppo, si riduce relativamente fino a che l'area di cute innervata dal nervo mandibolare si prolunga poco al di sopra del trago. Il lobulo è l'ultima parte del padiglione a svilupparsi.

Alcune malformazioni congenite frequenti del padiglione auricolare sono descritte nel Capitolo 29.

IPOACUSIA EREDITARIA

L'ipoacusia prelinguale è l'anomalia congenita più comune, interessando 2-6/1.000 neonati: almeno i due terzi dei casi riportati nei Paesi sviluppati dipendono da fattori genetici e sono classificati come non sindromici (tipicamente ipoacusia neurosensoriale, responsabile di circa il 70% dei casi) e sindromici (ipoacusie neurosensoriale, di conduzione e mista, responsabili di circa il 30% dei casi). È stato identificato un certo numero di molecole potenzialmente implicate nelle ipoacusie geneticamente determinate, tra cui *TGFB1*, *BMP4*, *ERK1/2* e molti geni *GPCR* (Stamatiou e Stankovic 2013). L'elenco dei cromosomi e dei geni specifici implicati nelle ipoacusie neurosensoriali è riportato da Hildebrand et al. (2010). Le alterazioni strutturali risultanti dall'espressione genica assente o alterata durante lo sviluppo dell'orecchio comprendono la displasia del labirinto (ad es. una riduzione del numero delle spirali della coclea o una dilatazione del dotto endolinfatico), la disposizione disordinata delle stereociglia delle cellule capellute sensitive, la perdita di componenti del citoscheletro di queste cellule e difetti del ricircolo del K^+ attraverso le *gap junction* presenti tra le cellule capellute attivate.

Bibliografia

- Appler JM, Lu CC, Druckenbrod NR et al 2013 *Gata3* is a critical regulator of cochlear wiring. *J Neurosci* 33:3679-91.
Uses conditional knockout mice to show that the transcription factor Gata3 (expressed in spiral ganglion neurons throughout their development) is apparently essential for the formation of precisely wired connectivity in the cochlea.
- Deans MR 2013 A balance of form and function: planar polarity and development of the vestibular maculae. *Semin Cell Dev Biol* 24:490-8.
Reviews the significance of planar polarity on vestibular system function and the molecular mechanisms associated with the development of planar polarity at three different anatomical scales (subcellular, cellular and tissue) in vestibular hair cells.
- Hildebrand MS, Hussein M, Smith RJH 2010 Genetic sensorineural hearing loss. In: Cummings Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 5th ed. Philadelphia: Elsevier, Mosby; Ch 147.
This chapter reviews the classification and genetics of sensorineural hearing loss.
- O'Rahilly R 1983 The timing and sequence of events in the development of the human eye and ear during the embryonic period proper. *Anat Embryol (Berl)* 168:87-99.
This paper presents the stages of human ear development.
- Stamatiou GA, Stankovic KM 2013 A comprehensive network and pathway analysis of human deafness genes. *Otol Neurotol* 34:961-70.

Lo sviluppo dell'occhio richiede una serie di interazioni induttive fra tessuti contigui a livello della testa dell'embrione. Questi sono: il neuroectoderma prosencefalico (che forma la retina sensitiva e le strutture pigmentate accessorie), la superficie ectodermica (che forma il cristallino e l'epitelio corneale) e il frapposto mesenchima della cresta neurale (che partecipa alla formazione delle tonache fibrose dell'occhio e dei tessuti del segmento anteriore). Una vasta regione anteriore del neuroectoderma, caratterizzata dall'attivazione di numerosi regolatori trascrizionali contenenti geni homeobox, inclusi *PAX6*, *RX*, *SIX3* e *OTX2*, sviluppa il potenziale per formare le vescicole ottiche. Le successive interazioni tra il mesenchima e il neuroectoderma, che coinvolgono l'espressione della proteina di secrezione *SHH* a livello della linea mediana, suddividono questa regione del campo oculare in domini bilaterali nelle future sedi degli occhi (Chow e Lang 2001). La perdita della funzione della proteina *SHH* provoca oloprosencefalia e una serie di malformazioni che possono includere la ciclopia, dovuta a una separazione incompleta del prosencefalo (Dubourg et al. 2004).

In una coltura tridimensionale di cellule staminali embrionali murine integrate dai corretti fattori di crescita e da *Matrigel*[®] (per favorire la formazione della membrana basale), ma in assenza di epitelio della superficie ectodermica o del cristallino, si sviluppa una vescicola epiteliale, la quale va incontro a un cambiamento dinamico della forma per formare un calice ottico a due strati (Eiraku e Sasai 2012). Il tessuto così formatosi ha dimostrato migrazione nucleare intercinetica e un'architettura completamente stratificata simile a quella degli occhi nel periodo postnatale, che comprende sinapsi appropriate. Risultati simili, ossia la produzione dell'architettura della retina e delle cellule epiteliali pigmentate della retina, sono stati riportati utilizzando cellule staminali embrionali umane (Nakano et al. 2012, Zhu et al. 2013).

Il parallelo processo di formazione del cristallino sembra dipendere da un breve periodo di influenza induttiva che si estende attraverso la superficie ectodermica dalla placca neurale rostrale e genera un'area di formazione del cristallino a livello della testa. Interazioni reciproche, necessarie per il completo sviluppo di entrambi i tessuti, si verificano quando la vescicola ottica si sviluppa e prende contatto con l'ectoderma dell'abbozzo del cristallino (Saha et al. 1992, Nakano et al. 2012, Fuhrmann 2010). Il tessuto vascolare dell'occhio in via di sviluppo si forma per angiogenesi locale o vasculogenesi dal mesenchima angiogenico (Hughes et al. 2000). (Per la descrizione dello sviluppo dell'occhio, si veda O'Rahilly 1966, 1983.)

COMPONENTI EMBRIONALI DELL'OCCHIO

Il primo segno morfologico dello sviluppo dell'occhio è un ispessimento delle pieghe neurali diencefaliche al 29° giorno postovulatorio, quando l'embrione ha 7-8 somiti. Questo abbozzo dell'occhio (campo oculare) si estende su entrambi i lati della placca neurale e attraversa la linea mediana a livello del chiasma primordiale. Una lieve rientranza trasversale, il solco ottico, compare sulla superficie interna dell'occhio primordiale su ciascun lato del cervello. Durante il periodo nel quale il neuroporo rostrale si chiude, all'incirca nel 30° giorno (stadio 11), le pareti del diencefalo 1 (si veda Fig. 9.2) cominciano a evaginare a livello del solco ottico, proiettandosi lateralmente verso la superficie ectodermica, in modo che, entro il 32° giorno, si formano le vescicole ottiche. Il mancato differenziamento e il mancato sviluppo della vescicola ottica sono associati alla mutazione di una serie di geni regolatori della trascrizione espressi nel campo oculare e conducono all'anofthalmia (assenza dell'occhio) (Graw 2003). Il lume di ciascuna vescicola ottica è continuo con quello del diencefalo 1; la vescicola è circondata da una guaina di cellule mesenchimali derivanti dal mesenchima della testa e dalla cresta neurale. Entro il 31° giorno, il differenziamento regionale è evidente in ciascuno dei tessuti da cui l'occhio ha

origine. La vescicola ottica si differenzia chiaramente nelle sue tre parti principali: alla giunzione con il diencefalo, una regione a pareti spesse contrassegna il futuro peduncolo ottico; lateralmente, il tessuto che diventerà la retina sensitiva (nervosa) forma un disco piatto di epitelio ispessito in stretto contatto con la superficie ectodermica; la parte a pareti sottili che giace tra queste regioni successivamente formerà lo strato pigmentato della retina (epitelio retinico pigmentato). L'area di superficie ectodermica che è strettamente giustapposta alla vescicola ottica distale si ispessisce per formare il placode del cristallino e la guaina mesenchimale delle vescicole comincia a mostrare segni di angiogenesi. Tra il 33° e il 35° giorno postovulatorio, il placode del cristallino e la vescicola ottica vanno incontro a fenomeni morfogenetici coordinati. Il placode del cristallino si invagina, formando una depressione che si stacca dalla superficie ectodermica per formare la vescicola del cristallino (Fig. 32.1). La superficie ectodermica riforma al di sopra di esso uno strato continuo che diventerà l'epitelio corneale. La parte laterale della vescicola ottica si invagina per formare un calice: lo strato interno (che è rivolto verso la vescicola del cristallino) diventerà la retina sensitiva (nervosa); lo strato esterno, influenzato da segnali provenienti dal circostante mesenchima extraoculare, diventa l'epitelio pigmentato della retina. A causa di questi movimenti di ripiegamento, quelle che erano le facce apicali (luminali) dei due strati del calice si trovano ora l'una di fronte all'altra in un lume molto ridotto, lo spazio intraretinico. Lo strato pigmentato si attacca alla guaina mesenchimale, ma la giunzione tra lo strato pigmentato e quello sensitivo è meno stabile e costituisce il sito di possibile distacco patologico della retina. I due strati si continuano a livello del labbro del calice (Fig. 32.2). La parte ristretta della vescicola ottica tra la base del calice e il cervello forma il peduncolo ottico. Come avviene per l'invaginazione della parte laterale della vescicola ottica, anche la faccia ventrale della vescicola e la parte distale del peduncolo si invaginano in maniera simile, formando un ampio solco, la fessura coroidea (ottica), attraverso la quale si estendono il mesenchima e l'arteria jaloidea. Questi ripiegamenti comportano una crescita differenziale e movimenti di vari tipi cellulari, nonché elevati livelli di proliferazione nello strato neuroepiteliale interno.

A mano a mano che la crescita continua, la fessura si chiude e l'arteria viene inclusa nella parte distale del peduncolo. Il processo di fusione è caratterizzato da apoptosi ai margini della fessura. La mancata chiusura della fessura ottica è una rara anomalia che si accompagna a un corrispondente deficit della coroide e dell'iride (coloboma congenito) ed è spesso associata a microftalmia (occhi piccoli). La ridotta crescita del calice ottico causata dalla mutazione del gene homeobox *CHX10*, che è importante per il differenziamento e lo sviluppo della retina nervosa, è una causa nota di microftalmia (Graw 2003). L'anofthalmia, la microftalmia e il coloboma sono associati anche alla mutazione del gene *SOX2*.

DIFFERENZIAZIONE DEGLI ELEMENTI FUNZIONALI DELL'OCCHIO

I processi di sviluppo appena descritti portano le componenti embrionali dell'occhio a stabilire le relazioni spaziali richieste per il passaggio, la messa a fuoco e la percezione della luce. La fase successiva dello sviluppo coinvolge ulteriori fenomeni morfogenetici e differenzamenti fenotipici per dare vita alle strutture specializzate dell'organo adulto.

Il calice ottico si modella, dalla base al margine, in regioni con funzioni distinte. Numerosi fattori di secrezione, comprese le proteine morfogenetiche dell'osso (BMP), l'acido retinoico e l'*SHH*, e regolatori trascrizionali, tra cui *PAX6* e *PAX2*, sono importanti per il differenziamento di ciascuna area (Chow e Lang 2001, Sinn e Wittbrodt 2013). Il foglietto esterno del calice ottico rimane uno strato sottile di cellule

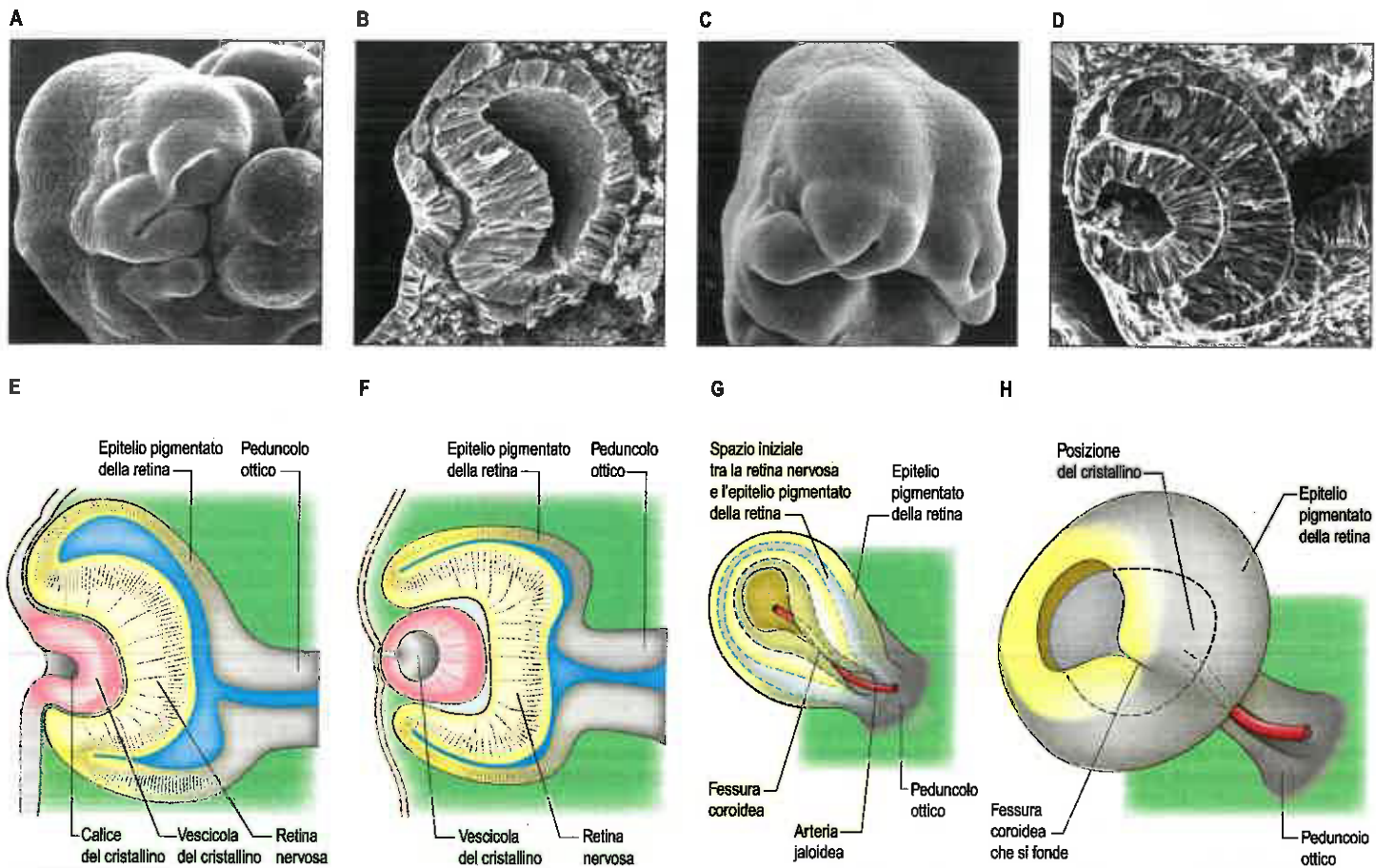


Fig. 32.1 Sviluppo e morfogenesi del calice ottico. **A-D.** Micrografie a scansione elettronica delle prime fasi di sviluppo dell'occhio: **(A)** e **(C)** rappresentano una veduta esterna, mentre in **(B)** e **(D)** sono raffigurate sezioni longitudinali dell'occhio. **(B)** ed **(E)** mostrano l'invaginazione iniziale del placode del cristallino e la trasformazione della vescicola ottica in calice ottico. **(F)** e **(D)** raffigurano la formazione della vescicola del cristallino e dei due strati della retina (nervosa e pigmentato). **(G)** e **(H)** rappresentano immagini tridimensionali della porzione esterna del calice ottico. **G.** Formazione iniziale della fessura coroidea lungo la parete del calice ottico e del peduncolo ottico; sono raffigurati gli strati della retina. **H.** Fessura coroidea fusa; la posizione del cristallino all'interno del calice ottico è indicata dalla linea tratteggiata. (A-D. Per gentile concessione del Prof. Kathleen Sulik PhD, University of North Carolina.)

che, intorno al 36° giorno, comincia ad acquisire melanosomi pigmentati e a formare l'epitelio pigmentato della retina. In un processo parallelo, che comincia prima dell'invaginazione, le cellule del foglietto interno del calice proliferano per formare un neuroepitelio pseudostratificato spesso, ossia la futura retina nervosa, sulla base e sui lati dello stesso. La regione periferica intorno al labbro del calice si estende e, a livello del margine, si differenzia ulteriormente nelle componenti della futura iride, ma anche nel corpo ciliare, un poco più indietro e accanto alla retina nervosa (si veda Fig. 32.2). L'evoluzione di questo profilo morfogenetico si riflette nelle differenze regionali relative all'espressione di vari tipi di geni che codificano regolatori trascrizionali e che, verosimilmente, giocano ruoli chiave nel controllo e nella coordinazione dello sviluppo. Prima e durante il palese differenziamento dei vari tipi cellulari, vengono espressi diversi gruppi di geni. Ad esempio, *PAX6* viene espresso nelle future regioni ciliare e dell'iride del calice ottico: i soggetti eterozigoti per le mutazioni di *PAX6* non hanno l'iride (aniridia), il che suggerisce un ruolo causale di questo gene nello sviluppo della stessa. I geni espressi nell'occhio, inoltre, sono spesso attivi in diverse altre specifiche aree dell'embrione, il che può parzialmente giustificare il coinvolgimento dell'occhio e di altri organi in sindromi che derivano da singole lesioni genetiche: la mutazione di *PAX2*, ad esempio, provoca coloboma e deficit renali, riflettendo le sue sedi di espressione genica (Graw 2003).

Sviluppo della retina nervosa

La retina nervosa in via di sviluppo consta di una zona nucleare esterna, che contiene le cellule progenitrici della retina neuroepiteliale in divisione, e di una zona marginale interna, che inizialmente è priva di nuclei. Al 37° giorno circa, le cellule della zona nucleare invadono la

zona marginale ed, entro lo stadio 18 (44° giorno), lo strato nervoso della retina è formato dagli strati neuroblastici interno ed esterno. Le analisi delle discendenze cellulari hanno evidenziato che sette tipi di cellule retiniche derivano tutti da una comune cellula retinica progenitrice multipotente. I differenti tipi cellulari della retina appaiono (nel momento in cui cessano di dividersi) in una sequenza costante durante lo sviluppo: le cellule gangliari, le cellule amacrine, i coni e le cellule orizzontali si sviluppano precocemente, mentre le cellule bipolari, i bastoncelli e le cellule gliali di Müller si sviluppano successivamente (Cepko et al. 1996). Le cellule appena originatesi migrano dalla superficie apicale (ventricolare) verso l'appropriato strato cellulare all'interno della retina in via di sviluppo, definendo la sua caratteristica struttura laminare. In un primo momento, lo strato delle cellule gangliari in via di sviluppo si separa dagli strati neuroblastici, attraverso la formazione dello strato plessiforme interno. Successivamente, lo strato nucleare interno, che accoglie le cellule amacrine, orizzontali, bipolari e le cellule gliali di Müller in via di sviluppo, si separa dallo strato nucleare esterno contenente i coni e i bastoncelli in formazione mediante la costituzione dello strato plessiforme esterno. I neuroni retinici maturi compaiono inizialmente nella parte centrale della retina. Entro l'8° mese tutti i suddetti strati della retina sono identificabili. Tuttavia, i fotorecettori continuano a differenziarsi anche dopo la nascita, comportando un progressivo aumento della risoluzione e della sensibilità; la macula non raggiunge la maturità fino al 15°-45° mese dopo la nascita (Hendrickson e Yuodelis 1984).

Il differenziamento divergente degli strati pigmentato e sensitivo della retina dal neuroepitelio della vescicola ottica, inizialmente bipotente, implica l'attivazione di geni regolatori di regioni specifiche, ad esempio *CHX10* nella futura retina nervosa e *MITF* nel futuro epitelio pigmentato (Bharti et al. 2006). Il modellamento mediante espressione

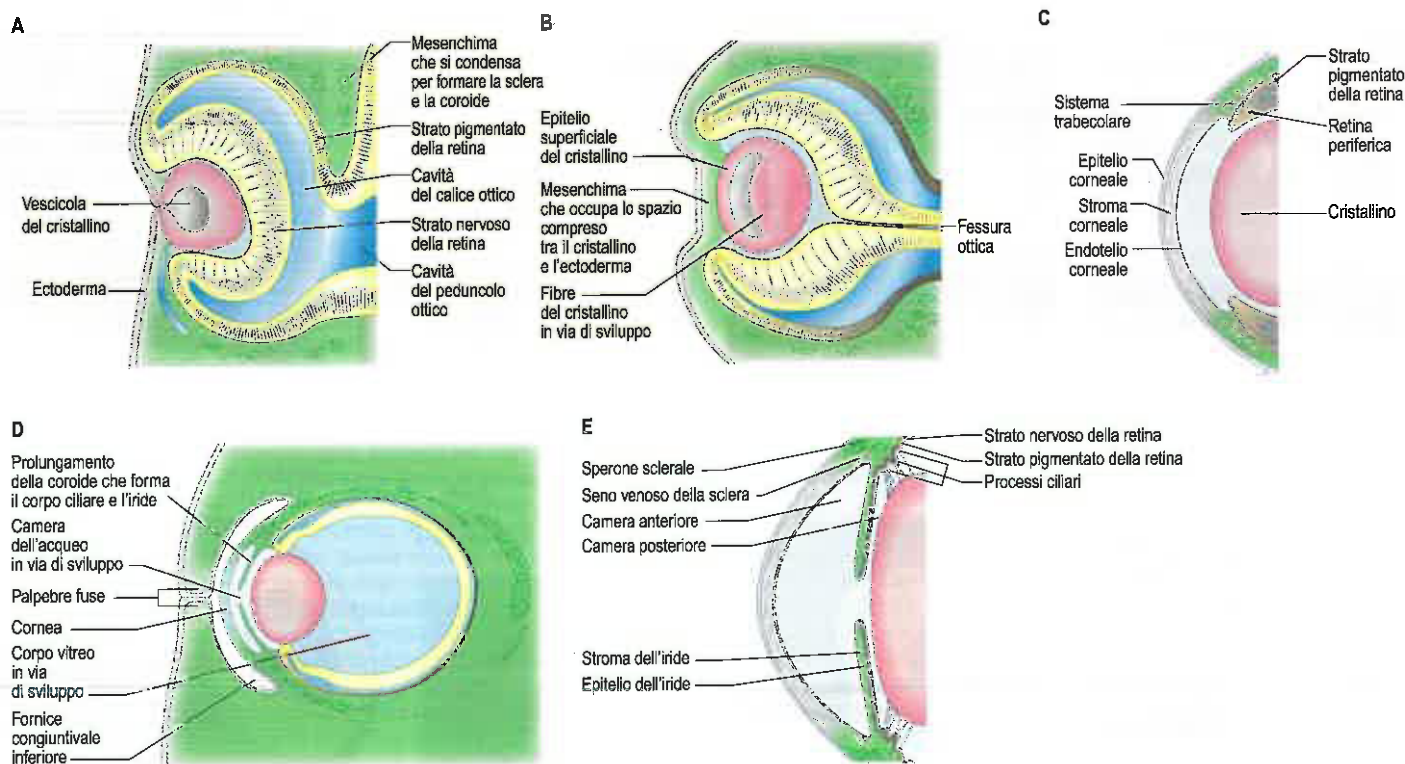


Fig. 32.2 Sezioni attraverso gli occhi in via di sviluppo di embrioni umani. **A.** Embrione con lunghezza vertice-sacro (CRL) di 8 mm; stadio 16. Sono mostrati lo spesso strato nervoso e il più sottile strato pigmentato della retina in via di sviluppo e il cristallino. I due strati del calice ottico embrionale sono separati dallo spazio intraretinico. **B.** Embrione con CRL di 13,2 mm; stadio 17. La superficie ectodermica anteriore al cristallino forma l'epitelio corneale, mentre lo stroma corneale e l'endotelio si differenzieranno dal mesenchima di invasione (che origina nella cresta neurale e nei mesoderma). **C.** Embrione con CRL di 40 mm. È visibile lo sviluppo della camera anteriore dell'acqueo, con i prolungamenti della corioide e l'iride. Le palpebre sono sviluppate e fuse tra loro ed è possibile osservare l'estensione dei fomici congiuntivali. **D.** La crescita anteriore della retina periferica, lo strato pigmentato della retina e la proliferazione mesenchimale in corrispondenza della parte anteriore della retina daranno origine al corpo ciliare e all'iride. La superficie ectodermica anteriore al cristallino forma l'epitelio corneale, mentre lo stroma corneale e l'endotelio si differenzieranno dal mesenchima di invasione (che origina nella cresta neurale e nel mesoderma). **E.** Dettagli del tratto uveale in via di sviluppo. Si notino lo sviluppo delle camere anteriore e posteriore dell'acqueo, separate dall'iride, e l'inserzione del cristallino nel corpo ciliare.

genica è un aspetto importante per generare l'identità regionale del calice ottico e la successiva maturazione di questi rispettivi tessuti. Fattori solubili provenienti dalla retina stimolano la distribuzione polarizzata delle proteine della membrana plasmatica e la formazione di *tight junction* nell'epitelio pigmentato. Il differenziamento della retina nervosa è mediato da numerosi fattori di crescita, inclusi i fattori di crescita dei fibroblasti, l'SHH e l'acido retinoico. Anche i geni proneurali regolatori trascrizionali del tipo "basic helix-loop-helix" svolgono un ruolo centrale nella regolazione del destino differenziale delle cellule retiniche. Tuttavia, l'epitelio pigmentato conserva inizialmente il potenziale di trasformazione in retina nervosa e agirà in tal senso in caso di danneggiamento della retina embrionale, dimostrando la plasticità della iniziale acquisizione della competenza a differenziarsi verso il destino di epitelio pigmentato o verso quello di retina nervosa.

La vascolarizzazione della retina deriva dall'aggregazione di cellule fusiformi (cellule mesenchimali) che provengono dal disco ottico entro la 15ª settimana e formano i cordoni vascolari, in modo coerente con la formazione dei vasi per vasculogenesi, che danno origine al plesso interno della retina. La formazione dei vasi nelle porzioni temporale e periferica della retina avviene mediante angiogenesi. I nuovi segmenti vascolari originano da vasi preesistenti e, per angiogenesi, crescono tangenzialmente nel neuroepitelio (Hughes et al. 2000).

Nervo ottico

Il nervo ottico si sviluppa dal peduncolo ottico. Il centro del calice ottico, dove la fessura ottica è più profonda, formerà successivamente il disco ottico, dove la retina nervosa è in continuità con il corrispondente strato di cellule invaginate del peduncolo ottico: pertanto, gli assoni in via di sviluppo delle cellule gangliari passano direttamente nella parete del peduncolo, trasformandolo in nervo ottico. La mielinizzazione degli assoni all'interno del nervo ottico inizia poco prima della nascita, ma il processo si completa solo qualche tempo dopo. Il chiasma ottico

si forma dall'incontro e dalla parziale decussazione degli assoni all'interno dei due nervi ottici nella parte ventrale della lamina terminale (a livello della giunzione del telencefalo con il diencefalo nel pavimento del terzo ventricolo). Superato il chiasma, gli assoni continuano come tratti ottici, decorrendo principalmente verso i corpi genicolati laterali e il tetto superiore del mesencefalo.

Corpo ciliare

Il corpo ciliare è una struttura composta. Le sue componenti epiteliali costituiscono la regione dello strato interno della retina, tra l'iride e la retina nervosa, e lo strato esterno adiacente dell'epitelio pigmentato. Qui le cellule si differenziano in stretta associazione con il mesenchima circostante, per formare delle pieghe altamente vascolarizzate, capaci di secernere umore acqueo nel globo oculare.

La superficie interna del corpo ciliare costituisce il sito di inserzione per il cristallino. Lo strato esterno si associa a un muscolo liscio derivante dalle cellule mesenchimali della corioide, che giacciono tra la condensazione sclerale anteriore e l'epitelio ciliare pigmentato (pag. 709).

Irìde

L'iride si sviluppa dall'apice del calice ottico, dove i due strati neuroepiteliali permangono sottili e si associano a tessuto connettivo muscolare vascolarizzato. I muscoli sfintere e dilatatore della pupilla hanno l'insolita caratteristica di originare dal neuroectoderma e si sviluppano quale risultato di un'ulteriore crescita e differenziamento dei due strati del calice ottico. Le cellule mesenchimali, prevalentemente composte dalle cellule della cresta neurale migrate anteriormente al cristallino, formano lo stroma dell'iride ricco di collagene; si trovano al di sopra dell'epitelio pigmentato dell'iride, che è in continuità con il corpo ciliare e con la retina nervosa ed è di origine neuroectodermica. Il colore

definitivo dell'iride si sviluppa dopo la nascita e dipende dai relativi contributi forniti dall'epitelio pigmentato sulla faccia posteriore dell'iride, ma anche dai melanociti derivanti dalla cresta neurale e presenti nello stroma mesenchimale dell'iride. Se è presente soltanto l'epitelio pigmentato, l'occhio appare blu, mentre se c'è un apporto aggiuntivo dato dai melanociti, l'occhio appare marrone. L'aniridia, ossia l'assenza dell'iride, è generalmente causata da mutazioni eterozigoti di *PAX6*.

Cristallino

Il cristallino si sviluppa dalla vescicola omonima (si vedano Figg. 32.1F e 32.2A). All'inizio, è una sfera di epitelio attivamente proliferante, ma dallo stadio 16 vi è una visibile differenza tra il sottile epitelio anteriore (ossia quello esposto verso l'esterno) e l'epitelio posteriore ispessito. Le cellule della parete posteriore si allungano e riempiono la vescicola (si veda Fig. 32.2B,C), riducendo la cavità originaria a una fessura intorno al 44° giorno. Le cellule posteriori accumulano una concentrazione notevolmente elevata di proteine (cristalline), che le rende trasparenti; inoltre, tali cellule vengono densamente stipate all'interno del cristallino, sotto forma di fibre primarie del cristallino. Le cellule della regione equatoriale del cristallino si allungano e forniscono fibre secondarie del cristallino per il corpo dello stesso, secondo un processo che prosegue nella vita adulta, sostenuto dalla continua proliferazione delle cellule dell'epitelio anteriore (pag. 707). La polarizzazione e la crescita del cristallino sembrano dipendere dalla distribuzione differenziale dei fattori solubili, che promuovono la divisione cellulare o il differenziamento delle fibre del cristallino e sono rispettivamente presenti nella camera anteriore e nel corpo vitreo. Le cataratte congenite possono essere associate a mutazioni di geni che codificano per proteine strutturali del cristallino, in particolare le cristalline, nonché di geni che codificano per fattori regolatori della trascrizione espressi specificamente nel cristallino, come *MAF* e *PITX3*, necessari per il normale sviluppo del cristallino e capaci di influenzare anche la crescita fisiologica del globo oculare (Graw 2003, Graw 2010).

Il cristallino in formazione viene circondato da una condensazione mesenchimale vascolare, la capsula vascolare, la cui porzione anteriore è definita membrana pupillare. La porzione posteriore della capsula viene vascolarizzata da rami provenienti dall'arteria jaloidea, mentre la porzione anteriore riceve apporto vascolare da rami delle arterie ciliari anteriori. Nel corso del 4° mese, l'arteria jaloidea emana rami per la retina. Entro il 6° mese, tutti i vasi si atrofizzano tranne l'arteria jaloidea, che si occlude durante l'8° mese di vita intrauterina, benché la sua porzione prossimale persista nell'adulto sotto forma di arteria centrale della retina. L'atrofia della vascolarizzazione jaloidea e della membrana pupillare sembra rappresentare un processo attivo di rimodellamento tissutale programmato, macrofago-dipendente: nella persistenza del vitreo iperplastico primitivo, una condizione in cui viene a mancare la normale regressione della vascolarizzazione jaloidea, si verificano disturbi visivi. Il canale jaloideo, che trasporta i vasi attraverso il vitreo, persiste dopo l'obliterazione dei vasi. Nel neonato si estende più o meno orizzontalmente dal disco ottico alla faccia posteriore del cristallino, ma quando l'occhio adulto viene esaminato con una lampada a fessura, il decorso del canale si presenta ondulato, piegandosi verso il basso mentre si avvicina al cristallino. Con la perdita dei suoi vasi sanguigni, la capsula vascolare scompare e la nutrizione del cristallino diventa dipendente dalla diffusione attraverso gli umori acqueo e vitreo. Il cristallino resta racchiuso all'interno della capsula omonima, una lamina basale ispessita derivante dall'epitelio del cristallino stesso. Talvolta, la membrana pupillare persiste alla nascita, dando origine all'atresia congenita della pupilla.

Corpo vitreo

Il corpo vitreo si sviluppa tra il cristallino e il calice ottico, come gel avascolare e trasparente di sostanza extracellulare. L'origine precisa del vitreo rimane controversa. In un primo momento, il cristallino primordiale e la vescicola ottica sono in connessione, ma poi si distanziano in seguito alla chiusura della vescicola del cristallino e alla formazione del calice ottico, rimanendo connessi grazie a una rete di fini processi citoplasmatici. Tale rete, derivata in parte dalle cellule del cristallino e in parte da quelle della retina, costituisce il corpo vitreo primitivo. Inizialmente questi processi citoplasmatici si connettono all'intera area neu-

roretinica del calice, ma successivamente si limitano alla regione ciliare, dove, in seguito a un processo di condensazione, costituiscono la base dei legamenti sospensori della zonula ciliare. Il mesenchima vascolare, che penetra nel calice attraverso la fessura coroidea e intorno all'equatore del cristallino, si associa localmente con tale tessuto reticolare, contribuendo alla formazione del corpo vitreo.

Segmento anteriore

Le cellule mesenchimali che originano nella cresta neurale migrano anteriormente intorno al calice ottico e tra la superficie ectodermica e il cristallino per contribuire allo sviluppo delle strutture del segmento anteriore, tra cui il corpo ciliare, l'iride, la cornea e i tessuti dell'angolo iridocorneale (si veda Fig. 32.2C-E) (Gould et al. 2004). La camera anteriore si manifesta inizialmente come una fessura all'interno di questo tessuto mesenchimale. Il mesenchima superficiale alla fessura forma lo stroma e l'endotelio della cornea, mentre quello in profondità rispetto alla fessura costituisce lo stroma dell'iride e la membrana pupillare. Tangenzialmente, questa fessura primitiva si estende fino all'angolo iridocorneale, dove si stabiliscono delle comunicazioni con il seno venoso della sclera (canale di Schlemm). Le cellule mesenchimali originatesi dalla cresta neurale, giacenti a livello dell'angolo della camera anteriore, si differenziano per formare un sistema specializzato di fasci trabecolari (fibrille collagene rivestite da cellule): gli spazi scoperti del sistema si aprono nella camera anteriore a mano a mano che i fasci si sviluppano. Il canale di Schlemm si sviluppa profondamente al sistema trabecolare e deriva dal mesenchima mesodermico. Mentre inizialmente rappresenta una struttura vascolare rivestita da cellule endoteliali, il canale si trasforma in un seno deputato al drenaggio dell'acqueo a partire dal 5° mese di gestazione (McMenamin 1989). Il margine in crescita del calice ottico si differenzia nell'epitelio ciliare e nell'iride; la camera posteriore si forma tra l'iride, la capsula del cristallino, le fibre sospensorie zonulari e i processi ciliari. I processi ciliari producono l'umore acqueo che defluisce attraverso la pupilla e viene drenato nell'angolo iridocorneale principalmente mediante il sistema trabecolare e il canale di Schlemm. In questo modo, le pareti delle camere dei segmenti anteriore e posteriore forniscono sia le sedi di produzione, sia i canali di circolazione e riassorbimento dell'umore acqueo (pag. 695). I geni regolatori trascrizionali *FOXC1* e *PITX2* vengono espressi nelle cellule della cresta neurale che migrano nel futuro segmento anteriore; tali geni regolano il differenziamento dei tessuti del segmento anteriore stesso. Quando questi geni sono mutati, si verifica la disgenesia del segmento anteriore che implica la malformazione dell'iride, della cornea e dell'angolo (ad es. sindrome di Axenfeld-Rieger) ed è spesso accompagnata da un'aumentata pressione endoculare e glaucoma (Gould et al. 2004).

Cornea

La formazione della cornea viene indotta davanti alla camera anteriore, a opera del cristallino e del calice ottico. L'epitelio corneale si forma dalla superficie ectodermica, mentre l'endotelio corneale primordiale, che riveste la parte anteriore della superficie interna della camera anteriore, si forma dalle cellule mesenchimali derivanti dalla cresta neurale (si veda Fig. 32.2C-E). Cellule mesenchimali migrano tra questi strati e si differenziano per formare i fibroblasti e i cheratociti che secernono la matrice extracellulare dello stroma corneale. Tra questi due strati si stabilisce una serie regolare di fibre collagene (lamelle) che serve a ridurre la dispersione della luce che penetra nell'occhio. La regione più anteriore dello stroma (strato di Bowman) si sviluppa sotto forma di zona acellulare stipata di fibrille collagene capaci di conferire resistenza allo strato. A partire dal 3° mese, l'endotelio si organizza come un singolo strato cellulare e sviluppa una robusta lamina basale laminata (membrana di Descemet) adiacente allo stroma. L'endotelio conserva la trasparenza della cornea attraverso il controllo da esso operato sul contenuto di acqua presente nello stroma (pag. 697).

Coroide e sclera

La coroide e la sclera si differenziano negli strati interno, vascolare ed esterno, fibroso, a partire dal mesenchima che circonda il calice ottico: la coroide è in continuità con la guaina leptomeningeale interna del nervo ottico, mentre la sclera risulta in continuità con la guaina durale

esterna del nervo ottico stesso. I vasi sanguigni della coroide si sviluppano a partire dalla 15ª settimana, compresi quelli destinati alla vascolarizzazione del corpo ciliare.

DIFFERENZIAZIONE DEGLI ANNESSI OCULARI

Muscoli estrinseci

Lo sviluppo dei muscoli oculari estrinseci è complesso e implica la giustapposizione coordinata di specifici precursori dei muscoli, dell'escrescenza dei nervi motori cranici e del mesenchima della cresta neurale. Durante la gastrulazione, quando le cellule più precoci migrano attraverso il nodo primitivo per formare la placca precordale e il processo notocordale, esse esprimono transitoriamente marker miogenici. Negli stadi 9 e 10 una popolazione di cellule mesenchimali precordali migra lateralmente dal margine laterale della piastra precordale verso il mesenchima parassiale non segmentato su ciascun lato della notocorda. Una volta completata la neurulazione, le cavità bilaterali premandibolare, intermedia e caudale si sviluppano accanto al tubo neurale. Le pareti di queste "cavità della testa", precedentemente definite somiti precoci, sono ricoperte da cellule piatte o cilindriche che non presentano le caratteristiche di un epitelio germinativo.

Quando il nervo oculomotore si accresce verso l'occhio in via di sviluppo, a livello della cavità premandibolare della testa, il mesenchima precordale si manifesta come un addensamento di cellule premuscolari nella sua parte ventrolaterale. Successivamente si suddivide nel blastema dei muscoli retti superiore, inferiore, mediale e laterale e nel muscolo obliquo inferiore. Eventi simili si verificano nella cavità intermedia della testa associata al nervo trocleare e alle cellule premuscolari che formano il muscolo obliquo superiore, e nella cavità caudale della testa (nervo abducente e muscolo retto laterale) (si veda Fig. 35.7).

Le proprietà miogeniche iniziali del mesenchima precordale sono state dimostrate sperimentalmente; se trapiantate negli abbozzi degli arti, le cellule sono in grado di svilupparsi in tessuto muscolare (Wachtler e Jacob 1986); tuttavia, i tempi dell'espressione di isoforme di catene pesanti di miosina sono diversi da quelli dei mioblasti degli arti. La formazione di miotubi inizia più tardi e procede più lentamente che nell'arto, e la coespressione di MyHC1/1° e MyHC1/2° è visibile dalle prime fasi di sviluppo rispetto al solo MyHC1/1° nell'arto. Quando maturano, questi mioblasti precoci mantengono le loro chiare differenze rispetto ad altri muscoli scheletrici: sono più piccoli e disposti lassamente, e appartengono a unità motorie molto piccole (Porter e Baker 1996, PedrosaDomellöf et al. 2000). La loro inserzione finale nell'occhio è specificata dalla formazione della cresta neurale della sclera, dei tendini dei muscoli estrinseci dell'occhio e dell'orbita. Nei casi di anoftalmia si possono individuare la rispettiva posizione e struttura dei muscoli estrinseci dell'occhio (PedrosaDomellöf et al. 2000, Bohnsack et al. 2011).

Palpebre

Le palpebre si formano come piccole pieghe cutanee della superficie ectodermica, con una parte interna formata da mesenchima della cresta neurale (si veda Fig. 32.2D). Nel corso della metà del 3° mese, i loro margini si affrontano e si uniscono superiormente alla cornea per andare a circondare il sacco congiuntivale; di solito, rimangono uniti all'incirca sino alla fine del 6° mese. Quando le palpebre si aprono, la congiuntiva che riveste le loro facce interne e che ricopre la regione bianca (sclerale) dell'occhio si fonde con l'epitelio della cornea. Il fattore di crescita trasformante- α (TGF- α) e numerosi altri fattori di crescita regolano le interazioni mesenchima-epitelio e la migrazione cellulare indispensabili per la formazione delle palpebre; si ritiene che la cheratinizzazione svolga un ruolo fondamentale nella separazione delle palpebre. Le ciglia e le ghiandole palpebrali, ossia le ghiandole sebacee associate alle ciglia e le ghiandole tarsali (di Meibomio), si sviluppano dall'ectoderma, così come le ghiandole lacrimali e quelle lacrimali accessorie. Il muscolo orbicolare dell'occhio, che richiude le palpebre, si sviluppa su ciascun lato da mioblasti scheletrici che invadono le palpebre provenendo dal secondo arco faringeo. I muscoli che ampliano la fessura palpebrale si sviluppano all'interno dell'orbita a partire da cellule mesenchimali: i muscoli tarsali superiore e inferiore

sono muscoli lisci, mentre il muscolo elevatore della palpebra superiore è un muscolo striato, che si va a inserire su ciascuna palpebra superiore mediante un tendine derivante dalla cresta neurale (Plock et al. 2005). (Per un prospetto dettagliato dello sviluppo delle palpebre superiori nei vari stadi dell'embrione umano e nel feto, si veda Byun et al. 2011.)

Apparato lacrimale

L'epitelio ectodermico del fornice congiuntivale superiore prolifera e dà origine a una serie di abbozzi tubulari che formano gli alveoli e i dotti della ghiandola lacrimale. Tali abbozzi si dispongono in due gruppi: il primo forma la ghiandola propriamente detta, mentre il secondo forma il suo processo palpebrale (de la CuadraBlanco et al. 2003). Il sacco lacrimale e il condotto nasolacrimale derivano dall'ectoderma presente nel solco nasomascellare (tra il processo nasale laterale e il processo mascellare del volto in formazione) (si veda Fig. 28.11). L'ectoderma si ispessisce per formare un solido cordone cellulare, la cresta nasolacrimale, che successivamente si approfonda nel mesenchima e si canalizza nel corso del 3° mese, in modo da costituire il condotto nasolacrimale. I canalicoli lacrimali originano dall'estremità craniale del cordone, sotto forma di abbozzi che generano degli orifizi (punti lacrimali) sui margini palpebrali. La formazione del canalicolo inferiore viene a isolare una piccola parte della palpebra inferiore per la formazione della caruncola lacrimale e della piega semilunare.

Occhio del neonato e dell'infante

I bambini con basso peso alla nascita e quelli nati pretermine sono a rischio di sviluppare la retinopatia della prematurità, una retinopatia proliferativa (Kashani et al. 2014, Hartnett et al. 2014). Nei neonati a termine, le dimensioni dell'occhio sono pari al 65% di quelle in un adulto. L'occhio cresce rapidamente durante il primo anno, un po' più lentamente fino ai 3 anni di età e poi ancora più lentamente fino alla pubertà. Vi è una crescita proporzionalmente minore delle strutture anteriori rispetto a quelle posteriori e il globo oculare diviene più sferico. Il cristallino del neonato è più sferico rispetto a quello degli adulti, il che aiuta a compensare il relativo deficit dell'occhio. L'acuità visiva, che nel neonato si stima sia pari a 20/400, può raggiungere 20/30-20/20 entro i 2-3 anni di età; in genere gli infanti tendono a essere ipermetropi (Olitsky et al. 2011). Le vie visive, il corpo genicolato laterale e la corteccia visiva occipitale si modellano dopo la nascita con l'esposizione a stimoli visivi. Il deficit visivo in assenza di anomalie strutturali dell'occhio, definito ambliopia, è causato da una stimolazione visiva anormale durante l'infanzia (fino ai 6-7 anni) (Ruiz de Zárate e Tejedor 2007). La coordinazione dei muscoli estrinseci del neonato di solito è ottenuta a 3-6 mesi e la deviazione persistente di un occhio richiede una valutazione. I nati pretermine presentano una riduzione dei riflessi e della secrezione lacrimale, e il pianto può avvenire senza lacrimazione fino a oltre 3 mesi di età (Olitsky et al. 2011).

Bibliografia

- Fuhrmann S 2010 Eye morphogenesis and patterning of the optic vesicle. *Curr Top Dev Biol* 93:61-84.
This paper considers the factors involved in the patterning of the optic vesicle into neural retina and pigmented retinal epithelium.
- Graw J 2010 Eye development. *Curr Top Dev Biol* 90:343-86.
This paper presents the transcription factors in eye development and discusses their relevance to human eye disorders.
- Kashani AH, Drenser KA, Capone Jr A 2014 Retinopathy of prematurity. In: Yanoff M, Duker J (eds) *Ophthalmology*, 4th ed. Oxford: Elsevier, Saunders; Ch. 6.20, pp. 535-40.
This chapter reviews the genetic factors and molecular causes of retinopathy in preterm, low birthweight infants.
- Olitsky SE, Hug D, Plummer LS et al 2011 Disorders of the eye. Growth and development. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW et al (eds) *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th ed. Philadelphia: Elsevier, Saunders; Ch. 610.
This chapter considers the postnatal growth of the eye.

- O'Rahilly R 1966 The early development of the eye in staged human embryos. *Contrib Embryol Carnegie Inst* 38:1.
This paper presents the fundamental information of human eye development in staged embryos.
- O'Rahilly R 1983 The timing and sequence of events in the development of the human eye and ear during the embryonic period proper. *Anat Embryol (Berl)* 168:87-99.
This paper presents the stages of human eye development.
- Pedrosa-Domellof F, Holmgren Y, Lucas CA et al 2000 Human extraocular muscles: unique pattern of myosin heavy chain expression during myotube formation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:1608-16.
This paper presents a study of extraocular muscle development in human embryos and fetuses.
- Saha MS, Servetnick M, Grainger RM 1992 Vertebrate eye development. *Curr Opin Genet Dev* 2:582-8.
A review of the interactions involved in eye development and discussion of the genes responsible for development of the eye.
- Sinn R, Wittbrodt J 2013 An eye of eye development. *Mech of Dev* 130:347-58.
This paper reviews the transcription factors in development of the eye.
- Wachtler F, Jacob M 1986 Origin and development of the cranial skeletal muscles. *Bibl Anat* 29:24-46.
This paper considers the origin of the extraocular muscles.

CAVITÀ ORBITARIA

Le orbite ossee sono delle cavità scheletriche localizzate su entrambi i lati della radice del naso che fungono da alloggiamento per gli occhi e i tessuti associati. Le pareti di ciascuna orbita proteggono l'occhio dalle lesioni, forniscono i punti di inserzione per i sei muscoli estrinseci, che consentono il corretto posizionamento dell'asse visivo, e stabiliscono la relazione spaziale tra i due occhi, che è fondamentale sia per la visione binoculare sia per i movimenti oculari coniugati.

Per convenzione, si ritiene che ogni cavità presenti la forma di una piramide quadrilatera la cui base è a livello dell'apertura dell'orbita e che si restringe fino al suo apice, lungo un asse diretto posteromedialmente. Ogni orbita presenta un tetto, un pavimento e le pareti mediale e laterale. Negli adulti, le pareti medialie sono posizionate a circa 25 mm di distanza e sono quasi parallele. L'angolo tra la parete mediale e quella laterale è di circa 45°. Il compromesso tra la funzione di protezione esercitata dall'orbita e l'assicurazione di un buon campo visivo impone che ogni bulbo oculare sia localizzato all'interno dell'orbita in posizione anteriore. Il bulbo oculare occupa quindi solo un quinto del volume dell'orbita (Fig. 33.1); il resto della cavità viene riempito da muscoli estrinseci, vasi sanguigni e nervi, che sono accolti e sostenuti dal corpo adiposo dell'orbita e dal tessuto connettivo. In sintesi, l'orbita dà passaggio ai nervi ottico, oculomotore, trocleare e abducente, ai rami oftal-

mico e mascellare del nervo trigemino, al ganglio ciliare del parasimpatico e ai vasi oftalmici. Contiene inoltre l'apparato nasolacrimale, che provvede al drenaggio lacrimale nella cavità nasale.

Vi è una forte correlazione tra il pattern di crescita dell'orbita e quello del bulbo oculare. La crescita dell'orbita è molto rapida nel corso dei primi 12-24 mesi di vita e la maggior parte dei parametri raggiunge l'86-96% dei valori dell'adulto entro gli 8 anni di età (Escaravage e Dutton 2013). Durante l'infanzia, i volumi orbitari sono maggiori nei maschi che nelle femmine (Bentley et al. 2002).

Tetto

Il tetto dell'orbita è costituito principalmente dalla sottile lamina orbitaria dell'osso frontale (Fig. 33.2). È lievemente concavo sulla sua faccia orbitaria, che separa il contenuto orbitario dalla parte dell'encefalo situata nella fossa cranica anteriore. Anteromedialmente accoglie il seno frontale e mostra una fossa trocleare di piccole dimensioni, talvolta sormontata da una piccola spina, dove si inserisce la troclea (puleggia) cartilaginea per il muscolo obliquo superiore. Anterolateralmente si trova una fossa poco profonda che ospita la porzione orbitaria della ghiandola lacrimale. Il tetto si inclina in basso verso l'apice, unendosi alla piccola ala dello sfenoide, che lo completa. Il foro ottico si trova tra le radici della piccola ala ed è delimitato medialmente dal corpo dello sfenoide.

Parete mediale

La parete mediale dell'orbita è formata principalmente dalla lamina orbitaria (lamina papiracea) dell'etmoide (si veda Fig. 33.2). Tale lamina, rettangolare e sottile come un foglio di carta, ricopre le cellule etmoidali medie e posteriori, fornendo così un accesso attraverso il quale le infezioni si possono diffondere dalla cavità nasale all'interno dell'orbita. L'etmoide si articola con il margine mediale della lamina orbitaria dell'osso frontale, a livello di una sutura che viene interrotta dai fori etmoidali anteriore e posteriore. Posteriormente si articola con il corpo dello sfenoide, che continua la parete mediale dell'orbita fino al suo apice. L'osso lacrimale si trova anteriormente all'etmoide e presenta una fossa per il sacco nasolacrimale limitata anteriormente dalla cresta lacrimale anteriore sul processo frontale della mascella e posteriormente dalla cresta lacrimale posteriore dell'osso lacrimale (dove si inseriscono la porzione lacrimale del muscolo orbicolare dell'occhio e la fascia lacrimale). Un processo discendente dell'osso lacrimale, a livello dell'estremità inferiore della cresta lacrimale posteriore, concorre alla formazione della porzione superiore del canale nasolacrimale, che viene completato dalla mascella (Fig. 33.3). Durante lo sviluppo, la lunghezza della parete mediale dell'orbita raddoppia, con un ingrandimento sproporzionato della metà anteriore. La crescita è rapida durante i primi 6 anni di vita e graduale tra i 7 anni e l'età adulta (Isaacson e Monge 2003).

Pavimento

Il pavimento dell'orbita è costituito principalmente dalla lamina orbitaria della mascella, che si articola anterolateralmente con l'osso zigomatico e posteromedialmente con il piccolo processo orbitario triangolare dell'osso palatino (si veda Fig. 33.3). È sottile e ricopre superiormente il seno mascellare; non è perfettamente orizzontale, inclinandosi un po' verso l'alto lateralmente. Anteriormente, il pavimento si continua verso la parete laterale, mentre posteriormente è separato dalla stessa parete laterale dalla fessura orbitaria inferiore, che collega l'orbita con la fossa pterigopalatina posteriormente e con la fossa infratemporale più anteriormente. La porzione mediale presenta un'incisura, il solco infraorbitario. Quest'ultimo decorre anteriormente e scende in profondità nel pavimento per diventare il canale infraorbitario, che si apre sul volto a livello del foro infraorbitario; il solco, il canale e il

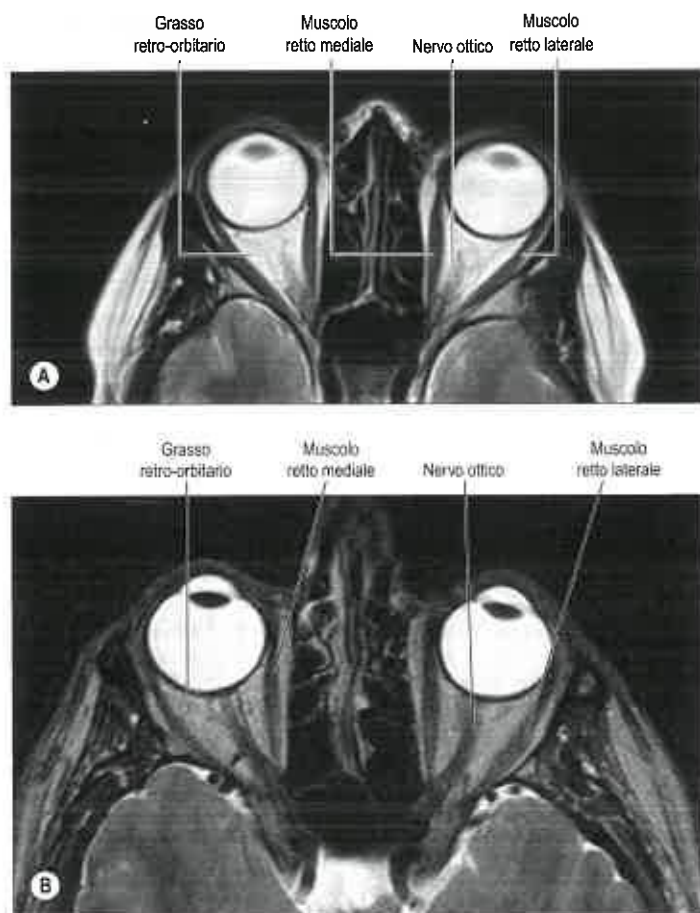


Fig. 33.1 A. Risonanza magnetica (RM) assiale T2-pesata dell'orbita media. **B.** Si noti il nervo ottico nella sua interezza. (Per gentile concessione del Dr. Timothy Beale FRCR, Royal National Throat Nose and Ear Hospital, London.)

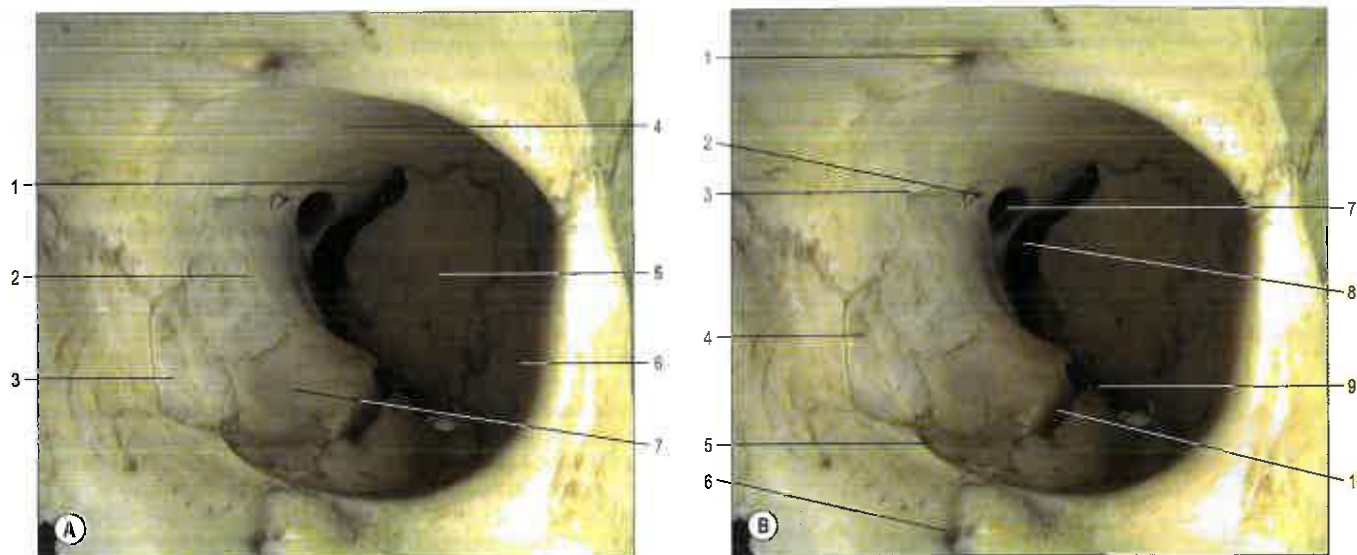


Fig. 33.2 Veduta anteriore dell'orbita di sinistra in cui sono messe in evidenza le ossa che formano le pareti (A) e le principali aperture (B). **A.** Legenda: 1, piccola ala dell'osso sfenoide; 2, lamina orbitaria dell'osso etmoide; 3, osso lacrimale; 4, lamina orbitaria dell'osso frontale; 5, grande ala dell'osso sfenoide; 6, osso zigomatico; 7, lamina orbitaria della mascella. **B.** Legenda: 1, foro sopraorbitario; 2, foro etmoidale posteriore; 3, foro etmoidale anteriore; 4, fossa lacrimale; 5, (canale per il) condotto nasolacrimale; 6, foro infraorbitario; 7, foro ottico; 8, fessura orbitaria superiore; 9, fessura orbitaria inferiore; 10, solco infraorbitario.

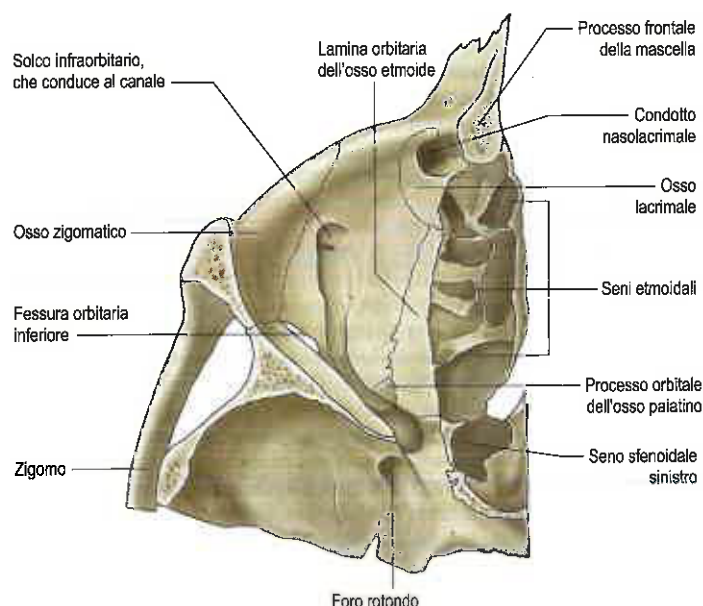


Fig. 33.3 Sezione orizzontale del pavimento dell'orbita di sinistra e dei seni etmoidale e sfenoidale adiacenti, vista dall'alto.

foro infraorbitari accolgono il nervo e i vasi infraorbitari. La maggioranza delle fratture orbitarie coinvolge il pavimento, in particolare nella regione del solco infraorbitario (Burm et al. 1999). La classica "frattura a scoppio" lascia intatto il margine orbitario e va tipicamente a intrappolare al suo interno le strutture dei tessuti molli, provocando diplopia, compromissione della motilità oculare ed enoftalmo; l'interessamento del nervo infraorbitario conduce a disturbi sensitivi omolaterali della cute della porzione centrale del viso.

Parete laterale

La parete laterale dell'orbita è formata posteriormente dalla faccia orbitaria della grande ala dello sfenoide e anteriormente dal processo frontale dell'osso zigomatico; le ossa si incontrano a livello della sutura sfenozigomatica. La faccia zigomatica presenta gli orifizi di apertura di minuscoli canali per i nervi zigomaticofaciale e zigomaticotemporale, il primo vicino all'unione tra il pavimento e la parete laterale, e il secondo a un livello leggermente più alto, talvolta vicino alla sutura. Il tubercolo orbitario, sul quale si inseriscono il legamento palpebrale laterale, il tendine di

arresto del muscolo retto laterale e l'aponeurosi del muscolo elevatore della palpebra, si trova appena all'interno del punto medio del margine orbitario laterale. Quella laterale è la parete più spessa dell'orbita, soprattutto posteriormente, dove separa l'orbita dalla fossa cranica media. Anteriormente, la parete laterale divide l'orbita dalla fossa infratemporale. La parete laterale e il tetto si continuano anteriormente, ma posteriormente sono separati dalla fessura orbitaria superiore, che giace tra la grande ala (inferiormente) e la piccola ala (superiormente) dell'osso sfenoide e comunica con la fossa cranica media. La fessura si assottiglia lateralmente e si allarga alla sua estremità mediale, con il suo asse longitudinale che discende posteromedialmente. Laddove la fessura comincia ad ampliarsi, il suo margine inferolaterale mostra una sporgenza, spesso una spina, per l'inserzione laterale dell'anello tendineo comune (Fig. 33.4). Un solco infraorbitario che decorra dall'estremità superolaterale della fessura orbitaria superiore verso il pavimento orbitario è talvolta associato a un'anastomosi tra le arterie meningea media e infraorbitaria.

FESSURE E FORI ORBITARI

Foro ottico

La piccola ala dell'osso sfenoide è unita al corpo dello sfenoide mediante una radice anteriore piatta e sottile, e una radice posteriore spessa e triangolare. Il foro ottico è localizzato tra queste radici (si veda Fig. 33.2), connette l'orbita alla fossa cranica media e dà passaggio al nervo ottico e ai relativi rivestimenti meningei, nonché all'arteria oftalmica. L'anello tendineo comune, che dà origine ai quattro muscoli retti, si inserisce sull'osso in prossimità dei margini superiore, mediale e inferiore dell'apertura orbitaria del canale (si veda Fig. 33.4). Il diametro dell'apertura craniale del foro ottico aumenta significativamente durante il periodo fetale e nel passaggio dall'infanzia all'età adulta.

Fessura orbitaria superiore

La fessura orbitaria superiore è lo spazio compreso tra la grande e la piccola ala dell'osso sfenoide, delimitato medialmente dal corpo dello sfenoide e chiuso alla sua estremità anteriore dall'osso frontale (si veda Fig. 33.2). Essa collega la cavità cranica con l'orbita e dà passaggio ai nervi oculomotore, trocleare e abducente, ai rami del nervo oftalmico e alle vene oftalmiche (si veda Fig. 33.4).

Fessura orbitaria inferiore

La fessura orbitaria inferiore è delimitata superiormente dalla grande ala dell'osso sfenoide, inferiormente dall'osso mascellare e dal proces-

so orbitario dell'osso palatino, e lateralmente dall'osso zigomatico (si veda Fig. 33.2). Spesso l'osso mascellare e l'osso sfenoide si uniscono all'estremità anteriore della fessura, escludendo l'osso zigomatico. Tale fessura collega l'orbita con le fosse pterigopalatina e infratemporale, e trasporta i rami infraorbitario e zigomatico del nervo mascellare con i relativi vasi anastomotici (si veda Fig. 33.4), i rami orbitari provenienti dal ganglio pterigopalatino e un ramo anastomotico tra la vena oftalmica inferiore e il plesso venoso pterigoideo. Una piccola

depressione del mascellare, presente anteromedialmente, può indicare l'inserzione del muscolo obliquo inferiore, lateralmente all'uncino lacrimale.

Fori etmoidali

I fori etmoidali anteriore e posteriore si trovano abitualmente nella sutura frontoetmoidale (si veda Fig. 33.2). Il foro posteriore può mancare, mentre talvolta può essere presente un foro etmoidale medio. I fori si aprono nei canali che trasportano i rispettivi vasi e nervi nei seni etmoidali, nella fossa cranica anteriore e nella cavità nasale.

ANELLO TENDINEO COMUNE

L'anello tendineo comune è un anello fibroso che circonda il foro ottico e parte della fessura orbitaria superiore a livello dell'apice dell'orbita, e dà origine ai quattro muscoli retti (si veda Fig. 33.4). Il nervo ottico e l'arteria oftalmica penetrano nell'orbita attraverso il foro ottico, trovandosi quindi all'interno dell'anello tendineo comune. Anche i rami di divisione superiore e inferiore del nervo oculomotore, il ramo nasociliare del nervo oftalmico e il nervo abducente penetrano nell'orbita all'interno dell'anello tendineo comune, ma ciò avviene attraverso la fessura orbitaria superiore (si veda Fig. 33.15). Il nervo trocleare e i rami frontale e lacrimale del nervo oftalmico penetrano tutti nell'orbita tramite la fessura orbitaria superiore, ma giacciono esternamente all'anello tendineo comune. Le strutture che entrano nell'orbita mediante la fessura orbitaria inferiore si localizzano esternamente all'anello tendineo comune. Lo stretto rapporto anatomico che lega il nervo ottico e gli altri nervi cranici a livello dell'apice dell'orbita implica che lesioni in questa regione possono condurre a una combinazione di deficit visivi da neuropatia ottica e di oftalmoplegia da coinvolgimento di più nervi cranici (Yeh e Foroozan 2004).

TESSUTO CONNETTIVO E CORPO ADIPOSO DELL'ORBITA

Il tessuto connettivo dell'orbita presenta una complessa organizzazione, tale da formare una trama di supporto per il bulbo oculare e, allo stesso tempo, influenzare le rotazioni oculari e compartimentalizzare il corpo adiposo dell'orbita (Fig. 33.5). Determinate regioni hanno una rilevanza anatomica e clinica, inclusi il setto orbitario, la fascia del bulbo oculare, i tendini "di arresto", il legamento sospensore e il periostio. Di recente, l'ipotesi che i tessuti connettivi dell'orbita funzionino da pulegge dei muscoli estrinseci e influenzino la motilità oculare è stata ampiamente accettata (Demer 2002, Miller 2007).

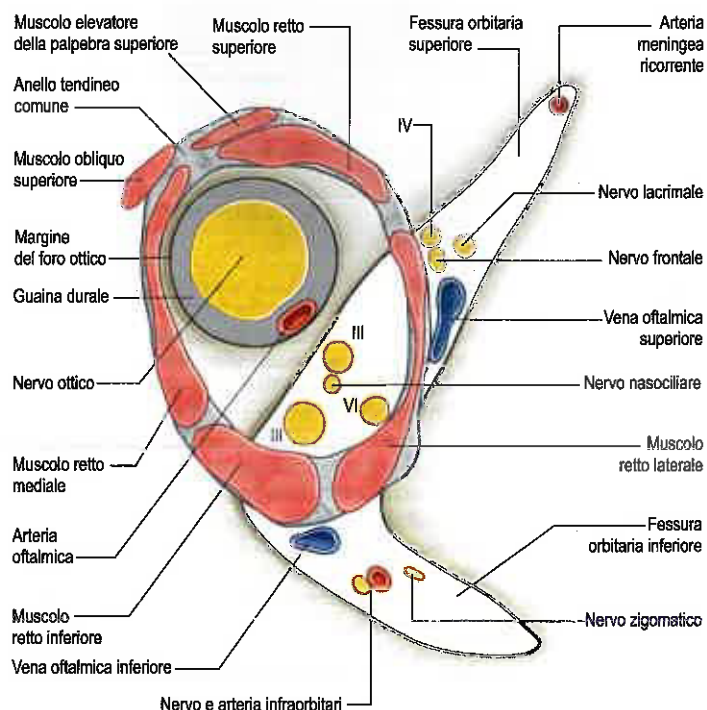


Fig. 33.4 Anello tendineo comune: le origini dei muscoli sono sovrapposte. Sono mostrate le posizioni relative dei nervi e dei vasi che penetrano nella cavità orbitaria passando attraverso la fessura orbitaria superiore e il canale ottico. Si noti che le inserzioni del muscolo elevatore della palpebra superiore e del muscolo obliquo superiore si trovano esternamente all'anello tendineo comune, ma si inseriscono su di esso. Spesso anche le vene oftalmiche passano attraverso l'anello. L'arteria meningeo ricorrente (un ramo dell'arteria oftalmica) spesso si dirige dall'orbita alla cavità cranica attraverso un foro proprio. Abbreviazioni: III, nervo oculomotore; IV, nervo trocleare; VI, nervo abducente.

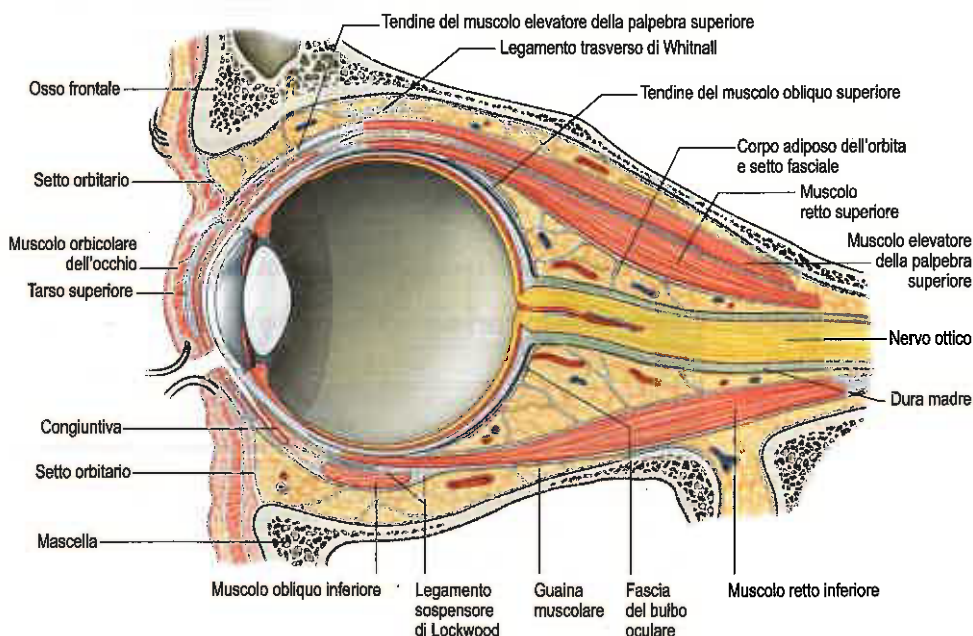


Fig. 33.5 Contenuto dell'orbita, sezione sagittale.

SETTO ORBITARIO

Il setto orbitario è un delicato foglietto membranoso inserito sul margine orbitario, dove si continua con il periostio (si veda Fig. 33.5). Si estende in ciascuna palpebra, fondendosi con i tarsi e, nella palpebra superiore, con la lamina superficiale del muscolo elevatore della palpebra superiore. Il setto orbitario diventa più spesso lateralmente, dove giace di fronte al legamento palpebrale laterale. Passa posteriormente al legamento palpebrale mediale e al sacco nasolacrimale, ma al davanti della puleggia del muscolo obliquo superiore. Superiormente il setto è perforato dal muscolo elevatore della palpebra superiore, mentre inferiormente da un prolungamento fibroso proveniente dalle guaine dei muscoli retto inferiore e obliquo inferiore. I nervi e i vasi lacrimali, sopratrocleari, infratrocleari e sopraorbitari decorrono dall'orbita attraverso il setto, in direzione del volto e del cuoio capelluto. Da un punto di vista clinico, il setto è un importante riferimento anatomico per distinguere la cellulite (orbitaria) pre- e postsettale.

FASCIA DEL BULBO OCULARE

Una sottile guaina di rivestimento, la fascia del bulbo (capsula di Tenone), circonda il bulbo oculare dal nervo ottico alla giunzione sclerocorneale, separando il bulbo dal corpo adiposo dell'orbita e formando una cavità per il bulbo stesso (si veda Fig. 33.5; Fig. 33.6). Il lato oculare della guaina si inserisce sulla sclera in maniera lassa mediante deboli fasci di tessuto connettivo episclerale. Posteriormente la fascia è attraversata dai vasi e dai nervi ciliari. Si fonde con la sclera e con la guaina del nervo ottico laddove quest'ultimo penetra nel bulbo oculare; l'inserzione sulla sclera è più robusta in questa posizione e anteriormente, appena dietro la giunzione sclerocorneale al limbo. L'iniezione di anestetici locali nello spazio tra la fascia del bulbo e la sclera attraverso una cannula (anestesia sottotenoniana) è diventata una tecnica diffusa per molte procedure chirurgiche oftalmiche (Davison et al. 2007).

La fascia del bulbo viene perforata dai tendini dei muscoli estrinseci e si riflette su ciascuno di essi a formare una guaina tubulare chiamata fascia muscolare. La guaina del muscolo obliquo superiore raggiunge la puleggia fibrosa (troclea) associata al muscolo. Le guaine dei quattro muscoli retti sono molto spesse anteriormente, ma posteriormente si riducono a un esile perimisio. Immediatamente prima che si uniscano alla fascia del bulbo, le grosse guaine degli adiacenti muscoli retti confluiscono per costituire un anello fasciale.

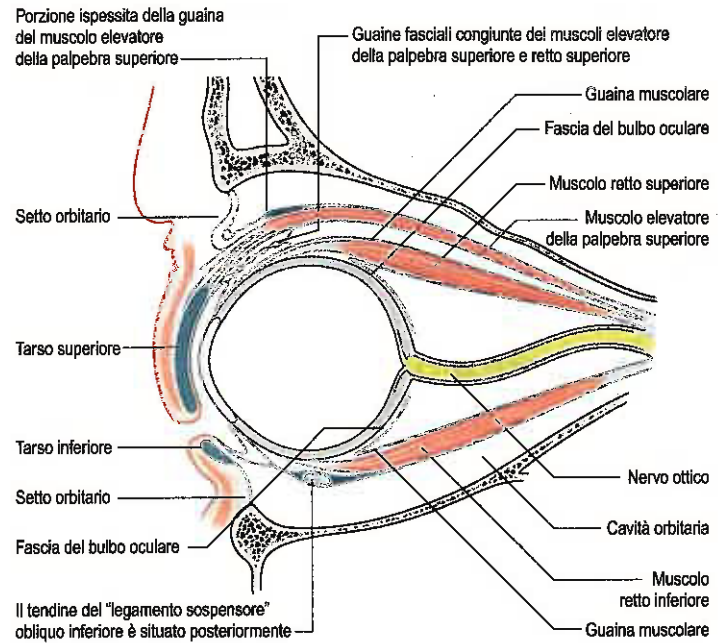
Alcune espansioni provenienti dalla fascia muscolare sono importanti per le inserzioni che esse prendono. Quelle dai muscoli retti mediale e laterale sono robuste e triangolari e si inseriscono alle ossa lacrimale e zigomatica, rispettivamente; dal momento che possono limitare l'azione dei due muscoli retti, vengono denominate tendini di arresto mediale e laterale (si veda Fig. 33.6). Gli altri muscoli estrinseci hanno dei tendini di arresto meno rilevanti e la loro capacità di limitare realmente i movimenti è stata messa in dubbio.

La guaina del muscolo retto inferiore è ispessita nella sua porzione inferiore e va a fondersi con la guaina del muscolo obliquo inferiore. Queste due si continuano a loro volta con l'anello fasciale menzionato in precedenza e, quindi, con le guaine dei muscoli retti mediale e laterale. Dato che questi ultimi si inseriscono sulle pareti orbitarie tramite dei tendini di arresto, al di sotto dell'occhio si estende un fascio continuo a forma di amaca, il legamento sospenditore dell'occhio, che fornisce un sostegno tale per cui, anche se l'osso mascellare (che forma il pavimento dell'orbita) viene rimossa, l'occhio riesce a conservare la propria posizione.

La guaina ispessita e fusa del muscolo retto inferiore e del muscolo obliquo inferiore presenta anche un'espansione anteriore verso la palpebra inferiore, dove, incrementata da fibre del muscolo orbicolare dell'occhio, va a inserirsi nel tarso inferiore per costituire il muscolo tarsale inferiore; pertanto, la contrazione del retto inferiore nello sguardo fisso verso il basso sposta anche la palpebra inferiormente. Anche la guaina del muscolo elevatore della palpebra superiore risulta ispessita anteriormente e, appena dietro l'aponeurosi, si fonde inferiormente con la guaina del muscolo retto superiore. Essa si estende in avanti tra i due muscoli, per inserirsi sul fornice superiore della congiuntiva.

Altri prolungamenti della fascia del bulbo decorrono medialmente e lateralmente e vanno a inserirsi sulle pareti orbitarie in modo da formare il legamento trasverso dell'occhio. Tale struttura è di significato

A



B

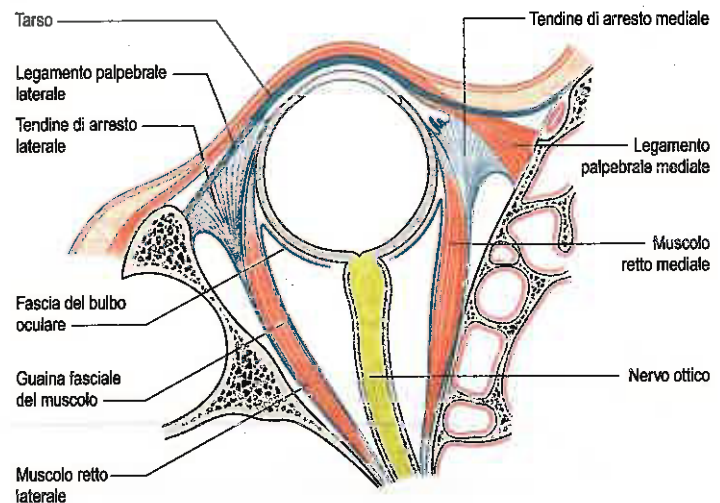


Fig. 33.6 A. Fascia orbitaria, sezione sagittale. B. Fascia orbitaria, sezione orizzontale.

incerto, ma probabilmente svolge un ruolo nello spostare il fornice superiormente nello sguardo fisso verso l'alto e può agire come un fulcro nei movimenti di elevazione. Altre numerose fasce più fini formano dei setti radiali che si estendono dalla fascia del bulbo e dalle guaine muscolari al periostio dell'orbita, in modo da costituire dei compartimenti per il corpo adiposo dell'orbita. Esse impediscono inoltre lo spostamento massivo del corpo adiposo dell'orbita, che potrebbe interferire con il corretto posizionamento dei due occhi, essenziale per la visione binoculare.

Il periostio dell'orbita aderisce all'osso soltanto in maniera lassa. Posteriormente è unito alla dura madre che circonda il nervo ottico, mentre anteriormente si continua con il periostio del margine orbitario, a livello del quale emette uno strato che contribuisce alla formazione del setto orbitario. Aderisce anche alla troclea e, come fascia lacrimale, forma il tetto e la parete laterale della fossa del canale nasolacrimale.

Pulegge di tessuto connettivo dell'orbita

Esistono sempre più evidenze che mettono in dubbio l'opinione tradizionale secondo cui i muscoli retti si inseriscono soltanto in corrispondenza della loro origine e dell'inserzione sclerale. L'idea che le

guaine connettivali dell'orbita, elasticamente accoppiate alle pareti orbitarie, funzionino da pulegge è stata inizialmente proposta come spiegazione della stabilità osservata nei percorsi dei muscoli retti dell'orbita (Miller 1989). Ciascuna puleggia è circondata da un manicotto di collagene situato all'interno della fascia del bulbo, vicino all'equatore del globo oculare. Le fibre elastiche e i fasci di cellule muscolari lisce conferiscono alla struttura la rigidità interna necessaria (Demer 2002). Anche se il modello originale descriveva un sistema di pulegge passivo, l'idea attuale è che le fibre provenienti dalla faccia orbitaria del muscolo si inseriscano nel manicotto della puleggia per consentire piccoli movimenti longitudinali. Questa "ipotesi della puleggia attiva" fornisce una spiegazione migliore della cinematica oculare normale (Miller 2007).

CORPO ADIPOSO DELL'ORBITA

Gli spazi tra le strutture principali dell'orbita sono occupati da tessuto adiposo, particolarmente nella regione tra il nervo ottico e il circostante cono di muscoli (si veda Fig. 33.5; Fig. 33.7). Il tessuto adiposo si trova anche tra i muscoli e il periostio ed è delimitato anteriormente dal setto orbitario. Nel complesso, il tessuto adiposo aiuta a stabilizzare la posizione del bulbo oculare e si comporta anche come un incavo all'interno del quale l'occhio può ruotare. Le condizioni che portano a un aumento globale del volume del corpo adiposo dell'orbita in associazione a gonfiore dei muscoli estrinseci, ad esempio l'ipertiroidismo (malattia di Graves), possono determinare una protrusione anteriore del bulbo oculare (esoftalmo).

MUSCOLI ESTRINSECI

Nell'occhio sono presenti sette muscoli estrinseci (extraoculari) scheletrici. Il muscolo elevatore della palpebra superiore permette il sollevamento di tale palpebra, mentre gli altri sei, ovvero i quattro muscoli retti (superiore, inferiore, mediale e laterale), e i due obliqui (superiore e inferiore) sono in grado di muovere l'occhio quasi in tutte le direzioni. È stata descritta l'assenza congenita completa dei muscoli estrinseci, che si ritiene rappresenti una forma grave di sindrome della fibrosi

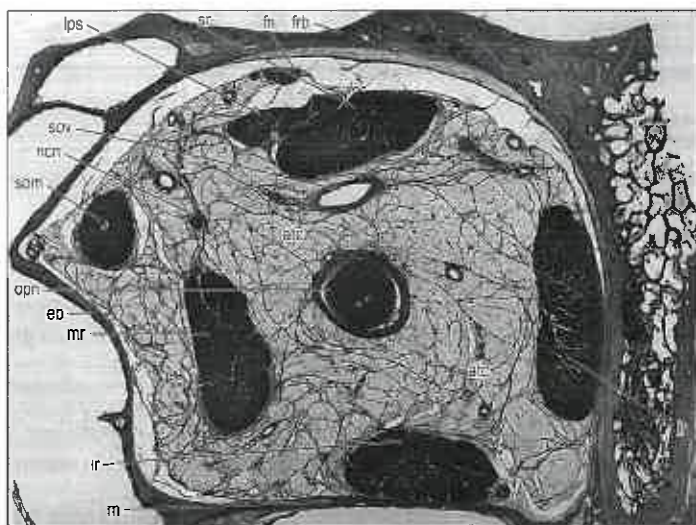


Fig. 33.7 Sezione coronale attraverso l'orbita di sinistra (veduta dal davanti) sezionata a livello di un piano passante 5 mm dorsalmente al polo posteriore del globo oculare. Abbreviazioni: atc, compartimenti del tessuto adiposo; eb, osso etmoide; fn, nervo frontale; frb, osso frontale; ir, muscolo retto inferiore; lps, muscolo elevatore della palpebra superiore; lr, muscolo retto laterale; m, mascella (osso); mr, muscolo retto mediale; ncn, nervo nasociliare; opn, nervo ottico; sov, muscolo obliquo superiore; sov, vena oftalmica superiore; sr, muscolo retto superiore. (Da Koornneef L 1977 The architecture of the musculo-fibrous apparatus in the human orbit. Acta Morphol Neerl Scand 15:35-64, con autorizzazione.)

congenita (Brady et al. 1992). In rari casi, si osservano fasci orbitari profondi compatibili con un sovrannumero di muscoli estrinseci (Khitri e Demer 2010).

MUSCOLO ELEVATORE DELLA PALPEBRA SUPERIORE

Il muscolo elevatore della palpebra superiore è un sottile muscolo triangolare che origina dalla faccia inferiore della piccola ala dell'osso sfenoide, superiormente e davanti al foro ottico, separato da questo a opera dell'inserzione del muscolo retto superiore (si veda Fig. 33.4). Alla sua inserzione posteriore presenta un tendine breve e ristretto, e si allarga dapprima gradualmente, quindi in maniera più marcata quando anteriormente decorre al di sopra del bulbo oculare. Il muscolo termina nella porzione anteriore in una larga aponeurosi. Alcune delle sue fibre tendinee decorrono in linea retta nella palpebra superiore, per inserirsi sulla faccia anteriore del tarso, mentre il resto si irradia e perfora il muscolo orbicolare dell'occhio, per distribuirsi alla cute della palpebra superiore. Una sottile lamina di muscolo liscio, il muscolo tarsale superiore, decorre dalla porzione inferiore del muscolo elevatore della palpebra superiore al margine superiore del tarso superiore (si veda Fig. 33.20).

Le guaine connettivali delle facce adiacenti del muscolo elevatore della palpebra superiore e del muscolo retto superiore sono fuse (si veda Fig. 33.5). Nel punto in cui i due muscoli si separano per raggiungere le loro inserzioni anteriori, la fascia compresa tra essi forma un ispessimento sul quale va a inserirsi il fornice congiuntivale superiore, che viene in genere descritto come un'inserzione accessoria del muscolo elevatore della palpebra superiore. Se osservata lateralmente, l'aponeurosi del muscolo elevatore decorre tra le porzioni orbitaria e palpebrale della ghiandola lacrimale, prima di inserirsi sul tubercolo orbitario dell'osso zigomatico. Se osservata medialmente, essa perde la sua natura tendinea nel decorre appena al di sopra del tendine riflesso del muscolo obliquo superiore e si continua sul legamento palpebrale mediale sotto forma di lassi cordoni connettivali.

Vascularizzazione Il muscolo elevatore della palpebra superiore riceve il suo apporto vascolare sia direttamente dall'arteria oftalmica sia, indirettamente, dal suo ramo sopraorbitario.

Innervazione Il muscolo elevatore della palpebra superiore è innervato da un ramo della divisione superiore del nervo oculomotore che penetra nella faccia inferiore del muscolo. Le fibre simpatiche dirette alla componente muscolare liscia del muscolo elevatore della palpebra superiore (muscolo tarsale superiore) derivano dal plesso che circonda l'arteria carotide interna; tali fibre nervose possono unirsi al nervo oculomotore nel seno cavernoso e decorre anteriormente nel suo ramo superiore.

Azioni Il muscolo elevatore della palpebra superiore solleva tale palpebra. Nel corso di questo processo, le parti laterale e mediale della sua aponeurosi si distendono, limitandone il movimento; il sollevamento viene anche frenato dal setto orbitario. L'elevazione della palpebra viene contrapposta dalla porzione palpebrale del muscolo orbicolare dell'occhio. Il muscolo elevatore della palpebra superiore è congiunto al muscolo retto superiore da un tendine di arresto, per cui la palpebra superiore si solleva quando lo sguardo è rivolto verso l'alto.

La posizione delle palpebre dipende dal tono reciproco presente nel muscolo orbicolare dell'occhio e nel muscolo elevatore della palpebra superiore, nonché dal grado di protrusione oculare. Nella posizione aperta, la palpebra superiore copre la porzione superiore della cornea, mentre la palpebra inferiore si trova appena al di sotto del suo margine inferiore. Gli occhi si chiudono in seguito ai movimenti di entrambe le palpebre, prodotti dalla contrazione della porzione palpebrale del muscolo orbicolare dell'occhio e dal rilassamento del muscolo elevatore della palpebra superiore. Nello sguardo verso l'alto, l'elevatore si contrae e la palpebra superiore segue il movimento oculare. Contemporaneamente, anche le sopracciglia vengono in genere sollevate dalle porzioni frontali del muscolo occipitofrontale, per ridurre la loro sporgenza. La palpebra inferiore rimane indietro rispetto al movimento oculare, in modo che gran parte della sclera viene a trovarsi esposta al di sotto della cornea e la palpebra viene fatta sporgere leggermente ad opera della porzione inferiore dell'occhio sollevato.

Quando l'occhio si abbassa entrambe le palpebre si muovono; quella superiore conserva il suo normale rapporto con il bulbo oculare, andando ancora a ricoprire un quarto circa di cornea; quella inferiore invece si abbassa, perché il prolungamento della fascia del muscolo retto inferiore aumentata di spessore e del muscolo obliquo inferiore esercita una trazione sul suo tarso quando il primo dei due muscoli si contrae.

L'apertura delle palpebre aumenta negli stati di paura o di eccitazione grazie alla contrazione dei muscoli lisci superiore e inferiore del tarso, a causa dell'aumentata attività simpatica. Lesioni dell'innervazione simpatica portano a prolasso della palpebra superiore (ptosi), come si osserva nella sindrome di Homer.

MUSCOLI RETTI

I quattro muscoli retti sono nastriformi e ciascuno presenta una porzione media ispessita che gradualmente si assottiglia in un tendine (Figg. 33.8 e 33.9). Posteriormente, si inseriscono su un anello tendineo comune che circonda i margini superiore, mediale e inferiore del foro ottico, continua lateralmente lungo le parti inferiore e mediale della fessura orbitaria superiore e si inserisce su un tubercolo o una spina sul margine della grande ala dello sfenoide (si veda Fig. 33.4). Medialmente l'anello tendineo aderisce intimamente alla guaina durale del nervo ottico e al circostante periostio. Il muscolo retto inferiore, porzione del muscolo retto mediale e le fibre inferiori del muscolo retto laterale si inseriscono tutti nella porzione inferiore dell'anello, mentre il muscolo retto superiore, parte del muscolo retto mediale e le fibre superiori del muscolo retto laterale si inseriscono in toto nella porzione superiore. Un secondo piccolo lembo tendineo del muscolo retto laterale si inserisce sulla faccia orbitaria della grande ala dello sfenoide, lateralmente all'anello tendineo comune.

Ogni muscolo retto decorre in senso dorsoventrale, nella posizione da cui prende il nome, per inserirsi anteriormente sulla sclera mediante un'espansione tendinea, posteriormente al margine della cornea. Tuttavia, prima della loro inserzione sulla sclera, i muscoli retti creano connessioni funzionalmente importanti all'interno del tessuto connettivo dell'orbita che influenzano l'azione dei muscoli.

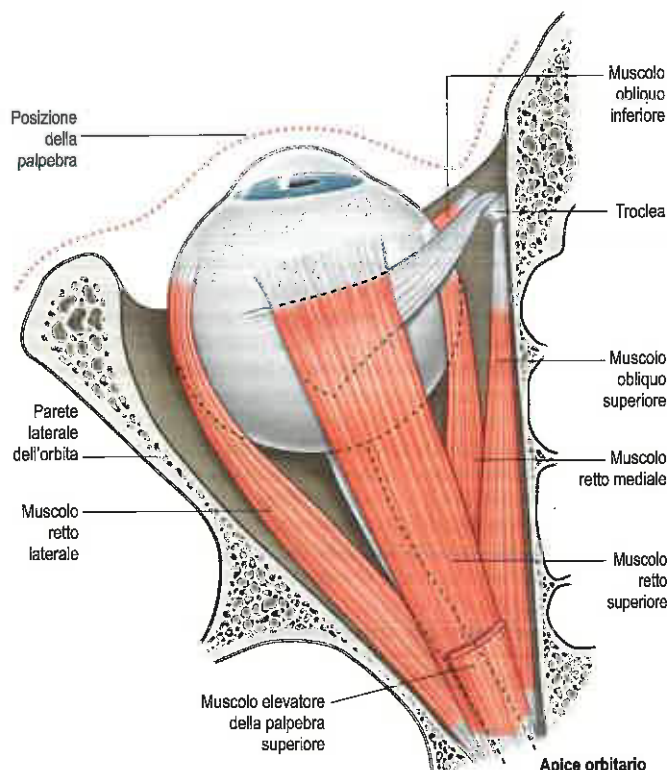


Fig. 33.8 Muscoli estrinseci visti superiormente.

Muscolo retto superiore

Il muscolo retto superiore è leggermente più grande degli altri muscoli retti e origina dalla porzione superiore dell'anello tendineo comune, superiormente e lateralmente al foro ottico. Alcune fibre originano anche dalla guaina durale del nervo ottico. Le fibre decorrono in avanti e lateralmente (con un angolo di circa 25° rispetto al piano mediano dell'occhio in posizione primaria), per inserirsi nella porzione superiore della sclera, a circa 8 mm dal limbo (si veda Fig. 33.8). L'inserzione è leggermente obliqua, con il margine mediale più anteriore rispetto al margine laterale.

Vascolarizzazione Il muscolo retto superiore riceve il suo apporto vascolare sia direttamente dall'arteria oftalmica sia, indirettamente, dal suo ramo sopraorbitario.

Innervazione Il muscolo retto superiore è innervato dal ramo di divisione superiore del nervo oculomotore, che penetra nella faccia inferiore del muscolo.

Azioni Il muscolo retto superiore sposta l'occhio in modo che la cornea sia orientata superiormente (elevazione) e medialmente (adduzione). Per ottenere il solo movimento verso l'alto, il muscolo deve funzionare insieme al muscolo obliquo inferiore. Il muscolo retto superiore provoca anche l'intrarotazione dell'occhio (rotazione mediale intorno a un asse anteroposteriore). Dato che un tendine di arresto si estende dal muscolo in questione al muscolo elevatore della palpebra superiore, il sollevamento dell'occhio determina anche il sollevamento della palpebra superiore. Per una trattazione più dettagliata delle sue azioni, si veda oltre.

Muscolo retto inferiore

Il muscolo retto inferiore origina dall'anello tendineo comune, inferiormente al foro ottico. Decorre lungo il pavimento dell'orbita in direzione simile a quella del muscolo retto superiore (in avanti e lateralmente) e si inserisce obliquamente sulla sclera, inferiormente alla cornea, a circa 6,5 mm dal limbo (si veda Fig. 33.9).

Vascolarizzazione Il muscolo retto inferiore è vascolarizzato dall'arteria oftalmica e dal ramo infraorbitario dell'arteria mascellare interna.

Innervazione Il muscolo retto inferiore è innervato da un ramo del tronco di divisione inferiore del nervo oculomotore, che penetra nella faccia superiore del muscolo.

Azioni La principale attività del muscolo retto inferiore è quella di spostare l'occhio in modo che sia spostato inferiormente (abbassamento). Inoltre, esso determina la deviazione mediale dell'occhio e l'extrarotazione (rotazione laterale intorno a un asse anteroposteriore). Per ottenere il solo movimento verso il basso, il muscolo retto inferiore

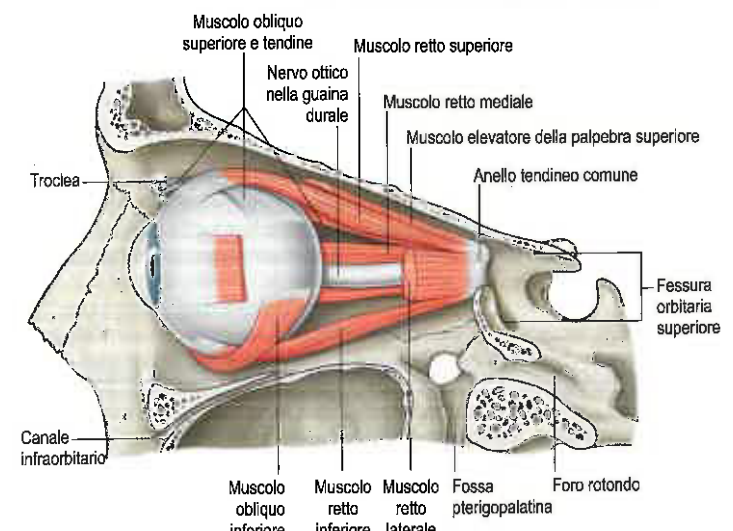


Fig. 33.9 Muscoli dell'orbita di sinistra, veduta laterale.

deve funzionare in associazione al muscolo obliquo superiore. Un prolungamento fibroso dal muscolo retto inferiore verso il tarso inferiore della palpebra causa l'abbassamento della palpebra inferiore quando il muscolo si contrae. Per una trattazione più dettagliata delle sue azioni, si veda oltre.

Muscolo retto mediale

Il muscolo retto mediale è leggermente più corto degli altri muscoli retti, ma è il più robusto del gruppo. Origina dalla porzione mediale dell'anello tendineo comune, ma anche dalla guaina durale del nervo ottico; decorre orizzontalmente in avanti lungo la parete mediale dell'orbita, inferiormente al muscolo obliquo superiore (si vedano Figg. 33.8 e 33.9) e si inserisce sulla faccia mediale della sclera, a circa 5,5 mm dal limbo e un po' anteriormente rispetto agli altri muscoli retti.

Vascularizzazione Il muscolo retto mediale è vascularizzato dall'arteria oftalmica.

Innervazione Il muscolo retto mediale è innervato da un ramo del tronco di divisione inferiore del nervo oculomotore, che penetra nella faccia laterale del muscolo.

Azioni Il muscolo retto mediale muove l'occhio in direzione mediale (adduzione). Quando i due muscoli retti mediali agiscono contemporaneamente, si parla di convergenza. Per una trattazione più dettagliata delle sue azioni, si veda oltre.

Muscolo retto laterale

Il muscolo retto laterale origina principalmente dalla porzione laterale dell'anello tendineo comune, passando a ponte sulla fessura orbitaria superiore (si veda Fig. 33.4); alcune fibre originano anche da una sporgenza (spina) presente sulla grande ala dello sfenoide.

Il muscolo decorre orizzontalmente in avanti lungo la parete laterale dell'orbita per inserirsi sulla faccia laterale della sclera, a circa 7 mm dal limbo (si veda Fig. 33.8).

Vascularizzazione Il muscolo retto laterale riceve il suo apporto vascolare direttamente dall'arteria oftalmica e/o da un suo ramo lacrimale.

Innervazione Il muscolo retto laterale è innervato dal nervo abducente mediante dei rami che penetrano all'interno della faccia mediale del muscolo.

Azioni Il muscolo retto laterale sposta l'occhio lateralmente (abduzione). Per una trattazione più dettagliata delle sue azioni, si veda oltre.

MUSCOLI OBLIQUI

Muscolo obliquo superiore

Il muscolo obliquo superiore è un muscolo fusiforme che origina dal corpo dello sfenoide, superomedialmente rispetto al foro ottico e all'inserzione tendinea del muscolo retto superiore (si veda Fig. 33.4). Decorre anteriormente per terminare in un tendine circolare che passa attraverso un anello fibrocartilagineo, la troclea, annesso alla fossa trocleare dell'osso frontale (si veda Fig. 33.8).

Il tendine e la troclea sono separati da un'esile guaina sinoviale. Successivamente, il tendine discende posterolateralmente e inferiormente al muscolo retto superiore per inserirsi sulla sclera nella porzione superolaterale del quadrante posteriore, dietro all'equatore, tra i muscoli retti superiore e laterale.

Vascularizzazione Il muscolo obliquo superiore è vascularizzato direttamente dall'arteria oftalmica e, indirettamente, da un suo ramo sopraorbitario.

Innervazione Il muscolo obliquo superiore è innervato dal nervo trocleare che penetra nella faccia superiore del muscolo.

Azioni Il muscolo obliquo superiore si inserisce nella porzione posteriore del bulbo oculare; quando si contrae, la porzione posteriore del bulbo si solleva, mentre la porzione anteriore si abbassa (particolar-

mente nella posizione addotta). Inoltre, il muscolo obliquo superiore sposta l'occhio lateralmente (abduzione) e intraruota il bulbo (su un asse anteroposteriore). Per una trattazione più dettagliata delle sue azioni, si veda oltre.

Muscolo obliquo inferiore

L'obliquo inferiore è un muscolo stretto e sottile che giace vicino al margine anteriore del pavimento dell'orbita. Origina dalla faccia orbitaria del mascellare, lateralmente alla fossa nasolacrimale, e risale posterolateralmente, prima tra il muscolo retto inferiore e il pavimento dell'orbita, quindi tra il bulbo oculare e il muscolo retto laterale. Si inserisce sulla porzione laterale della sclera, posteriormente all'equatore del bulbo, nella porzione inferolaterale del quadrante posteriore, tra i muscoli retti inferiore e laterale, vicino ma un po' più dietro rispetto all'inserzione del muscolo obliquo superiore (si veda Fig. 33.9). Il muscolo si slarga e si assottiglia e, al contrario degli altri muscoli estrinseci, il suo tendine è a malapena visibile a livello della sua inserzione sclerale.

Vascularizzazione Il muscolo obliquo inferiore è vascularizzato dall'arteria oftalmica e dal ramo infraorbitario dell'arteria mascellare interna.

Innervazione Il muscolo obliquo inferiore è innervato da una branca del tronco di divisione inferiore del nervo oculomotore che penetra nella faccia orbitaria del muscolo.

Azioni Il muscolo obliquo inferiore si inserisce nella porzione posteriore del bulbo oculare; quando si contrae, la porzione posteriore del bulbo si abbassa, mentre la sua porzione anteriore si solleva (in particolare nella posizione addotta). Tale muscolo sposta l'occhio lateralmente (abduzione), determinando anche l'extrarotazione (su un asse anteroposteriore). Per una trattazione più dettagliata delle sue azioni, si veda oltre.

MUSCOLI ACCESSORI (MINORI) DELLE PALPEBRE

Benché non si inseriscano direttamente sul bulbo oculare, numerosi muscoli lisci sono associati all'orbita. Il muscolo orbitario di Müller si trova nella porzione posteriore dell'orbita e abbraccia la fessura infraorbitaria. Le sue funzioni sono di significato incerto ma la sua contrazione probabilmente può produrre una leggera protrusione anteriore del bulbo oculare. I muscoli tarsali superiore e inferiore sono delle piccole lamine muscolari che si inseriscono nelle palpebre superiore e inferiore e verranno descritti più dettagliatamente con il tarso. Tutti e tre i muscoli accessori ricevono un'innervazione simpatica dal ganglio cervicale superiore attraverso il plesso carotideo interno.

MOVIMENTI OCULARI

I movimenti degli occhi consistono nella rotazione intorno a un centro presente all'interno del bulbo oculare. Per praticità, si può considerare che il centro di rotazione si trovi 13,5 mm posteriormente all'apice corneale. I normali movimenti oculari sono binoculari. I movimenti oculari nella stessa direzione vengono chiamati versioni, mentre quelli in direzioni opposte vengono denominati vergenze. I movimenti oculari sono spesso accompagnati da movimenti palpebrali solidali, in particolare nello sguardo verso l'alto, dove l'attività del muscolo elevatore della palpebra superiore è intimamente correlata a quella del muscolo retto superiore. I paragrafi che seguono descrivono il sistema motorio oculare per quanto riguarda le azioni dei singoli muscoli estrinseci, la varietà dei movimenti oculari e il loro controllo nervoso.

Azioni dei muscoli estrinseci

Il muscolo elevatore della palpebra superiore solleva tale palpebra; il suo antagonista è la porzione palpebrale del muscolo orbicolare dell'occhio. Il livello di elevazione che, a parte l'ammiccamento, viene mantenuto per lunghi periodi durante le ore di veglia, è un compromesso tra un'adeguata esposizione della cornea e il controllo della quantità di luce incidente. Alla luce solare, quest'ultima può essere ri-

dotta mediante l'abbassamento della palpebra superiore, in modo da limitare il bagliore. Il ruolo del muscolo tarsale superiore è meno chiaro. Il suo tono è collegato all'attività del simpatico e, dato che la ptosi è una conseguenza della compromissione della sua innervazione simpatica, esso può funzionare come muscolo elevatore accessorio della palpebra superiore.

I sei muscoli estrinseci ruotano il bulbo oculare in direzioni che dipendono dal rapporto geometrico tra le loro inserzioni sull'osso e sul bulbo oculare (Fig. 33.10), le quali vengono modificate dagli stessi movimenti oculari. Per comodità, ogni muscolo sarà considerato singolarmente, ma occorre comprendere che qualsiasi movimento del bulbo oculare modifica la tensione e/o la lunghezza in tutti e sei i muscoli. È utile considerare i quattro muscoli retti e i due muscoli obliqui come gruppi separati (ricordando sempre che agiscono in collaborazione), dato che essi possono essere raggruppati in antagonisti e sinergici. Nel loro insieme, i muscoli oculari estrinseci determinano il posizionamento del bulbo oculare nella cavità orbitaria e ne impediscono i movimenti in direzione anteroposteriore, fatta eccezione per una lieve retrazione durante gli ammiccamenti, in quanto i muscoli retti esercitano una trazione posteriore, mentre i muscoli obliqui tirano il bulbo oculare di qualche grado anteriormente. Tali muscoli possono essere aiutati da vari "tendini di arresto" (si veda oltre). Una descrizione semplificata delle azioni dei muscoli estrinseci è sintetizzata nella Figura 33.11.

Dei quattro muscoli retti, il mediale e il laterale esercitano delle forze relativamente semplici sul bulbo oculare. Essendo approssimativamente disposti orizzontalmente, quando l'asse visivo è nella sua posizione primaria, ossia diretto all'orizzonte, essi ruotano l'occhio medialmente (adduzione) o lateralmente (abduzione) intorno a un asse verticale immaginario. Sono tra di loro antagonisti. L'asse visivo può essere mosso rapidamente attraverso un arco orizzontale, mediante degli aggiustamenti reciproci della loro lunghezza. Quando, sono coinvolti entrambi gli occhi, come avviene di solito, i quattro muscoli retti mediali e laterali di ciascun occhio possono correggere entrambi gli assi visivi con un movimento coniugato da punto a punto all'infinito (con i loro assi che rimangono paralleli), oppure convergere gli assi verso oggetti dell'attenzione più vicini o più lontani all'interno del campo visivo (o divergerli da essi).

I muscoli retti mediale e laterale non ruotano l'occhio intorno al proprio asse orizzontale e, quindi, non possono sollevare o abbassare gli assi visivi quando lo sguardo viene spostato dagli oggetti più vicini a quelli più lontani o viceversa. Tale movimento richiede l'attività dei muscoli retti superiore e inferiore (aiutati dai due muscoli obliqui). È importante ricordare che l'asse dell'orbita non corrisponde all'asse visivo nella sua posizione primaria, ma diverge da questo con un angolo di circa 23° (si veda Fig. 33.10A) (il valore varia da individuo a individuo e dipende dall'angolo tra gli assi orbitali e il piano mediano). Di conseguenza, la semplice rotazione provocata da un muscolo retto superiore isolato, analizzata con riferimento ai tre ipotetici assi oculari, appare più complessa, dato che vi è in primo luogo il sollevamento (sull'asse orizzontale) e secondariamente una rotazione mediale meno potente (sull'asse verticale), nonché una lieve intrarotazione (sull'asse anteroposteriore), in modo che il punto medio del margine superiore della cornea (spesso chiamato "ore 12") sia ruotato medialmente. Tali azioni, combinate in una singola e semplice rotazione, vengono facilmente apprezzate quando si osserva che la direzione della trazione del muscolo retto superiore decorre in senso posteromediale dalla sua inserzione anteriore, che è ventrale all'equatore e superiore rispetto alla cornea, alla sua inserzione ossea vicino all'apice orbitario (si veda Fig. 33.10). Il muscolo retto inferiore si contrae in una direzione simile a quella del muscolo retto superiore, ma ruota l'asse visivo verso il basso intorno all'asse orizzontale. Esso ruota l'occhio medialmente su un asse verticale, ma la sua azione intorno all'asse anteroposteriore extraruota l'occhio, ossia lo ruota in maniera tale che il punto corneale delle "ore 12" volti lateralmente. Pertanto, le contrazioni combinate e simili dei muscoli retti superiore e inferiore fanno ruotare il bulbo oculare medialmente (sull'asse verticale), dato che i loro effetti intorno agli assi orizzontale e anteroposteriore sono opposti. Nei movimenti binoculari essi aiutano i muscoli retti mediali a convergere gli assi visivi e, mediante correzione reciproca, possono sollevare o abbassare gli assi visivi stessi.

Quando il bulbo oculare ruota lateralmente, le linee di trazione dei muscoli retti superiore e inferiore si avvicinano al piano dell'asse ocula-

re anteroposteriore (si veda Fig. 33.10), per cui i loro effetti sui movimenti di rotazione intorno a questo e all'asse oculare verticale si riducono. A circa 23° di abduzione, essi diventano quasi esclusivamente un muscolo elevatore o abbassatore dell'asse visivo.

Il muscolo obliquo superiore agisce sull'occhio a partire dalla troclea e, dato che l'inserzione del muscolo obliquo inferiore è situata per fini pratici verticalmente al di sotto di questa, entrambi i muscoli si accostano al bulbo oculare a livello dello stesso angolo, inserendosi in posizioni approssimativamente simili nei quadranti posterolaterali superiore e inferiore (si veda Fig. 33.10). Il muscolo obliquo superiore solleva il polo posteriore del bulbo oculare, mentre il muscolo obliquo inferiore lo abbassa, il che significa che il primo ruota l'asse visivo verso il basso, mentre il secondo lo ruota verso l'alto ed entrambi i movimenti avvengono intorno all'asse orizzontale. Quando l'occhio è in posizione primaria, l'inclinazione di entrambi i muscoli indica che essi si contraggono in una direzione posteriore all'asse verticale e quindi entrambi ruotano l'occhio lateralmente intorno a tale asse. Riguardo all'asse anteroposteriore, se agisce isolatamente, il muscolo obliquo superiore intraruota l'occhio, mentre il muscolo obliquo inferiore lo extraruota. Pertanto, come avviene per i muscoli retti superiore e inferiore, i due muscoli obliqui presentano un comune movimento rotatorio intorno all'asse verticale, ma con forze opposte rispetto agli altri due. Agendo di concerto, quindi, essi potrebbero aiutare il muscolo retto laterale nell'abduzione l'asse visivo, come accade, nella divergenza oculare, nello spostamento dell'attenzione da vicino a lontano. Inoltre, come per i muscoli retti superiore e inferiore, anche le direzioni della trazione dei muscoli obliqui variano con la posizione dell'occhio, tanto da diventare in pratica un puro elevatore e un abbassatore non appena l'occhio si adduce.

Le rotazioni dell'occhio sono per la maggior parte sotto il controllo volontario, mentre i movimenti di torsione non possono essere iniziati volontariamente. Quando la testa si inclina rispetto al piano frontale, si verificano delle torsioni riflesse. Qualsiasi piccolo ritardo nella correzione coordinata di entrambi gli occhi determina diplopia.

Movimenti che spostano o stabilizzano lo sguardo

La funzione dei movimenti oculari è quella di trasportare l'immagine degli oggetti di interesse visivo sulla fovea della retina e di stabilizzare tale immagine per raggiungere il più alto livello di acuità visiva. Per garantire che vengano soddisfatte tali condizioni, sono richiesti diversi tipi di movimenti oculari. Inoltre, i movimenti di entrambi gli occhi devono essere quasi perfettamente coordinati per ottenere i vantaggi della visione binoculare. Sono coinvolti sia i movimenti volontari che quelli riflessi, i quali possono essere così classificati. Alternativamente, essi possono essere raggruppati in quei movimenti che spostano lo sguardo quando l'oggetto dell'interesse visivo cambia, e in quelli che fissano lo sguardo grazie al mantenimento di un'immagine stabile sulla retina. Tali movimenti hanno caratteristiche distinte e sono generati da meccanismi nervosi diversi in risposta a stimoli diversi, ma condividono una via motoria finale comune. I movimenti che spostano o stabilizzano lo sguardo comprendono le saccadi, la vergenza, l'inseguimento e i riflessi originati dal vestibolo (Leigh e Zee 2006).

L'attività saccadica è quasi onnipresente nella visione umana. Di conseguenza, entrambi gli assi visivi vengono spostati in modo rapido e continuo verso nuovi punti di interesse in ogni parte del campo visivo. La visione binoculare spesso serve per percorrere itinerari di complessità variabile nel corso della disamina degli oggetti di interesse presenti nel campo visivo, ed è necessario mantenere entrambi gli assi visivi con sufficiente precisione per evitare la diplopia. Nella cosiddetta "fissazione" di un bersaglio dell'attenzione, l'asse visivo sia monoculare che binoculare non è "fissato" in maniera perfettamente costante, in quanto subisce un piccolissimo ma misurabile scatto (di pochi minuti o anche secondi di arco) lungo la linea effettiva di fissazione. Tali microsaccadi sono rapide e sorprendentemente complesse. Quando l'interesse si sposta a un'altra caratteristica della scena visiva, l'occhio compie un movimento veloce, o saccadico, per riprendere la fissazione. Se la rotazione richiesta è piccola, la saccade è precisa, mentre se lo spostamento è considerevole, occorrono delle piccole saccadi supplementari di correzione. Le saccadi possono anche verificarsi in risposta ad altri stimoli esteroceettivi non visivi (acustici, tattili

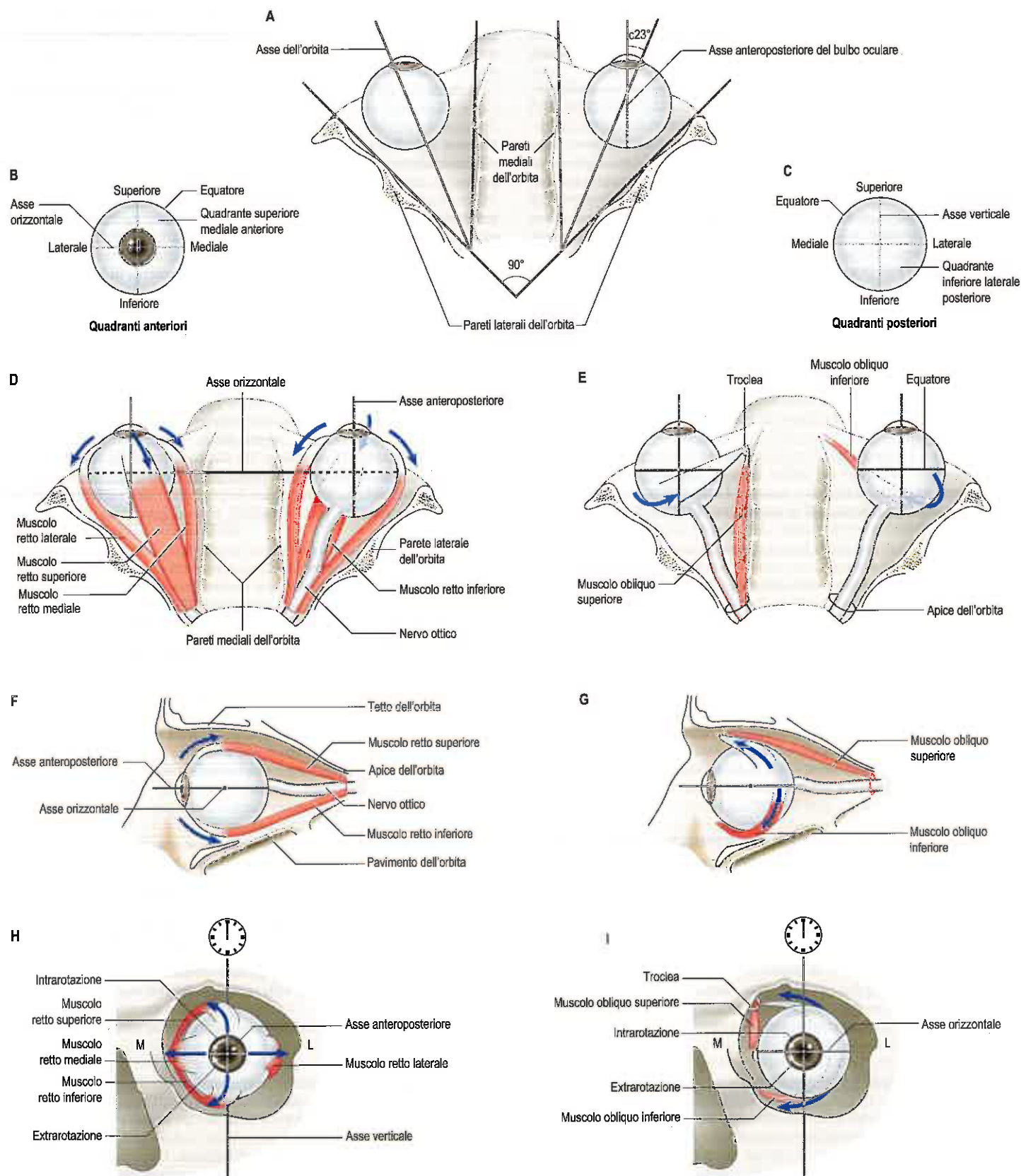


Fig. 33.10 Base geometrica dei movimenti oculari. **A.** Relazione tra gli assi orbitario e oculare, con gli occhi in posizione primaria, dove gli assi visivi sono paralleli. **B,C.** Globo oculare nelle vedute anteriore e posteriore; è rappresentata la geometria convenzionale. **D.** Orbite viste superiormente, in cui si evidenziano i muscoli retti mediale e laterale e il muscolo retto superiore (a sinistra) e inferiore (a destra). Sono indicati i movimenti di rotazione principalmente intorno all'asse verticale. **E.** Muscoli obliquo superiore (a sinistra) e inferiore (a destra), in cui si evidenziano i movimenti di rotazione principalmente intorno agli assi verticale e anteroposteriore. **F.** Veduta laterale, che mostra le azioni dei muscoli retti superiore e inferiore intorno all'asse anteroposteriore. **G.** Veduta laterale, che mostra le azioni dei muscoli obliqui superiore e inferiore intorno all'asse anteroposteriore. **H.** Veduta anteriore, che mostra il movimento di rotazione mediale dei muscoli retti superiore e inferiore intorno all'asse verticale. Per convenzione, la posizione a ore 12 indicata viene definita intrarotata (muscolo retto superiore) o extrarotata (muscolo retto inferiore), come indicato dalle piccole frecce bianche sulla cornea. **I.** Veduta anteriore, che mostra gli effetti della torsione del muscolo obliquo superiore (intrarotazione) e del muscolo obliquo inferiore (extrarotazione) intorno all'asse anteroposteriore, come indicato dalle piccole frecce bianche sulla cornea.

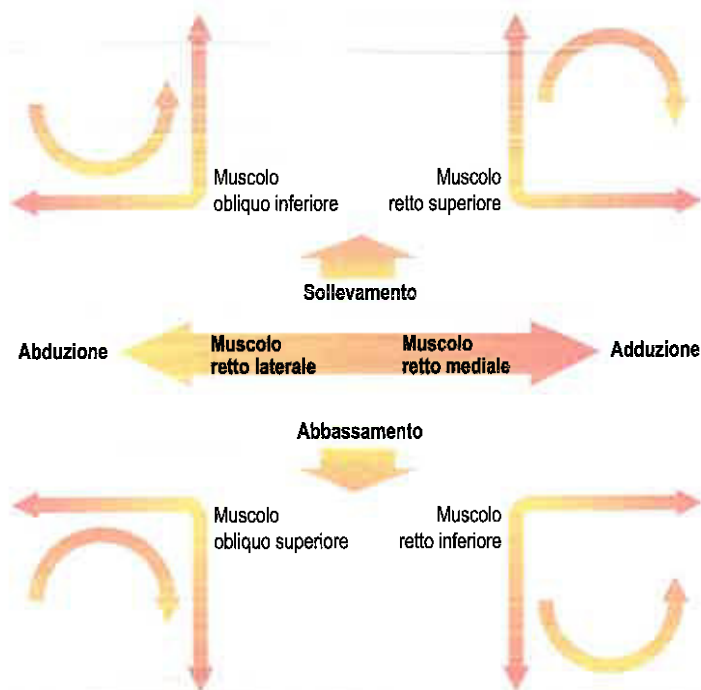


Fig. 33.11 Schema semplificato delle azioni dei muscoli estrinseci. Le frecce curve in senso orario e antiorario rappresentano rispettivamente l'intrarotazione e l'extrarotazione.

o evocati centralmente). Possono essere volontarie o riflesse. Quale esempio di queste ultime, nella lettura di una linea di caratteri gli occhi compiono tre o quattro saccadi improvvise, invece che seguire la linea in modo scorrevole; la linea viene visualizzata globalmente solo quando l'occhio è fermo, il che implica che solo una piccola parte della linea viene osservata dal centro della fovea. In generale, i tempi di reazione e i movimenti vengono misurati in microsecondi, l'ampiezza varia da secondi di arco a molti gradi, con una precisione di $0,2^\circ$ o superiore, e la velocità di una grande saccade può raggiungere i $500^\circ/\text{sec}$. La velocità delle saccadi viene assicurata da una contrazione iniziale leggermente eccessiva dei muscoli appropriati per vincere la resistenza viscosa dell'orbita. La necessaria decelerazione che si ha quando viene fissato il bersaglio è in gran parte dipendente dall'elasticità dei muscoli estrinseci e dei tessuti molli orbitari, e non dall'attività dei muscoli antagonisti.

La vergenza è un movimento relativamente lento che permette il mantenimento della visione binoculare semplice di oggetti vicini. Gli occhi convergono verso la linea media compresa tra i due occhi per ottenere un'immagine dell'oggetto su entrambe le fovee. La visione dell'oggetto a livello dei due occhi non è esattamente la stessa e la disuguaglianza viene utilizzata per valutare la profondità. In aggiunta, le pupille si costringono e gli occhi eseguono l'accomodazione per realizzare delle immagini messe a fuoco nitidamente. Queste tre attività costituiscono il riflesso da vicino.

I movimenti oculari di inseguimento vengono utilizzati per seguire un oggetto di interesse visivo in movimento, mantenendo l'immagine approssimativamente sulla fovea. Di solito, essi vengono preceduti da una saccade per la cattura dell'immagine ma, diversamente dalle saccadi, sono lenti e stimolati dalla visione. Se lo spostamento angolare richiesto per inseguire l'oggetto è ampio o l'oggetto è in rapido movimento, spesso la saccade iniziale è imprecisa e si rendono necessarie una o diverse piccole saccadi correttive prima che l'inseguimento stesso cominci. Dato che lo stimolo è visivo, la risposta del sistema di inseguimento è soggetta a una latenza relativamente lunga (circa 100 ms); l'inefficienza nella sua esecuzione che questo limite impone può essere controbilanciata da una capacità predittiva qualora l'oggetto in movimento segua uno schema regolare, in modo che i movimenti oculari correggano in anticipo la velocità e la direzione.

L'apparato vestibolare provoca una serie di movimenti oculari riflesse per compensare gli effetti causati dal movimento della testa e del corpo (Cap. 30) che possono disturbare la visione. I recettori dei canali semicircolari rispondono alle accelerazioni rotazionali (angolari) attive o

passive della testa. Quando il corpo esegue movimenti di rotazione rilevanti, un riflesso oculovestibolare genera un ciclo di risposte che riguardano sia lo spostamento sia la stabilizzazione dello sguardo. La rotazione del corpo è bilanciata dalla controrotazione degli occhi, in modo che la direzione dello sguardo sia immutata e venga mantenuta una visione nitida. Costrizioni di natura fisica limitano la rotazione a 30° o meno e sono seguite da un rapido movimento saccadico degli occhi verso un altro oggetto della scena visiva; quindi, il ciclo si ripete. La visione è pertanto chiara per quasi tutto il ciclo quando l'immagine è fissa, ma ciò al prezzo di una visione non efficiente durante i brevi periodi delle saccadi. Il riflesso è rapido ed efficace; tale velocità non potrebbe essere generata dall'apparato visivo, che è lento rispetto alla breve latenza dei recettori vestibolari.

In seguito a piccoli movimenti della testa vengono attivati altri riflessi generati dal sistema vestibolare che inducono movimenti oculari compensatori in grado di stabilizzare lo sguardo. Quando la testa ruota marcatamente in qualsiasi direzione, il bulbo oculare ruota con uguale entità in direzione opposta, in risposta alla stimolazione delle creste dei canali semicircolari (accelerazione angolare), e lo sguardo rimane indisturbato. Comunemente, i movimenti rotazionali di breve durata si associano ai movimenti di traslazione (accelerazione lineare), che sono controllati dagli otoliti. Ad esempio, durante il cammino si verifica uno spostamento lineare non appena la testa si muove verticalmente a ogni falcata e, quando la testa oscilla, si verifica uno spostamento rotazionale tale da evocare risposte, rispettivamente dagli otoliti e dai canali, che stabilizzano l'immagine retinica. Malattie vestibolari che comportano la perdita dei rapidi e fini movimenti oculari compensatori durante la locomozione destabilizzano l'immagine retinica, offuscano la visione e possono rendere la locomozione intollerabile.

Gli otoliti rispondono anche alla forza di gravità, generando dei riflessi oculovestibolari statici associati all'inclinazione della testa. Quando viene modificato l'orientamento statico degli otoliti, ad esempio quando la testa si inclina verso l'alto o verso il basso, gli occhi ruotano in senso opposto per conservare la fissazione del meridiano orizzontale. L'inclinazione laterale verso una spalla causa una controrotazione (rotazione in senso opposto) torsionale degli occhi, un movimento che non può essere eseguito volontariamente. Il riflesso torsionale in risposta all'inclinazione, di pari ampiezza e in direzione opposta per i due occhi, è pienamente compensatorio oltre i 40° , più o meno, negli animali privi di fovea, mentre nell'uomo è rudimentale; è infatti parzialmente compensatorio e varia in ampiezza tra gli individui. Siccome l'immagine foveale non viene influenzata dai movimenti di torsione, il soggetto non si rende conto di alcuna alterazione visiva.

La risposta optocinetica è un altro riflesso mediato dalla visione capace di stabilizzare l'immagine retinica quando la scena visiva ruota intorno a un soggetto fisso. Non appena la scena si modifica, gli occhi seguono l'immagine retinica e la mantengono inalterata, fin quando gli stessi si spostano rapidamente in direzione opposta, verso un'altra area della scena. Lo stimolo è costituito dall'intero campo visivo, più che dai piccoli oggetti presenti in esso, e le fasi alternanti lente e veloci del movimento che vengono generate descrivono il nistagmo optocinetico. Tale riflesso si attua in collaborazione con il riflesso rotazionale oculovestibolare. Nelle rotazioni prolungate del corpo, il riflesso oculovestibolare si indebolisce a causa dell'adattamento meccanico dei canali semicircolari. Nell'oscurità, il riflesso, che inizialmente è compensatorio, perde velocità e dopo circa 45 secondi i bulbi oculari diventano immobili. Con un impulso visivo, il riflesso viene rafforzato dalla risposta optocinetica. Poiché il riflesso è già iniziato, il relativo ritardo dell'impulso visivo viene a essere compensato. L'integrazione dei due sistemi viene fornita da una proiezione del sistema visivo accessorio ai nuclei vestibolari, attraverso l'oliva inferiore e il cervelletto. In laboratorio o in clinica il metodo abituale per evocare il nistagmo optocinetico è quello di presentare un disegno a strisce bianche e nere che si muovono orizzontalmente, mentre la testa del soggetto viene mantenuta ferma.

Controllo nervoso dello sguardo

Sebbene i substrati anatomici dettagliati per i differenti tipi di movimento oculare variano tra loro, essi condividono un circuito neuronale comune, che si trova principalmente nel ponte e nel mesencefalo, ri-

spettivamente per i movimenti dello sguardo orizzontale e verticale (Fig. 33.12). L'elemento comune a tutti i tipi di movimento dello sguardo in direzione orizzontale è il nucleo abducente. Esso accoglie i motoneuroni che innervano il muscolo retto laterale omolaterale e gli interneuroni che proiettano, attraverso il fascicolo longitudinale mediale, al nucleo oculomotore controlaterale che controlla il muscolo retto mediale. Una lesione del nucleo abducente conduce alla totale perdita dello sguardo coniugato orizzontale omolaterale. Una lesione del fascicolo longitudinale mediale provoca un'adduzione assente o rallentata dell'occhio omolaterale, in genere associata a movimenti a scatto (nistagmo) dell'occhio controlaterale che si abduce, una sindrome definita oftalmoplegia internucleare (Leigh e Zee 2006). Il controllo motorio dello sguardo coinvolge aree specializzate della formazione reticolare del tronco encefalico, che ricevono una serie di segnali soprannucleari. La regione più importante per la generazione di saccadi orizzontali è la formazione reticolare pontina paramediana, localizzata su ciascun lato della linea media nella porzione paramediana centrale del tegmento ed estesa dalla giunzione bulbopontina a quella peduncolo-pontina. Ogni formazione reticolare pontina mediana presenta neuroni eccitatori (neuroni "burst") che scaricano ad alte frequenze appena prima e durante le saccadi omolaterali. Le cellule eccitatorie "burst" creano connessioni monosinaptiche con il nucleo abducente omolaterale. I neuroni "pausa", localizzati in un nucleo pontino caudale sulla linea mediana chiamato nucleo interposito del rafe, scaricano tonicamente durante la fissazione, smettendo immediatamente prima di una saccade. Essi sembrano esercitare un'influenza inibitoria sui neuroni "burst" e agire come un interruttore per il passaggio dalla fissazione alla modalità saccadica (Ramat et al. 2007).

Si ritiene che l'attività tonica dei neuroni nel nucleo preposito dell'ipoglosso e nel nucleo vestibolare mediale per conservare la posizione eccentrica dell'occhio in opposizione alle forze viscoelastiche dell'orbita. Dopo una saccade, tali forze tendono a riportare il bulbo oculare nella posizione di sguardo dritta in avanti, ossia nella posizione primaria. I nuclei vestibolari e il complesso peri-ipoglosso proiettano direttamente ai nuclei abducenti. Tali proiezioni probabilmente trasportano anche segnali di inseguimento lento, attraverso il cervelletto.

La via finale comune dei movimenti dello sguardo verticale è costituita dai nuclei oculomotore e trocleare. Il nucleo interstiziale rostrale del fascicolo longitudinale mediale accoglie neuroni eccitatori "burst" che scaricano in relazione ai movimenti saccadici verticali in su e in giù e proiettano ai motoneuroni coinvolti nello sguardo verticale. Il nucleo interstiziale rostrale del fascicolo longitudinale mediale proietta attraverso la commessura posteriore al suo pari sull'altro lato del mesencefalo, nonché direttamente ai nuclei oculomotore omolaterale e trocleare (si veda Fig. 33.12). I neuroni all'interno del nucleo interstiziale di Cajal e intorno a esso, che si trova in posizione leggermente caudale rispetto al nucleo interstiziale rostrale del fascicolo longitudinale mediale, fornisce segnali per il mantenimento dello sguardo verticale. Le paralisi dello sguardo verticale possono influenzare lo sguardo verso l'alto, lo sguardo verso il basso o entrambi. Lesioni all'interno della commessura posteriore danno origine principalmente a disturbi dello sguardo verso l'alto, associati ad altri segni della sindrome del mesencefalo dorsale, ad esempio anomalie pupillari (dissociazione luce-vicino). Lesioni localizzate più ventralmente, nella regione del nucleo interstiziale rostrale del fascicolo longitudinale mediale possono causare disturbi misti, verso l'alto e verso il basso, o riguardanti principalmente lo sguardo verso il basso (Leigh e Zee 2006).

Il cervelletto svolge un ruolo importante nel controllo dei movimenti oculari (pag. 316; si veda Fig. 14.24); il vestibolocerebello (flocculo e nodulo) è coinvolto nel mantenimento dello sguardo fisso, nell'inseguimento lento e nel riflesso oculovestibolare, mentre il verme dorsale e il nucleo del fastigio hanno un ruolo significativo nella corretta programmazione delle saccadi e dell'inseguimento lento.

Gli emisferi cerebrali sono estremamente importanti per la programmazione e la coordinazione sia dei movimenti oculari coniugati saccadici che di inseguimento (Cap. 17). Negli emisferi cerebrali sembrano esservi quattro principali aree corticali coinvolte nella genesi delle saccadi: il campo oculare frontale, che si trova a livello dell'intersezione del solco precentrale superiore con il solco frontale superiore (area 8 di Brodmann) (Amiez e Petrides 2009); il campo oculare supplementare, che giace nella corteccia frontale dorsomediale (area 6 di Brodmann); la corteccia prefrontale dorsolaterale, che è localizzata an-

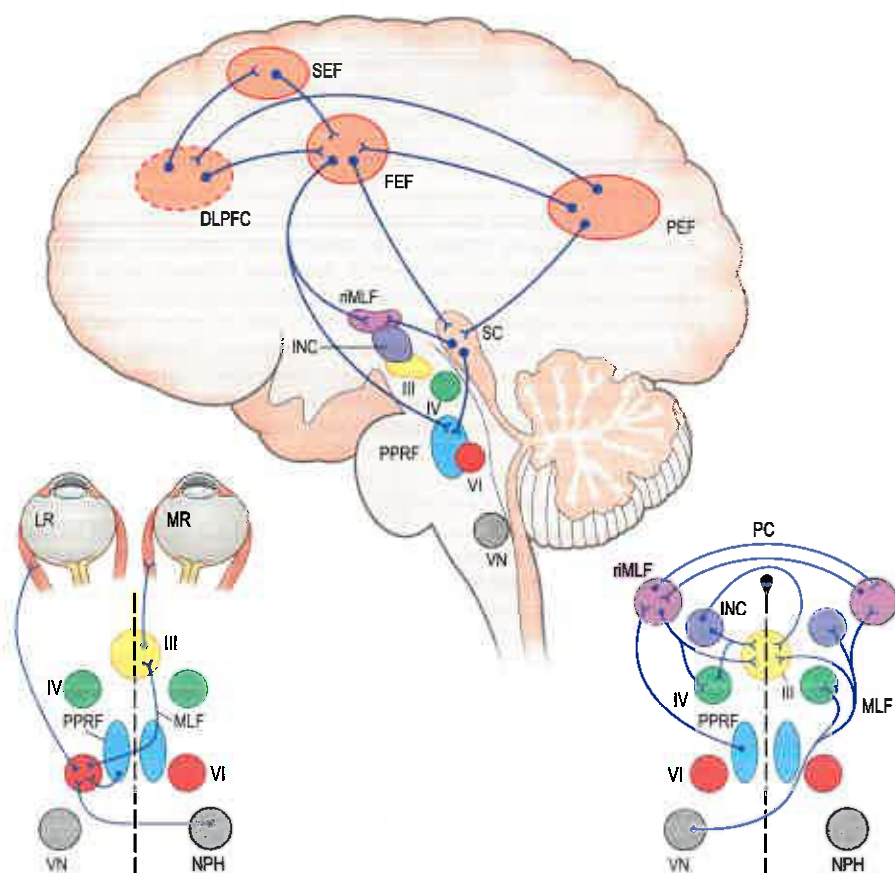


Fig. 33.12 Schema del controllo dei movimenti oculari. Il disegno centrale mostra le connessioni soprannucleari dal campo oculare frontale (FEF) e dal campo oculare posteriore (PEF) al collicolo superiore (SC), al nucleo interstiziale rostrale del fascicolo longitudinale mediale (rMLF) e alla formazione reticolare pontina paramediana (PPRF). Il FEF e il SC sono coinvolti nella genesi delle saccadi, mentre si pensa che il PEF sia importante per la produzione dei movimenti di inseguimento. Lo schema a sinistra mostra le vie troncoencefaliche per lo sguardo orizzontale. Gli assoni provenienti dalla PPRF decorrono al nucleo abducente omolaterale che innerva il muscolo retto laterale (LR). Gli assoni internucleari dell'abducente attraversano la linea mediana e decorrono nel fascicolo longitudinale mediale (MLF), fino al pool neuronale presente nel nucleo oculomotore (III) che innerva il muscolo retto mediale (MR) dell'occhio controlaterale. Lo schema a destra mostra le vie troncoencefaliche per lo sguardo verticale. Le strutture rilevanti comprendono: rMLF, PPRF, nucleo interstiziale di Cajal (INC) e commessura posteriore (PC). Altre abbreviazioni: DLPFC, corteccia prefrontale dorsolaterale; IV, nucleo trocleare; NPH, nucleo preposito dell'ipoglosso; SEF, campo oculare supplementare; VI, nucleo abducente; VN, nucleo vestibolare.

teriormente al campo oculare frontale nella seconda circonvoluzione frontale (area 46 di Brodmann); infine, un campo oculare posteriore, che si trova nel lobo parietale della parete mediale della metà posteriore del solco intraparietale, che comprende parti delle circonvoluzioni sopramarginale e angolare (aree 39 e 40 di Brodmann), e nel solco intraparietale laterale adiacente (Müri et al. 1996). Tutte queste aree sembrano essere connesse tra loro e inviano delle proiezioni al collicolo superiore e alle aree del tronco encefalico che controllano le saccadi.

Esistono due vie parallele coinvolte nella genesi corticale delle saccadi. Un sistema anteriore origina nel campo oculare frontale e proietta sia direttamente sia attraverso il collicolo superiore ai generatori delle saccadi presenti nel tronco encefalico. Tale via si proietta anche in modo indiretto attraverso i nuclei della base al collicolo superiore. Proiezioni dalla corteccia frontale influenzano le cellule della porzione reticolare della sostanza nera attraverso una stazione intermedia nel nucleo caudato. Una via inibitoria dalla porzione reticolare proietta direttamente al collicolo superiore. Ciò può costituire un circuito a cancello, associato alle saccadi volontarie, specialmente a quelle guidate dalla memoria. Una via posteriore origina nel campo oculare posteriore e si dirige verso i generatori delle saccadi del tronco encefalico attraverso il collicolo superiore. Questa via è importante per l'attivazione di saccadi guidate da stimoli visivi.

Il sistema di inseguimento lento si è sviluppato in modo relativamente indipendente rispetto al sistema oculomotore saccadico, in modo da mantenere la messa a fuoco sulla fovea di un bersaglio in movimento, nonostante tra i due sistemi esistano delle inevitabili interconnessioni. Il primo compito è quello di identificare e codificare la velocità e la direzione di un bersaglio in movimento. Ciò viene espletato nell'area visiva extrastriata, conosciuta come area visiva temporale media (detta anche area visiva V5), che accoglie neuroni sensibili al movimento di un bersaglio visivo. Nell'uomo, tale area è collocata immediatamente dietro al lembo risalente del solco temporale inferiore, a livello del margine temporo-occipitale. L'area visiva temporale media invia il segnale motorio all'area visiva temporale superiore mediale, che si ipotizza si trovi superiormente e un po' anteriormente all'area visiva temporale media, all'interno del lobo parietale inferiore; un danno a tale area determina un deficit dell'inseguimento lento dei bersagli in movimento verso l'emisfero danneggiato.

Sia l'area visiva temporale superiore mediale sia il campo oculare frontale inviano delle proiezioni dirette a un gruppo di nuclei che si trovano nella porzione basale del ponte. Nella scimmia, i gruppi dorso-laterali e laterali dei nuclei pontini ricevono dei segnali corticali diretti, correlati all'inseguimento lento. Nell'uomo, lesioni dei nuclei localizzati in modo simile conducono a inseguimento anormale. Tali nuclei trasferiscono il segnale di inseguimento bilateralmente al verme posteriore, al flocculo controlaterale e ai nuclei del fastigio del cervelletto; il segnale di inseguimento passa infine dal cervelletto al tronco encefalico, nello specifico al nucleo vestibolare mediale e al nucleo postposito dell'ipoglosso, e da lì alla formazione reticolare pontina paramediana e, forse, direttamente ai nuclei oculomotori. Pertanto, tale circuito contiene una doppia decussazione, la prima a livello della porzione media del ponte (neuroni pontocerebellari) e la seconda nella porzione inferiore del ponte (neuroni vestiboloabducenti).

Il riflesso oculovestibolare mantiene la coordinazione della visione durante lo spostamento della testa e determina un movimento oculare coniugato compensatorio che è uguale, ma opposto, al movimento della testa. Questo arco essenzialmente trineuronale consiste di neuroni vestibolari primari che proiettano ai nuclei vestibolari, di neuroni secondari che proiettano da tali nuclei direttamente ai nuclei abducente e oculomotore e di neuroni terziari che innervano i muscoli estrinseci dell'occhio. I neuroni vestibolari che rispondono alla rotazione della testa reagiscono anche agli stimoli optocinetici, implicando che, probabilmente, il substrato nervoso comprende sia il sistema visivo che quello vestibolare.

VASCULARIZZAZIONE E DRENAGGIO LINFATICO

VASCULARIZZAZIONE ARTERIOSA

Il principale vaso che vascolarizza le strutture orbitarie è l'arteria oftalmica (Fig. 33.13). I suoi rami terminali si anastomizzano sul volto e sul cuoio capelluto con quelli delle arterie faciale, mascellare e tempo-

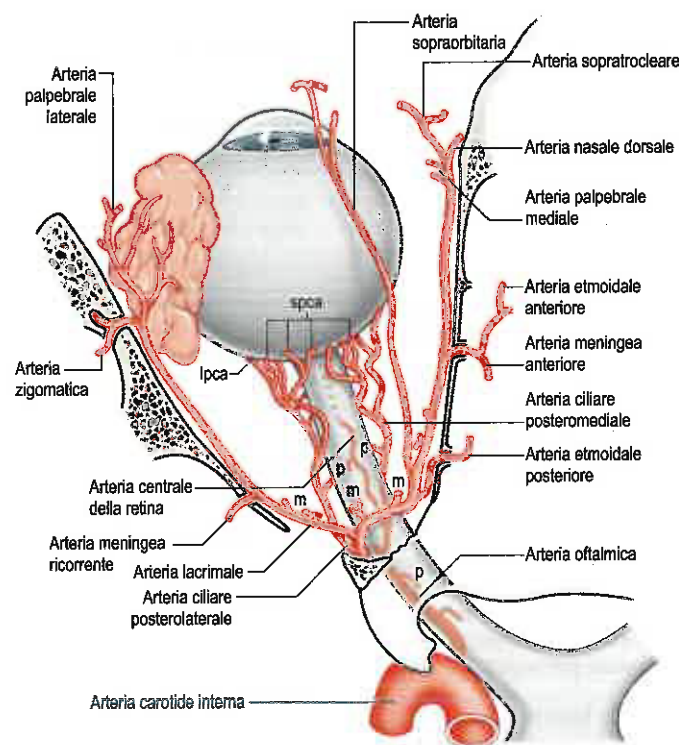


Fig. 33.13 Distribuzione orbitaria dell'arteria oftalmica. Abbreviazioni: lpca, arteria ciliare posteriore lunga; m, arterie muscolari; p, arterie piali; spca, arterie ciliari posteriori brevi.

rale superficiale, stabilendo in tal modo delle connessioni tra le arterie carotidi esterna e interna. Anche il ramo infraorbitario dell'arteria mascellare interna, ed eventualmente l'arteria meningeo ricorrente, si distribuiscono alle strutture orbitarie.

Arteria oftalmica

L'arteria oftalmica si dirama dalla carotide interna nel punto in cui emerge dal seno cavernoso, medialmente al processo clinoideo anteriore. Penetra nell'orbita attraverso il foro ottico, inferolateralmente al nervo ottico, e prosegue in avanti per un breve tratto, prima di curvare medialmente e incrociare (quasi sempre) superiormente o (qualche volta) inferiormente il nervo ottico (s. veda Fig. 33.13). Il tronco principale dell'arteria continua lungo la parete mediale dell'orbita, tra il muscolo obliquo superiore e il muscolo retto laterale e si divide nei rami sopratrocleare (frontale) e nasale dorsale a livello dell'estremità mediale della palpebra superiore. Nonostante la disposizione dei rami dall'arteria oftalmica sia abbastanza variabile, alcuni possono essere identificati costantemente, tra cui l'arteria centrale della retina, l'arteria lacrimale, i rami muscolari, le arterie ciliari, l'arteria sopraorbitaria, le arterie etmoidali anteriore e posteriore, un ramo meningeo, le arterie palpebrali mediali, l'arteria sopratrocleare e l'arteria nasale dorsale (Hayreh e Dass 1962). Molti dei rami dell'arteria oftalmica accompagnano nervi sensitivi che hanno lo stesso nome e simile distribuzione. Sono state descritte variazioni relative all'origine e al percorso dell'arteria oftalmica (Huynh-Le et al. 2005). L'arteria può emergere all'interno, vicino o in posizione significativamente distale all'anello durale superiore, e il punto di penetrazione della dura che riveste il foro ottico potrebbe essere posteriore, inferiore o anteriore al legamento falciforme. L'arteria oftalmica può originare anche dal segmento clinoideo o intracavernoso dell'arteria carotide. In quest'ultimo caso, l'arteria oftalmica può passare attraverso la fessura orbitaria superiore o il foro ottico.

Arteria centrale della retina

La piccola arteria centrale della retina è il primo ramo dell'arteria oftalmica. Origina inferiormente al nervo ottico e per un breve tratto giace nella guaina durale del nervo. Penetra nella faccia inferomediale del nervo, 6,4-15,2 mm posteriormente all'occhio, quindi decorre verso la

retina (accompagnando la vena centrale della retina) lungo il suo asse longitudinale. L'ulteriore distribuzione dell'arteria centrale della retina è descritta a pagina 715.

Rami muscolari

I rami muscolari provengono in genere da un tronco comune per costituire i gruppi superiore e inferiore, la maggior parte dei quali accompagna i rami del nervo oculomotore. Il ramo inferiore accoglie gran parte delle arterie ciliari anteriori. Altri vasi muscolari si diramano dalle arterie lacrimale e sopraorbitaria o dal tronco dell'arteria oftalmica.

Arterie ciliari

Le arterie ciliari si distribuiscono secondo i gruppi posteriore, lungo e breve, e anteriore (si veda Fig. 33.13). Le arterie ciliari posteriori lunghe, in genere due, perforano la sclera vicino al nervo ottico, decorrono anteriormente lungo il meridiano orizzontale e si uniscono al grande cerchio arterioso dell'iride (si veda Fig. 34.8). Circa sette arterie ciliari posteriori brevi passano nelle vicinanze del nervo ottico per raggiungere il bulbo oculare, dove si dividono in 15-20 rami. Perforano la sclera intorno al nervo ottico per distribuirsi alla coroide e anastomizzarsi con i piccoli rami dell'arteria centrale della retina a livello del disco ottico (si veda Fig. 34.30). Le arterie ciliari anteriori originano dai rami muscolari dell'arteria oftalmica, raggiungono il bulbo oculare sui tendini dei muscoli retti, formano una regione vascolare sottocongiuntivale circumcorneale, quindi perforano la sclera vicino alla giunzione sclerocorneale per terminare nel grande cerchio arterioso dell'iride.

Arteria lacrimale

L'arteria lacrimale è un grande ramo che in genere si separa dall'arteria oftalmica vicino al suo punto di emergenza dal foro ottico (si veda Fig. 33.13), anche se alle volte origina prima che l'arteria oftalmica penetri nell'orbita. Accompagna il nervo lacrimale lungo il margine superiore del muscolo retto laterale, si distribuisce alla ghiandola lacrimale e la attraversa per terminare nelle palpebre e nella congiuntiva, dove forma le arterie palpebrali laterali. Queste ultime decorrono medialmente nelle palpebre superiore e inferiore e si anastomizzano con le arterie palpebrali mediali. L'arteria lacrimale emette uno o due rami zigomatici: uno raggiunge la fossa temporale attraverso il foro zigomaticotemporale e si anastomizza con le arterie temporali profonde; l'altro raggiunge la guancia mediante il foro zigomaticofaciale e si anastomizza con le arterie faciale trasversa e zigomatico-orbitaria. Un ramo meningeo ricorrente, di solito piccolo, decorre posteriormente attraverso la porzione laterale della fessura orbitaria superiore, per anastomizzarsi con un ramo meningeo medio. Talvolta tale ramo è grosso e va a sostituire l'arteria lacrimale, nel qual caso contribuisce in modo più significativo all'apporto vascolare dell'orbita.

Arteria sopraorbitaria

L'arteria sopraorbitaria si separa dall'arteria oftalmica nel punto in cui incrocia il nervo ottico (si veda Fig. 33.13) e risale medialmente al muscolo retto superiore e al muscolo elevatore della palpebra superiore. Accompagna il nervo sopraorbitario tra il periostio e il muscolo elevatore della palpebra superiore, passa attraverso il foro o l'incisura sopraorbitaria e si divide nei rami superficiale e profondo. Questi vascolarizzano la cute, i muscoli e il periostio della fronte e si anastomizzano con l'arteria sopratrocleare e con il ramo frontale dell'arteria temporale superficiale, nonché con la sua omonima controlaterale (si veda Fig. 22.20). L'arteria sopraorbitaria vascolarizza il muscolo retto superiore e il muscolo elevatore della palpebra superiore e, attraverso la troclea, invia un ramo per il canto mediale. Spesso, invia un ramo per la diploe dell'osso frontale, a livello del margine sopraorbitario, e può anche vascolarizzare il mucoperiostio del seno frontale.

Arteria etmoidale posteriore

L'arteria etmoidale posteriore decorre attraverso il canale etmoidale posteriore e vascolarizza i seni aerei etmoidali posteriori. Penetrando nel cranio, emette un ramo meningeo per la dura madre e rami nasali che discendono nella cavità nasale attraverso la lamina cribrosa per anastomizzarsi con i rami dell'arteria sfenopalatina (si veda Fig. 25.9).

Arteria etmoidale anteriore

L'arteria etmoidale anteriore decorre con il suo nervo omonimo attraverso il canale etmoidale anteriore, per distribuirsi ai seni aerei etmoidali e frontale. Penetrando nel cranio, emette un ramo meningeo per la

dura madre e rami nasali che discendono nella cavità nasale con il nervo etmoidale anteriore (si veda Fig. 25.9). Decorre in un solco sulla faccia profonda dell'osso nasale, per vascolarizzare la parete nasale laterale e il setto. Un ramo terminale appare sul naso, tra l'osso nasale e la cartilagine nasale superiore (si veda Fig. 25.9).

Ramo meningeo

Un ramo meningeo, di solito piccolo, passa indietro attraverso la fessura orbitaria superiore verso la fossa cranica media, dove si anastomizza con le arterie meningee media e accessoria. Talvolta si tratta di un voluminoso ramo e, in tal caso, contribuisce in modo significativo all'apporto vascolare dell'orbita.

Arterie palpebrali mediali

Superiormente alla troclea, le due arterie palpebrali mediali si diramano separatamente dall'arteria oftalmica e si uniscono alle arterie palpebrali laterali per completare le arcate palpebrali superiore e inferiore.

Arteria sopratrocleare

L'arteria sopratrocleare è un ramo terminale dell'arteria oftalmica. Lascia l'orbita superomedialmente con il nervo sopratrocleare, risale sulla fronte per distribuirsi alla cute, ai muscoli e al territorio pericranico; quindi si anastomizza con l'arteria sopraorbitaria e con la sua omonima controlaterale.

Arteria nasale dorsale

L'arteria nasale dorsale è l'altro ramo terminale dell'arteria oftalmica ed emerge dall'orbita tra la troclea e il legamento palpebrale mediale. Dà un ramo per la porzione superiore del sacco nasolacrimale, quindi si divide in due rami: uno si unisce alla porzione terminale dell'arteria faciale, mentre l'altro decorre lungo il dorso del naso, si distribuisce alla sua superficie esterna e si anastomizza con il suo omonimo controlaterale e con il ramo nasale laterale dell'arteria faciale.

Ramo infraorbitario dell'arteria mascellare interna

Il ramo infraorbitario dell'arteria mascellare interna penetra nell'orbita attraverso la porzione posteriore della fessura orbitaria inferiore (si veda Fig. 24.20). Accompagnando il nervo infraorbitario, decorre lungo il solco infraorbitario della mascella nel pavimento dell'orbita prima di entrare nel canale infraorbitario, quindi fuoriesce sul volto attraverso il foro infraorbitario. Mentre è nel solco infraorbitario, emana dei rami che si distribuiscono al muscolo retto inferiore, al muscolo obliquo inferiore, al sacco nasolacrimale e, occasionalmente, alla ghiandola lacrimale.

VASCULARIZZAZIONE VENOSA

L'orbita è drenata dalle vene oftalmiche superiore e inferiore, nonché dalla vena infraorbitaria (Fig. 33.14). Le vene del bulbo oculare sboccano principalmente nelle vene vorticosi, mentre le vene retiniche sboccano nella vena centrale della retina.

Vene oftalmiche superiore e inferiore

Le vene oftalmiche superiore e inferiore congiungono le vene faciali a quelle intracraniche e sono sprovviste di valvole. La vena oftalmica superiore origina posteromedialmente alla palpebra superiore da due tributarie che si collegano anteriormente con le vene faciali e sopraorbitaria. Decorre con l'arteria oftalmica, trovandosi tra il nervo ottico e il muscolo retto superiore e riceve le tributarie corrispondenti, ossia le due vene vorticosi superiori del bulbo oculare, e la vena centrale della retina. Talvolta la vena centrale della retina sbocca direttamente nel seno cavernoso, benché fornisca comunque un ramo comunicante per la vena oftalmica superiore. Quest'ultima può anche ricevere la vena oftalmica inferiore. La vena oftalmica superiore attraversa la fessura orbitaria superiore, in genere superiormente all'anello tendineo comune dei muscoli retti per terminare nel seno cavernoso.

La vena oftalmica inferiore inizia in una rete in prossimità della regione anteriore del pavimento e della parete mediale dell'orbita. Decorre posteriormente sul muscolo retto inferiore e attraverso la fessura

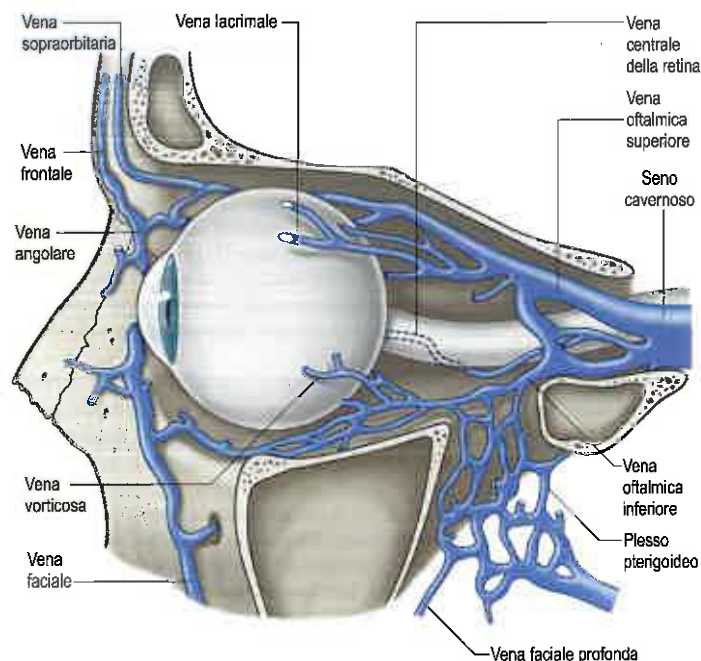


Fig. 33.14 Principali vene dell'orbita.

orbitaria inferiore, e quindi o si unisce alla vena oftalmica superiore, oppure passa attraverso la fessura orbitaria superiore, all'interno o al di sotto dell'anello tendineo comune, per confluire direttamente nel seno cavernoso. La vena oftalmica inferiore riceve delle tributarie dal muscolo retto inferiore, dal muscolo obliquo inferiore, dal sacco nasolacrimale, dalle palpebre e dalle due vene vorticosi inferiori del bulbo oculare. Comunica con il plesso venoso pterigoideo tramite un ramo che passa attraverso la fessura orbitaria inferiore e può anche comunicare con la vena faciale attraverso il margine inferiore dell'orbita.

Vena infraorbitaria

La vena infraorbitaria decorre con il nervo e l'arteria infraorbitaria nel pavimento dell'orbita e passa posteriormente, attraverso la fessura orbitaria inferiore, nel plesso venoso pterigoideo. Drena le strutture del pavimento dell'orbita, comunica con la vena oftalmica inferiore e può anche comunicare con la vena faciale sul volto.

DRENAGGIO LINFATICO

Vasi linfatici diversi da quelli drenanti la congiuntiva non sono stati identificati.

INNERVAZIONE

Nell'orbita si riscontrano nervi somatomotori, somatosensitivi e visceroeffettori (Figg. 33.15-33.17). I nervi oculomotore, trocleare e abducente innervano i muscoli estrinseci. Le fibre parasimpatiche provenienti dal nervo oculomotore si distribuiscono al muscolo sfintere della pupilla e al muscolo ciliare attraverso il ganglio ciliare, mentre quelle dal nervo faciale innervano la ghiandola lacrimale e la coroide tramite il ganglio pterigopalatino. Fibre simpatiche si distribuiscono al muscolo dilatatore della pupilla. Sia nervi simpatici sia i nervi parasimpatici innervano le arterie. I nervi sensitivi all'interno dell'orbita sono il nervo ottico, il nervo oftalmico e il nervo mascellare (il nervo mascellare e la maggior parte dei rami oftalmici passano soltanto attraverso l'orbita, per andare a innervare il volto e la mascella).

Nervo oculomotore

L'oculomotore è il III nervo cranico (si veda Fig. 33.15). Innerva il muscolo elevatore della palpebra superiore e quattro dei muscoli estrinseci (muscoli retti superiore, inferiore e mediale e muscolo obliquo infe-



Fig. 33.15 Orbita di sinistra vista dal davanti che mostra i nervi motori e sensitivi e le origini dei muscoli estrinseci. Si noti che in questa rappresentazione il nervo trocleare si inserisce sulla faccia inferiore del muscolo obliquo superiore, mentre, più comunemente, esso va a inserirsi sulla faccia superiore del muscolo. (Da Dutton JJ 1994 Atlas of Clinical and Surgical Orbital Anatomy, Philadelphia: Saunders, con autorizzazione.)

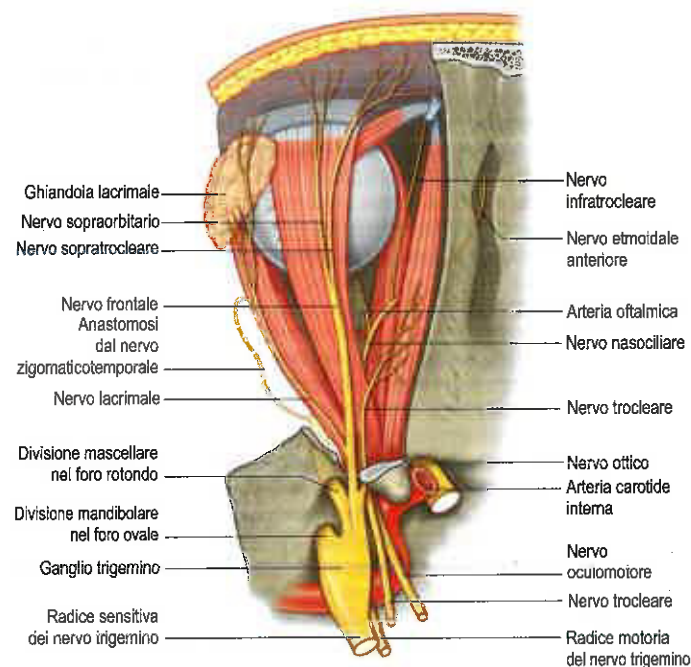


Fig. 33.16 Nervi dell'orbita di sinistra, veduta superiore.

riore) e trasporta anche fibre parasimpatiche che si commutano nel ganglio ciliare. Il nervo emerge a livello mesencefalico sul lato mediale del piede del peduncolo cerebrale e decorre lungo la parete durale laterale del seno cavernoso, dividendosi nei rami superiore e inferiore, che decorrono inferiormente ai nervi trocleare e oftalmico. Le due divisioni penetrano nell'orbita attraverso la fessura orbitaria superiore, all'interno dell'anello tendineo comune dei muscoli retti separati dal ramo nasociliare del nervo oftalmico.

La divisione superiore del nervo oculomotore passa superiormente al nervo ottico per penetrare nella faccia inferiore (oculare) del muscolo retto superiore, innerva tale muscolo ed emette un ramo che si porta al muscolo elevatore della palpebra superiore. La divisione inferiore del nervo oculomotore si divide nei rami mediale, centrale e laterale. Il ramo mediale passa inferiormente al nervo ottico per penetrare nella faccia laterale (oculare) del muscolo retto mediale; il ramo centrale decorre verso il basso e in avanti per penetrare nella faccia superiore (oculare) del muscolo retto inferiore; il ramo laterale si dirige anteriormente, sul lato laterale del muscolo retto inferiore per penetrare nella faccia orbitaria del muscolo obliquo inferiore, e si collega anche con il ganglio ciliare per distribuire fibre parasimpatiche al muscolo sfintere della pupilla e al muscolo ciliare.

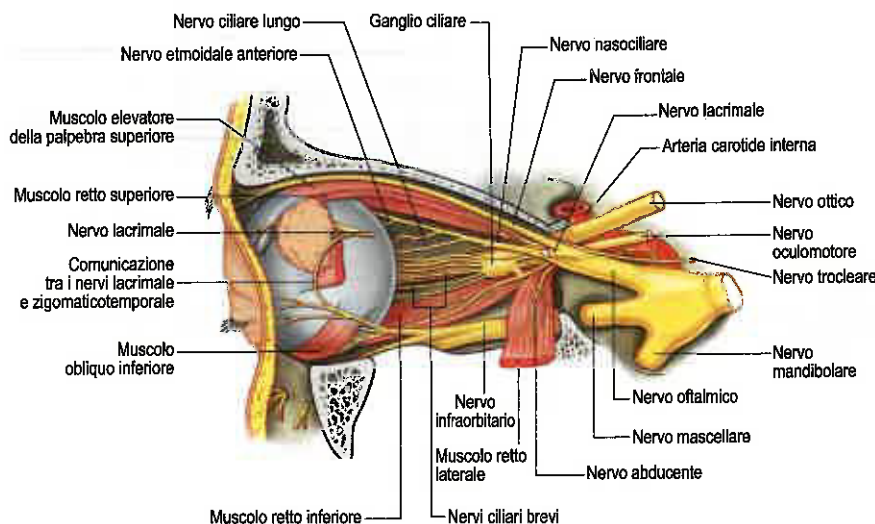


Fig. 33.17 Nervi dell'orbita di sinistra e ganglio ciliare, veduta laterale.

Nervo trocleare

Il trocleare è il IV nervo cranico e innerva esclusivamente il muscolo obliquo superiore. È l'unico nervo cranico che emerge dalla faccia dorsale del tronco encefalico, passando dal mesencefalo sulla faccia laterale del piede del peduncolo cerebrale. Decorre attraverso la parete durale laterale del seno cavernoso, quindi incrocia il nervo oculomotore e penetra nell'orbita attraverso la fessura orbitaria superiore, esternamente all'anello tendineo comune, rostralmente al muscolo elevatore della palpebra superiore, e medialmente ai nervi frontale e lacrimale (si veda Fig. 33.16). Percorre una breve distanza e penetra nella faccia superiore (orbitaria) del muscolo obliquo superiore.

Nervo abducente

L'abducente è il VI nervo cranico e innerva esclusivamente il muscolo retto laterale. Emerge dal tronco encefalico tra il ponte e il midollo allungato e in genere decorre attraverso il compartimento venoso inferiore della confluenza venosa petroclivale in un canale arciforme, il canale di Dorello. Quindi, piega ad angolo acuto lungo il margine superiore della porzione petrosa dell'osso temporale e penetra nel seno cavernoso, dove giace lateralmente all'arteria carotide interna (a differenza dei nervi oculomotore, trocleare, oftalmico e mascellare, che semplicemente penetrano nella parete durale laterale del seno). Il nervo abducente penetra nell'orbita attraverso la fessura orbitaria superiore all'interno dell'anello tendineo comune, dapprima inferiormente, quindi tra i due rami di divisione del nervo oculomotore e lateralmente al nervo nasociliare (si veda Fig. 33.15). Si dirige quindi in avanti per penetrare nella faccia mediale (oculare) del muscolo retto laterale.

Nervo ottico

Il nervo ottico è il II nervo cranico. Origina dal chiasma ottico sul pavimento del diencefalo e penetra nell'orbita attraverso il foro ottico, accompagnato dall'arteria oftalmica. Cambia la sua conformazione da piatto a livello del chiasma a rotondeggiante al passaggio attraverso il foro ottico. Nell'orbita il nervo ottico decorre in avanti, lateralmente e in basso, e penetra nella sclera a livello della lamina cribrosa, un po' medialmente rispetto al polo posteriore. All'interno dell'orbita presenta un decorso alquanto tortuoso per permettere i movimenti del bulbo oculare ed è circondato dai prolungamenti dei tre rivestimenti meningei.

Il nervo ottico presenta importanti rapporti con le altre strutture orbitarie (si veda Fig. 33.4). Quando lascia il foro ottico, giace superiormente all'arteria oftalmica ed è separato dal muscolo retto laterale dai nervi oculomotore, nasociliare e abducente, e talvolta dalle vene oftalmiche. È in stretto rapporto con le origini dei quattro muscoli retti mentre più anteriormente, dove i muscoli divergono, è separato da essi ad opera di una quota sostanziale di corpo adiposo dell'orbita. Poco oltre il foro ottico, l'arteria oftalmica e il nervo naso-

ciliare incrociano il nervo ottico, per raggiungere la parete mediale dell'orbita. L'arteria centrale della retina penetra all'interno del nervo ottico circa a metà della sua lunghezza. Vicino alla porzione posteriore del bulbo oculare, il nervo ottico viene circondato dai nervi e dai vasi ciliari lunghi e brevi.

Nervo oftalmico

Il ramo oftalmico del nervo trigemino origina dal ganglio di Gasser nella fossa cranica media. Decorre in avanti lungo la parete durale laterale del seno cavernoso emettendo tre rami principali, i nervi lacrimale, frontale e nasociliare, appena prima di raggiungere la fessura orbitaria superiore (si vedano Figg. 33.16 e 33.17). Successivamente questi rami decorrono attraverso l'orbita per innervare le strutture che si trovano principalmente nella porzione superiore del volto (si veda Fig. 22.22).

Nervo lacrimale

Il nervo lacrimale penetra nell'orbita attraverso la fessura orbitaria superiore, esternamente all'anello tendineo comune e lateralmente ai nervi frontale e trocleare. Decorre in avanti lungo la parete laterale dell'orbita, sul margine superiore del muscolo retto laterale, e viaggia attraverso la ghiandola lacrimale e il setto orbitario per innervare la congiuntiva e la cute che ricoprono la porzione laterale della palpebra superiore. Il nervo comunica anche con il ramo zigomatico del nervo mascellare, che trasporta fibre parasimpatiche postgangliari dal ganglio pterigopalatino alla ghiandola lacrimale (si veda oltre).

Nervo frontale

Il nervo frontale è il ramo più grande del nervo oftalmico. Penetra nell'orbita attraverso la fessura orbitaria superiore, esternamente all'anello tendineo comune, e giace tra il nervo lacrimale lateralmente e il nervo trocleare medialmente. Decorre in avanti sul muscolo elevatore della palpebra superiore verso il margine dell'orbita e circa a metà del suo decorso si divide nei nervi sopraorbitario e sopratrocleare.

Nervo sopraorbitario

Il nervo sopraorbitario, il più grosso dei due rami terminali del nervo frontale, continua in avanti lungo il muscolo elevatore della palpebra superiore finché abbandona l'orbita mediante l'incisura o il foro sopraorbitario. Emerge sulla fronte e va a innervare la mucosa che riveste il seno frontale, la congiuntiva e la cute che ricoprono la palpebra superiore, nonché la cute della fronte e del cuoio capelluto. Le fibre simpatiche postgangliari che innervano le ghiandole sudoripare dell'area sopraorbitaria viaggiano probabilmente nel nervo sopraorbitario, dopo essere penetrate nel nervo oftalmico attraverso un suo ramo comunicante con il nervo abducente, all'interno del seno cavernoso.

Nervo sopratrocleare

Il nervo sopratrocleare decorre medialmente al di sopra della troclea del tendine del muscolo obliquo superiore. Dà un ramo discendente

per il nervo infratrocleare e risale sulla fronte attraverso l'incisura frontale per innervare la congiuntiva e la cute che ricoprono la palpebra superiore e la fronte.

Nervo nasociliare

Il nervo nasociliare presenta dimensioni intermedie tra i nervi frontale e lacrimale ed è posizionato più profondamente nell'orbita, in cui penetra attraverso l'anello tendineo comune, trovandosi tra i due rami del nervo oculomotore. Incrocia il nervo ottico e l'arteria oftalmica e decorre obliquamente al di sotto dei muscoli retto e obliquo superiore, per raggiungere la parete mediale dell'orbita, dove emette i nervi etmoidali anteriore e posteriore. Il nervo nasociliare possiede anche rami infratrocleari e ciliari lunghi, nonché una connessione con il ganglio ciliare.

Nervo etmoidale anteriore

Il nervo etmoidale anteriore passa attraverso il foro e il canale etmoidale anteriore per giungere nella cavità cranica. Decorre in avanti in un solco sulla faccia superiore della lamina cribrosa, al di sotto della dura madre, e discende attraverso una fessura laterale alla *crista galli* nella cavità nasale, dove occupa un solco sulla faccia interna dell'osso nasale; qui emette i rami nasali interni mediale e laterale. Per la descrizione della successiva distribuzione del nervo etmoidale anteriore, si veda pagina 558.

Nervo etmoidale posteriore

Il nervo etmoidale posteriore abbandona l'orbita attraverso il foro etmoidale posteriore e si distribuisce ai seni etmoidali e sfenoidale.

Nervo infratrocleare

Il nervo infratrocleare lascia l'orbita inferiormente alla troclea e va a innervare la cute delle palpebre, la congiuntiva, il sacco lacrimale, la caruncola lacrimale e la porzione del naso al di sopra del canto mediale.

Nervi ciliari lunghi

Due o tre nervi ciliari lunghi si diramano dal nervo nasociliare al suo incrocio con il nervo ottico. Accompagnano i nervi ciliari brevi, perforano la sclera vicino all'inserzione del nervo ottico, quindi decorrono anteriormente, tra la sclera e la corioide. Innervano il corpo ciliare, l'iride e la cornea e presentano fibre simpatiche postgangliari per il muscolo dilatatore della pupilla provenienti da neuroni del ganglio cervicale superiore ganglio cervicale superiore. Una via alternativa per l'innervazione del muscolo dilatatore della pupilla è attraverso la radice simpatica associata al ganglio ciliare (Fig. 33.18).

Ramo comunicante per il ganglio ciliare

Il ramo comunicante per il ganglio ciliare in genere si dirama dal nervo nasociliare quando quest'ultimo penetra nell'orbita, lateralmente al nervo ottico. Talvolta è raggiunto da un filamento proveniente dal plesso simpatico carotideo interno o dal ramo superiore del nervo oculomotore quando entra nell'angolo posterosuperiore del ganglio.

Nervo mascellare

La maggior parte dei rami della branca mascellare del nervo trigemino origina nella fossa pterigopalatina. Essi comprendono i nervi zigomatico e infraorbitario che entrano nell'orbita attraverso la fessura orbitaria inferiore (si vedano Figg. 24.30 e 33.17).

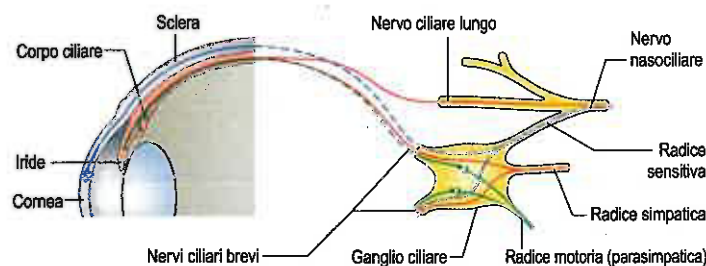


Fig. 33.18 Ganglio ciliare, con le sue radici e i suoi rami di distribuzione. Legenda: rosso, fibre simpatiche; verde, fibre parasimpatiche; blu, fibre sensitive. Per le fibre simpatiche sono schematizzate anche vie alternative.

Nervo zigomatico

Il nervo zigomatico si trova accanto alla base della parete laterale dell'orbita. Subito dopo essere entrato nell'orbita, si divide in due rami, i nervi zigomaticotemporale e zigomaticofaciale, che decorrono all'interno dell'orbita solo per un breve tratto prima di giungere sul volto attraverso la parete laterale dell'orbita. Possono penetrare all'interno dell'osso zigomatico in canali separati, oppure lo stesso nervo zigomatico può penetrare nell'osso prima di dividersi. Per la descrizione della distribuzione sul volto dei nervi zigomaticotemporale e zigomaticofaciale, si vedano le pagine 488 e 489.

Nervo infraorbitario

Il nervo infraorbitario è inizialmente localizzato nel solco infraorbitario, sul pavimento dell'orbita (si veda Fig. 24.30B). A mano a mano che si avvicina al margine dell'orbita, decorre nel canale infraorbitario, che percorre per emergere sul volto a livello del foro infraorbitario. Innerva la cute della palpebra inferiore e probabilmente la congiuntiva. Per la descrizione della successiva distribuzione sul volto del nervo infraorbitario, si veda pagina 489.

Ganglio ciliare

Il ganglio ciliare è un ganglio parasimpatico coinvolto nell'innervazione di alcuni muscoli intrinseci. È un piccolo rigonfiamento grigirossastro appiattito, di 1-2 mm di diametro, connesso con il nervo nasociliare e localizzato vicino all'apice dell'orbita nel tessuto adiposo lasso, circa 1 cm di fronte all'estremità mediale della fessura orbitaria superiore. Giace tra il nervo ottico e il muscolo retto laterale, in genere lateralmente all'arteria oftalmica. I suoi neuroni, che sono multipolari, sono più grandi di quelli riscontrati nei tipici gangli autonomi; è anche presente un piccolissimo gruppo di neuroni di aspetto più tipico.

Le sue connessioni o radici (motorie, sensitive e simpatiche) penetrano o lasciano il ganglio posteriormente (si veda Fig. 33.18). Da otto a dieci fragili filamenti, definiti nervi ciliari brevi, emergono anteriormente dal ganglio, disposti in due o tre fasci, di cui l'inferiore è il più grande. Decorrono tortuosamente in avanti con le arterie ciliari, superiormente e inferiormente al nervo ottico, e si dividono in 15-20 rami che perforano la sclera intorno al nervo ottico e decorrono in minuscoli solchi sulla faccia interna della sclera stessa. Trasportano fibre sensitive, simpatiche e parasimpatiche tra il bulbo oculare e il ganglio ciliare; solamente le fibre parasimpatiche prendono sinapsi nel ganglio.

La radice parasimpatica, derivata dal ramo del nervo oculomotore diretto al muscolo obliquo inferiore, consta di fibre pregangliari provenienti dal nucleo di Edinger-Westphal, che prendono sinapsi nel ganglio. Le fibre postgangliari viaggiano nei nervi ciliari brevi fino ai muscoli sfintere della pupilla e ciliare. Più del 95% di queste fibre innerva il muscolo ciliare, che è il muscolo più voluminoso.

La radice simpatica presenta fibre provenienti dal plesso circostante l'arteria carotide interna, all'interno del seno cavernoso. Queste fibre postgangliari, derivate dal ganglio cervicale superiore, costituiscono un ramo sottile che penetra nell'orbita attraverso la fessura orbitaria superiore, dentro l'anello tendineo comune.

Le fibre possono giungere direttamente al ganglio oppure possono unirsi al nervo nasociliare e dirigersi verso il ganglio nella sua radice sensitiva; in un modo o nell'altro, tali fibre attraversano il ganglio senza prendere rapporto sinaptico per emergere nei nervi ciliari brevi; quindi si distribuiscono ai vasi sanguigni del bulbo oculare. Talvolta le fibre simpatiche che innervano il muscolo dilatatore della pupilla possono viaggiare attraverso i nervi ciliari brevi (invece che tramite il percorso più abituale con i nervi oftalmico, nasociliare e ciliare lungo).

Le fibre sensitive che passano attraverso il ganglio ciliare derivano dal nervo nasociliare, penetrano nei nervi ciliari brevi e trasportano impulsi sensitivi dalla cornea, dal corpo ciliare e dall'iride.

Rami orbitali del ganglio pterigopalatino

Numerosi rami orbitali originano dorsalmente dal ganglio pterigopalatino e penetrano nell'orbita attraverso la fessura orbitaria inferiore. I rami abbandonano l'orbita attraverso il seno aereo etmoidale posteriore. È stato ampiamente dimostrato a livello sperimentale da studi com-

più su animali, tra cui le scimmie, che i rami parasimpatici postgangliari giungono direttamente alla ghiandola lacrimale, all'arteria oftalmica e alla corioide.

PALPEBRE, CONGIUNTIVA E APPARATO LACRIMALE

La superficie oculare esposta è protetta da palpebre retrattili e da un film lacrimale prodotto principalmente dalla ghiandola lacrimale, con contributi dalle ghiandole all'interno della palpebra e della congiuntiva (una mucosa trasparente che ricopre la superficie interna della palpebra e la superficie esposta della sclera) (si veda Fig. 34.1).

PALPEBRE

Le palpebre sono due pieghe di cute modificata che ricoprono la superficie anteriore dell'occhio (Fig. 33.19). Grazie alla loro chiusura riflessa, ottenuta con la contrazione del muscolo orbicolare dell'occhio, esse proteggono gli occhi dagli infortuni e li riparano dalla luce eccessiva. L'ammiccamento periodico mantiene sulla cornea un sottile film lacrimale che impedisce la disidratazione; il movimento delle palpebre durante l'ammiccamento assicura la distribuzione uniforme del film lacrimale e facilita l'efflusso delle lacrime attraverso il sistema di drenaggio nasolacrimale.

La palpebra superiore è più grande e più mobile della palpebra inferiore e riceve un muscolo sollevatore, l'elevatore della palpebra superiore (si veda oltre). Un'apertura trasversale, la fessura palpebrale, si trova tra i margini liberi delle palpebre, i quali si uniscono a livello delle loro estremità (denominate canto mediale e laterale). Il canto laterale è relativamente indistinto. Il canto mediale è circa 2 mm più basso del canto laterale; tale distanza è maggiore in alcuni gruppi asiatici. È separato dal bulbo oculare da un piccolo spazio triangolare, il lago lacrimale, nel quale è situato un piccolo corpo rossastro, la caruncola lacrimale. La caruncola rappresenta un'area di cute modificata contenente alcuni peli sottili ed è incastonata nella piega semilunare, una piega della congiuntiva che è ritenuta, da alcuni autori, un residuo vestigiale della membrana nittitante di altri animali.

Un piccolo rilievo, la papilla lacrimale, è localizzato su ciascun margine palpebrale a circa un sesto dal canto mediale dell'occhio. Nel centro della papilla vi è un piccolo foro, il punto lacrimale, che costituisce l'orifizio del sistema di drenaggio lacrimale. Il margine della palpebra situato lateralmente rispetto alla papilla lacrimale accoglie le ciglia ed è definito porzione ciliare della palpebra. Il margine mediale alla papilla è privo di ciglia e costituisce la porzione lacrimale della palpebra.

Quando lo sguardo è rivolto dritto in avanti, la palpebra superiore si sovrappone di 2-3 mm alla porzione superiore della cornea, mentre la palpebra inferiore si viene a trovare appena al di sotto della giunzione



Fig. 33.19 Palpebre e faccia anteriore del bulbo oculare. Legenda: 1, pupilla; 2, piega semilunare; 3, caruncola lacrimale; 4, canto mediale; 5, congiuntiva; 6, palpebra superiore; 7, ciglia; 8, canto laterale; 9, margine palpebrale; 10, iride; 11, palpebra inferiore. (Da Berkovitz BKB, Moxham BJ 2002 Head and Neck Anatomy. London: Martin Dunitz, con autorizzazione.)

sclerocorneale (limbo). Quando le palpebre sono chiuse, la palpebra superiore si sposta verso il basso per coprire l'intera cornea. La malposizione della palpebra inferiore è frequente, in particolare nell'anziano. Per "ectropion" si intende la rotazione verso l'esterno della palpebra inferiore, in modo tale che essa non è più in contatto con la cornea, determinando epifora (lacrimazione). Per "entropion" si intende invece la rotazione all'interno della palpebra con una corrispondente rotazione interna delle ciglia (trichiasi), che prendono contatto con la cornea provocando irritazione.

Ogni margine palpebrale è spesso 2-3 mm dal davanti all'indietro. I due terzi anteriori sono cutanei mentre il terzo posteriore è rivestito da mucosa congiuntivale. Una stretta "linea grigia" giace anteriormente alla giunzione mucocutanea. Questa corrisponde alla posizione della porzione ciliare (marginale) del muscolo orbicolare dell'occhio ed è un importante punto di repere chirurgico, dato che un'incisione a tale livello permette la separazione della palpebra nelle lamelle anteriore e posteriore lungo un piano relativamente non vascolarizzato. Le ciglia si trovano davanti alla linea grigia e gli orifizi circolari delle ghiandole tarsali (ghiandole di Meibomio) si trovano posteriormente a essa. Le ghiandole tarsali si rendono visibili attraverso la congiuntiva palpebrale, a palpebre estroflesse, come una serie di linee gialle parallele e indistinte disposte perpendicolarmente ai margini palpebrali.

Le ciglia sono dei peli corti, folti e ricurvi, disposti in file doppie o triple. Quelli superiori, che sono più lunghi e più numerosi, piegano verso l'alto, mentre quelli della palpebra inferiore curvano verso il basso, in modo che quando le palpebre si chiudono, le ciglia superiori non si intrecciano con quelle inferiori.

La cute che riveste le palpebre si continua nella cute faciale contigua senza una netta delimitazione, anche se in condizioni patologiche come l'edema i loro limiti vengono definiti più nettamente. Vi sono varie pieghe o solchi cutanei di interesse topografico. Un importante solco o piega palpebrale superiore si trova approssimativamente di fronte al margine superiore del tarso ed è profondamente retratto quando le palpebre sono aperte. Gli asiatici possiedono un risvolto cutaneo, l'epicanto, che comincia lateralmente nella piega palpebrale superiore e progredisce medialmente per andare a ricoprire il canto mediale. I bambini caucasici presentano frequentemente un epicanto temporaneo, che talvolta persiste nell'adulto. Un solco palpebrale inferiore meno rilevante occupa una posizione simile nella cute della palpebra inferiore, retraendosi nello sguardo verso il basso. Un solco nasogiugale si estende obliquamente dal margine inferiore mediale dell'orbita ossea fino alla guancia e, in età media, è possibile osservare un solco malare lateralmente, lungo il margine orbitario inferiore, riscontrabile nei giovani solo raramente e in maniera appena accennata.

Struttura

Procedendo dalla sua faccia anteriore verso l'interno, ogni palpebra risulta composta da cute, tessuto connettivo sottocutaneo, fibre della porzione palpebrale del muscolo orbicolare dell'occhio (si veda Fig. 22.18A), tessuto connettivo sottomuscolare, tarso con le relative ghiandole tarsali e il setto orbitario, e infine congiuntiva palpebrale (Fig. 33.20). La palpebra superiore presenta anche l'aponeurosi del muscolo elevatore della palpebra superiore.

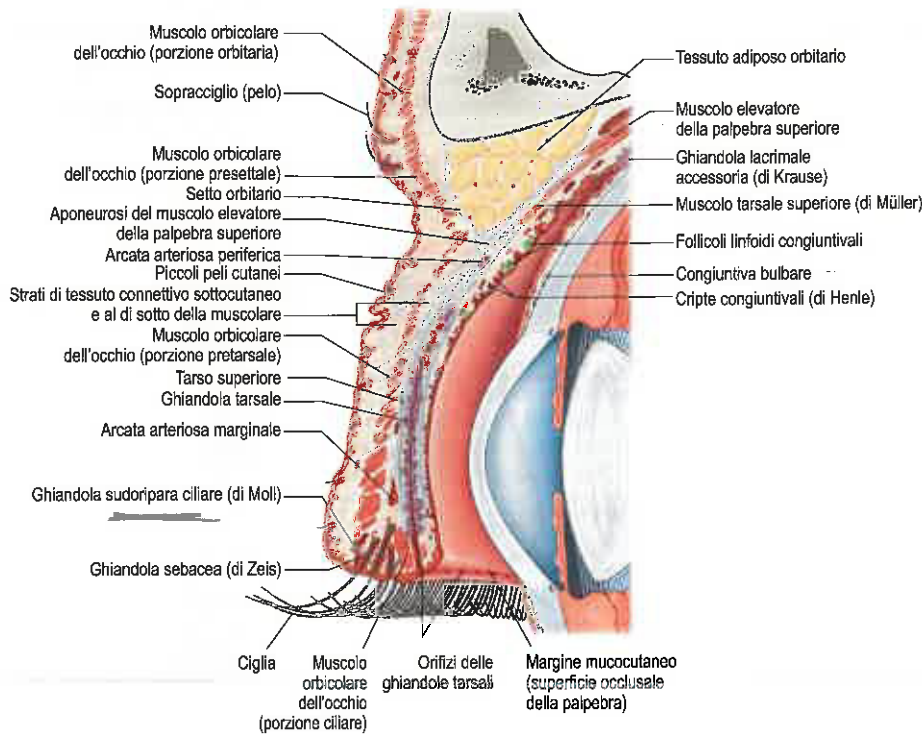
La cute è estremamente sottile e si continua con la congiuntiva a livello dei margini palpebrali. Il tessuto connettivo sottocutaneo è molto lasso, di rado accoglie tessuto adiposo ed è privo di fibre elastiche.

La porzione palpebrale del muscolo orbicolare dell'occhio è anatomicamente suddivisa nelle porzioni ciliare, pretarsale e presettale. I fasci di fibre palpebrali sono esili e pallidi e sono paralleli ai margini palpebrali. Profondamente a essi vi è il tessuto connettivo sottomuscolare, uno strato fibroso lasso che al di sopra della palpebra superiore si continua con lo strato sottoaponeurotico del cuoio capelluto; a tale livello, pertanto, le effusioni emorragiche o il pus possono diffondersi dal cuoio capelluto alla palpebra superiore. I nervi più importanti giacciono nello strato sottomuscolare, implicando che gli anestetici locali dovrebbero essere iniettati profondamente al muscolo orbicolare dell'occhio.

Tarsi

I due tarsi (Fig. 33.21A) sono delle sottili e allungate lamine di tessuto fibroso denso e compatto a forma di mezzaluna della lunghezza di circa 2,5 cm. Uno per ogni palpebra, i tarsi sono in grado di fornire soste-

Fig. 33.20 Palpebra superiore e segmento anteriore dell'occhio, sezione sagittale.



gno e determinare la forma palpebrale. Ognuno di essi è convesso e si adegua alla conformazione della superficie anteriore dell'occhio. Il margine ciliare libero è rettilineo e adiacente ai follicoli delle ciglia. Il margine orbitario è convesso e si inserisce sul setto orbitario. Il tarso superiore, il più grande dei due, è semiovale e al suo centro ha un'altezza di circa 10 mm. Il suo margine inferiore corre parallelo e a circa 2 mm dal margine palpebrale. Il tarso inferiore, più piccolo, è più stretto e ha un'altezza di circa 4 mm verticalmente.

I tarsi sono connessi ai margini dell'orbita tramite il setto orbitario e i legamenti palpebrali (cantali) mediale e laterale (si veda Fig. 33.21A). Il legamento palpebrale mediale decorre dalle estremità mediali dei due tarsi alla cresta lacrimale anteriore e al processo frontale della mascella. A livello della sua inserzione nei tarsi, si divide per circondare i canalicoli lacrimali e giace davanti al sacco nasolacrimale e al setto orbitario. Il legamento palpebrale laterale è relativamente poco sviluppato. Decorre dalle estremità laterali dei tarsi fino a un piccolo tubercolo sull'osso zigomatico all'interno del margine orbitario ed è situato più in profondità rispetto al legamento palpebrale mediale. Giace inferiormente al setto orbitario e al rafe palpebrale laterale del muscolo orbicolare dell'occhio.

Le fibre più profonde dell'aponeurosi del muscolo elevatore della palpebra superiore si inseriscono sulla superficie anteriore del tarso superiore. Ai tarsi superiore e inferiore si inseriscono anche due sottili lamine di muscolatura liscia, che costituiscono, rispettivamente, i muscoli tarsali superiore e inferiore. Di fronte all'equatore dell'occhio, il muscolo tarsale superiore decorre dalla faccia inferiore del muscolo elevatore della palpebra superiore a un prolungamento fibroso che sporge nel margine superiore del tarso superiore (si veda Fig. 33.20). Tale muscolo è innervato dal sistema nervoso simpatico e, contraendosi, solleva la palpebra. Benché possa essere considerato come un'integrazione all'azione del muscolo elevatore, il suo ruolo esatto non è ben definito. La ptosi moderata, che è un segno caratteristico della sindrome di Horner, è il risultato di un'interruzione dell'innervazione simpatica del muscolo tarsale superiore. Un corrispondente, ma meno rilevante, muscolo tarsale inferiore presente nella palpebra inferiore unisce il margine inferiore e probabilmente anche la superficie anteriore del tarso inferiore alla fascia capsulopalpebrale, che rappresenta l'espansione anteriore della fascia unita dei muscoli retto inferiore e obliquo inferiore. Pertanto, la contrazione del muscolo retto inferiore durante lo sguardo verso il basso tira verso il basso anche la palpebra

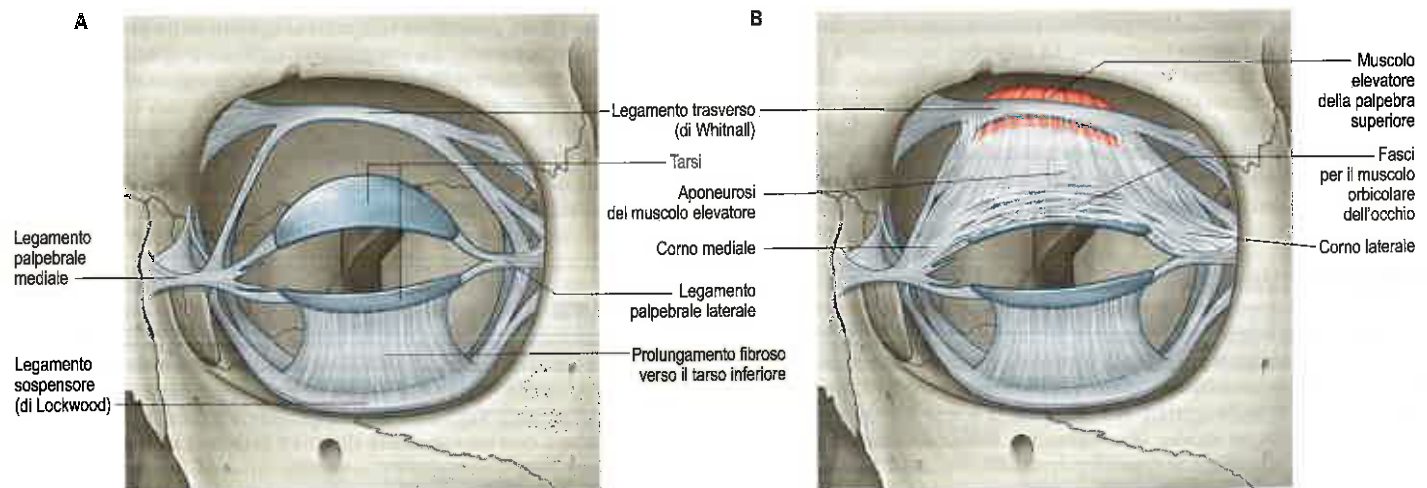


Fig. 33.21 A. Tarsi e relative inserzioni. B. Inserzione anteriore del muscolo elevatore della palpebra superiore.

inferiore. La palpebra inferiore è in grado di abbassarsi 4-5 mm, nonostante non sia dotata di un muscolo striato equivalente al muscolo elevatore della palpebra superiore.

Ghiandole palpebrali

Le ghiandole tarsali (di Meibomio) sono ghiandole sebacee modificate contenute nei tarsi. Sono gialle e disposte in circa 25 file parallele, perpendicolari al margine palpebrale nella palpebra superiore e in numero leggermente minore nella palpebra inferiore. Occupano il tarso nella sua interezza, per cui sono più lunghe al centro del tarso, dove quest'ultimo presenta l'altezza maggiore. Ogni ghiandola consiste di un condotto rettilineo con numerosi diverticoli laterali, che si apre sul margine palpebrale libero mediante un minuscolo orifizio. È circondata da una membrana basale e, a livello del suo orifizio, è delimitata da un epitelio stratificato, mentre altrove da un singolo strato di cellule poliedriche. La secrezione sebacea delle ghiandole tarsali si distribuisce sui margini palpebrali; in questo modo si crea uno strato lipidico sul film lacrimale nel momento in cui la fessura palpebrale si apre in seguito all'ammiccamento, che riduce l'evaporazione e contribuisce alla stabilità del film lacrimale stesso. La presenza delle secrezioni oleose e idrofobiche delle ghiandole tarsali lungo i margini palpebrali impedisce anche la fuoriuscita di lacrime sul volto. L'occlusione dei condotti delle ghiandole tarsali da parte di lipidi e detriti cellulari può portare a infiammazione lipogranulomatosa e alle manifestazioni cliniche dell'orzaiolo interno o calazio.

Piccole ghiandole sebacee (di Zeis) e sudoripare (di Moll) sono associate alle ciglia (si veda Fig. 33.20) e sono predisposte alle infezioni, che possono provocare un orzaiolo esterno.

Vascolarizzazione e drenaggio linfatico

La vascolarizzazione arteriosa delle palpebre deriva principalmente dai rami palpebrali mediale e laterale dell'arteria oftalmica. I loro rami decorrono lateralmente lungo i margini tarsali per costituire le arcate superiori e inferiori (due nella palpebra superiore e una in quella inferiore). Le palpebre sono anche vascolarizzate da rami delle arterie infraorbitaria, faciale, faciale trasversa e temporale superficiale.

Le vene che drenano le palpebre sono più grandi e più numerose delle arterie e decorrono o superficialmente verso le vene del volto e della fronte, oppure in profondità verso le vene oftalmiche all'interno dell'orbita.

I vasi linfatici che drenano le palpebre e la congiuntiva iniziano in un plesso superficiale sottocutaneo e in un plesso profondo davanti e dietro ai tarsi. Questi plessi comunicano tra loro e da essi originano gruppi di vasi mediali e laterali. I vasi linfatici laterali drenano l'intero spessore della porzione laterale delle palpebre superiore e inferiore, decorrendo lateralmente dal canto laterale per terminare nei linfonodi parotidei superficiali e profondi. I vasi linfatici del gruppo mediale drenano la cute al di sopra della porzione mediale della palpebra superiore, l'intero spessore della metà mediale della palpebra inferiore, nonché la caruncola; inoltre, seguono il decorso della vena faciale per terminare nel gruppo dei linfonodi sottomandibolari.

Innervazione

L'innervazione sensitiva delle palpebre proviene dalle branche oftalmica e masseterica del nervo trigemino. La palpebra superiore è innervata principalmente dal ramo sopraorbitario del nervo frontale. Contributi aggiuntivi provengono dal nervo lacrimale, dal ramo sopratrocleare del nervo frontale e dal ramo infratrocleare del nervo nasociliare. L'innervazione della palpebra inferiore deriva principalmente dal ramo infraorbitario del nervo masseterico, con piccoli contributi dai nervi lacrimale e infratrocleare.

CONGIUNTIVA

La congiuntiva è una mucosa sottile e trasparente che si estende anteriormente dai margini palpebrali, fornendo un rivestimento alle palpebre, prima di piegarsi bruscamente su se stessa a formare i fornici; si riflette quindi sui globi oculari, per ricoprire la sclera fino alla giunzione con la cornea. In tal modo, la congiuntiva forma un sacco che si apre anteriormente attraverso la fessura palpebrale (Fig. 33.22). A livello dei margini palpebrali liberi, la congiuntiva continua con la cute delle palpebre, con l'epitelio di rivestimento dei condotti delle ghiandole tarsali

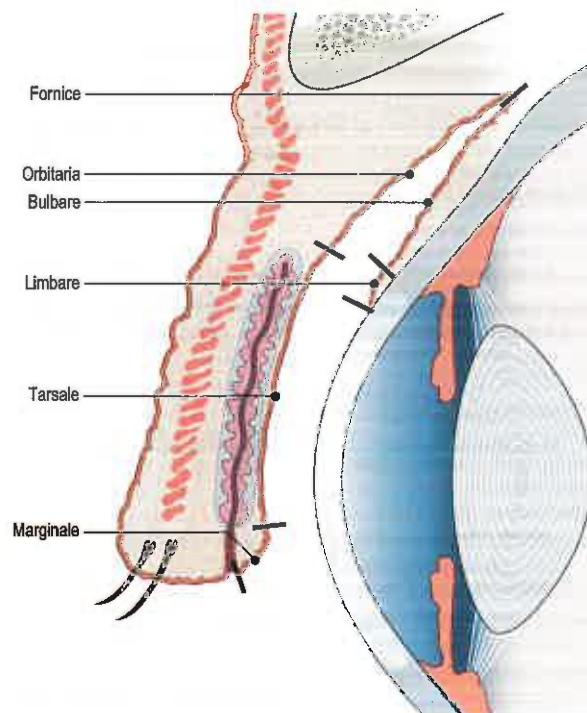


Fig. 33.22 Regioni della congiuntiva, sezione sagittale.

e con i canalicoli e il sacco lacrimale (si veda oltre). La continuità tra la congiuntiva e il condotto nasolacrimale e la mucosa nasale svolge un ruolo importante nella diffusione delle infezioni.

La congiuntiva fornisce la componente mucosa del film lacrimale precorneale e assume un ruolo centrale nella difesa della superficie oculare dall'infezione microbica. È convenzionalmente suddivisa in cinque regioni: marginale, tarsale, orbitaria, bulbare e limbare (si veda Fig. 33.22). Le regioni marginale, tarsale e orbitaria vengono definite, nei loro insieme, congiuntiva palpebrale.

La zona marginale si estende da una linea immediatamente posteriore agli orifizi delle ghiandole tarsali e passa intorno al margine palpebrale, per continuare sulla superficie interna della palpebra fino al solco sottotarsale (un solco poco profondo che segna il confine marginale del tarso). La congiuntiva tarsale è altamente vascolarizzata ed è adesa tenacemente al tarso sottostante. La zona orbitaria si estende fino ai fornici, che segnano la linea di riflessione della congiuntiva dalla palpebra al bulbo oculare. Al di sopra della zona orbitaria, la congiuntiva è adesa in maniera più lassa ai tessuti sottostanti, pertanto si ripiega prontamente. In questa regione si osserva frequentemente il sollevamento della superficie congiuntivale sotto forma di papille e di follicoli linfoidi (parte del tessuto linfoide associato alla mucosa, detto MALT) (Knop e Knop 2002).

I condotti della ghiandola lacrimale si aprono nella porzione laterale del fornice superiore. La congiuntiva bulbare è connessa in modo lasso al bulbo oculare sulla superficie della sclera esposta; è sottile e trasparente e consente una facile visualizzazione dei vasi sanguigni congiuntivali ed episclerali. L'adesione lassa della congiuntiva alla fascia del bulbo oculare (capsula di Tenone) fa sì che essa sia liberamente mobile. Ma nel punto in cui la congiuntiva bulbare si avvicina alla cornea, la sua superficie diventa più liscia e la sua adesione alla sclera aumenta. La congiuntiva limbare si estende per circa 1-1,5 mm intorno alla cornea e accoglie una densa rete di capillari.

Struttura

La congiuntiva è composta di uno strato epiteliale e di un sottostante strato fibroso, o stroma. La costituzione dell'epitelio e lo spessore dello strato stromale variano a seconda della posizione. A livello dei margini palpebrali, l'epitelio è del tipo pavimentoso composto non cheratinizzato, con uno spessore di 10-12 cellule. L'epitelio della congiuntiva tarsale si assottiglia a due o tre strati e consta di cellule di superficie sia cilindriche che piatte. Vicino ai fornici le cellule sono più allungate e un epitelio congiuntivale tristratificato ricopre gran parte

della congiuntiva bulbare. Si ispessisce accanto alla giunzione sclero-corneale, quindi si modifica in epitelio pavimentoso composto tipico della cornea. Una quota di cellule epiteliali della congiuntiva limbare funge da cellule staminali per l'epitelio corneale; pertanto, tale regione della congiuntiva è fondamentale per il mantenimento dell'integrità corneale.

Cellule caliciformi mucipare sono disseminate all'interno dell'epitelio congiuntivale e mostrano una notevole variazione regionale in densità, essendo più frequenti nelle regioni congiuntivali normalmente ricoperte dalle palpebre ma in numero ridotto all'interno delle aree interpalpebrali esposte (Doughty 2012).

Lo strato fibroso, o stroma, è più spesso a livello del fornice e più sottile sui tarsi, dove l'adesione della congiuntiva è più stabile. Con l'eccezione della congiuntiva tarsale, il connettivo stromale adiacente all'epitelio è principalmente di tipo lasso. Esso si fonde con la fascia fibrosa del bulbo e con l'episclera nelle regioni limbare e bulbare, e aderisce in maniera lassa alle guaine dei muscoli retti. Al livello del fornice, si continua con i tessuti fasciali orbitari e presenta superiormente delle inserzioni lasse per il tendine soprastante del muscolo elevatore della palpebra superiore e per la fascia del muscolo tarsale superiore, un'organizzazione che fornisce sostegno per il fornice durante la rotazione del bulbo oculare.

Vascolarizzazione e drenaggio linfatico

Le arterie della congiuntiva palpebrale derivano dalle arcate vascolari delle palpebre. Molti dei piccoli vasi della palpebra confluiscono nelle vene congiuntivali che, a loro volta, confluiscono posteriormente verso le vene orbitarie e faciali. Lo stroma della congiuntiva tarsale e orbitaria è riccamente vascolarizzato. Una fitta rete capillare è disposta in un singolo strato sottoepiteliale, una distribuzione che si adatta alle necessità della cornea durante il sonno, quando l'ossigeno è disponibile per la cornea stessa soltanto attraverso tale sistema vascolare. La congiuntiva bulbare riceve sangue dalle arcate palpebrali e dalle arterie ciliari anteriori, che raggiungono la congiuntiva sulla faccia orbitaria dei muscoli retti. Le vene sono drenate seguendo lo stesso itinerario e si uniscono alle vene oftalmiche.

I vasi linfatici sono drenati nei linfonodi preauricolari e sottomandibolari.

Innervazione

La congiuntiva è innervata da nervi sensitivi provenienti dagli stessi rami oftalmici e mascellari del nervo trigemino che si distribuiscono alla palpebra. Le fibre nervose autonome sono abbondanti nella congiuntiva, particolarmente nelle regioni bulbare e limbare, con funzione probabilmente vasomotoria.

APPARATO LACRIMALE

L'apparato lacrimale è costituito dalle strutture responsabili della produzione delle lacrime (principalmente la ghiandola lacrimale principale, con il contributo delle ghiandole lacrimali accessorie) e dalla via di drenaggio lacrimale, che raccoglie il liquido lacrimale e lo convoglia nella cavità nasale (canalicoli lacrimali accoppiati, sacco lacrimale e condotto nasolacrimale) (Fig. 33.23).

Il volume lacrimale totale è di circa 7 μ L ed è distribuito all'interno del film lacrimale precorneale (1-2 μ L) e lungo le strisce lacrimali marginali superiori e inferiori (5-6 μ L), le quali sono dei menischi cuneiformi che decorrono lungo il bordo posteriore dei margini palpebrali, per unirsi a livello dei canti.

Ghiandola lacrimale

La ghiandola lacrimale è il produttore principale della componente acquosa del film lacrimale. La sua secrezione è una soluzione acquosa con un contenuto elettrolitico simile a quello del plasma e contenente numerose proteine che giocano ruoli chiave nella protezione della superficie oculare dall'infezione microbica (ad es. lisozima, lattoferrina, immunoglobulina A [IgA]) così come nel mantenimento della sua integrità epiteliale.

La ghiandola lacrimale è composta dalle parti orbitaria e palpebrale che si continuano posterolateralmente intorno al margine laterale concavo dell'aponeurosi del muscolo elevatore della palpebra superio-

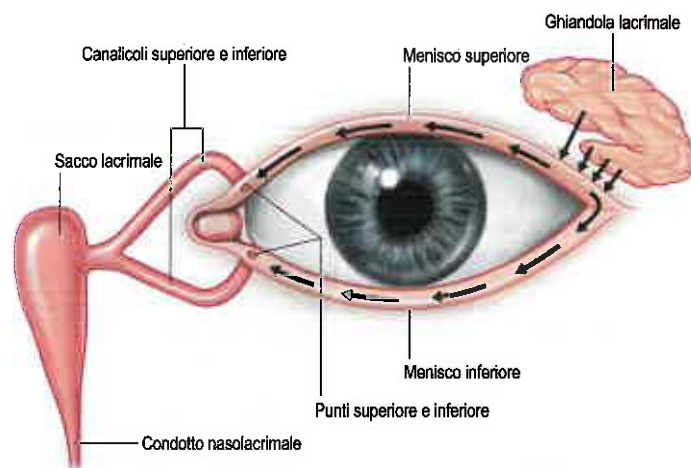


Fig. 33.23 Rappresentazione del flusso lacrimale sulla superficie oculare. Le lacrime vengono prodotte dalla ghiandola lacrimale e defluiscono all'interno dei menischi superiore e inferiore. Le lacrime sono drenate, in sequenza, attraverso i punti, i canalicoli, il sacco lacrimale e il condotto nasolacrimale.

re. La porzione orbitaria, di dimensioni e forma simili a quelle di una mandorla, alloggia in una fossa poco profonda sulla faccia mediale del processo zigomatico dell'osso frontale, appena all'interno del margine orbitario. Giace superiormente al muscolo elevatore della palpebra superiore e, lateralmente, al di sopra del muscolo retto laterale. La sua faccia inferiore è collegata alla guaina del muscolo elevatore della palpebra superiore, mentre la sua faccia superiore è connessa al peristio orbitario. Il suo margine anteriore prende contatto con il setto orbitario, mentre il suo margine posteriore aderisce al corpo adiposo dell'orbita. La porzione palpebrale, circa un terzo rispetto alle dimensioni della porzione orbitaria, è suddivisa in due o tre lobuli e si estende inferiormente all'aponeurosi del muscolo elevatore della palpebra superiore, all'interno della porzione laterale della palpebra superiore, a livello della quale si inserisce al fornice congiuntivale superiore. È visibile attraverso la congiuntiva quando la palpebra viene estroflessa. La ghiandola lacrimale può essere congenitamente assente (Keith e Boldt 1986).

I condotti più importanti della ghiandola lacrimale, fino a 12, si riversano nel sacco congiuntivale a livello della porzione laterale del fornice superiore. Quelli dalla porzione orbitaria penetrano nell'aponeurosi del muscolo elevatore della palpebra superiore per unirsi a quelli provenienti dalla porzione palpebrale. Pertanto, l'escissione della porzione palpebrale è funzionalmente equivalente alla rimozione totale della ghiandola (Maichouk et al. 2000).

Molte piccole ghiandole lacrimali accessorie (ghiandole di Krause e Wolfring) sono presenti all'interno o in prossimità del fornice. Sono più numerose nella palpebra superiore e la loro presenza può spiegare il motivo per cui la superficie oculare non si inaridisce in seguito all'escissione della ghiandola lacrimale principale.

Struttura microscopica

La ghiandola lacrimale è lobulata e possiede una struttura tubuloacinoso. Le sue unità secretorie sono degli acini simili a quelli che si rilevano nelle ghiandole salivari (Fig. 33.24) (Ruskell 1975). Gli acini sono costituiti da cellule secretorie che rilasciano il loro prodotto in un lume centrale, in continuità con un condotto intercalare formato da un singolo strato di cellule epiteliali prive dei granuli di secrezione. Cellule mioepiteliali inviano dei processi intorno al perimetro degli acini e dei condotti; la loro contrazione impartisce agli acini e ai condotti una forza meccanica tale da favorire la fuoriuscita di lacrime dalla ghiandola. Gli interstizi della ghiandola sono composti di tessuto connettivo lasso, che accoglie numerose cellule immunitarie, principalmente linfociti B e plasmacellule (in particolare le cellule IgA-secretorie).

Vascolarizzazione

La ghiandola lacrimale riceve il proprio apporto vascolare dal ramo lacrimale dell'arteria oftalmica. Può anche ricevere sangue dall'arteria infraorbitaria. Il deflusso venoso si dirige nella vena oftalmica superiore.

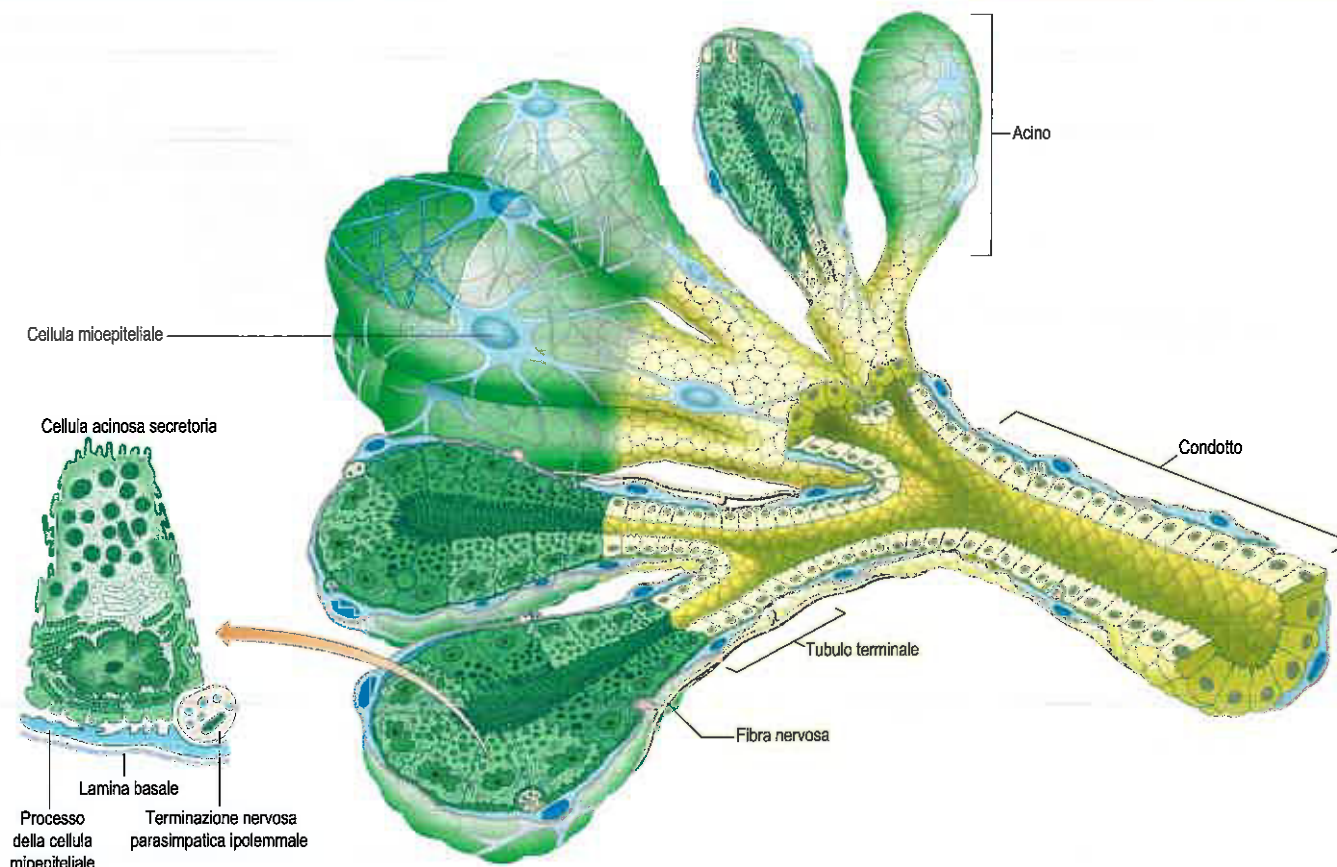


Fig. 33.24 Organizzazione delle unità secretorie della ghiandola lacrimale.

Innervazione

La ghiandola lacrimale è innervata dalle fibre parasimpatiche postgangliari visceroeffettrici provenienti dal ganglio pterigopalatino (Cap. 24). Esse raggiungono la ghiandola attraverso il ramo zigomatico del nervo mascellare e quindi il nervo lacrimale (ramo dell'oftalmico), oppure direttamente dal ganglio (Ruskell 2004). Anche le fibre simpatiche che si diramano dal ganglio cervicale superiore innervano la ghiandola lacrimale. Tali fibre sono probabilmente coinvolte nella regolazione del flusso sanguigno e nella modulazione della secrezione ghiandolare (2009).

Riflesso lacrimale

Il riflesso lacrimale è stimolato dall'irritazione della congiuntiva e della cornea, che suscita un forte aumento della secrezione lacrimale (Situ e Simpson 2010). Il braccio afferente del riflesso riguarda i rami del nervo oftalmico, con un contributo supplementare fornito dal nervo infraorbitario se è coinvolta la congiuntiva della palpebra inferiore. Gli impulsi penetrano nel cervello e si propagano tramite gli interneuroni per attivare i neuroni parasimpatici nel nucleo salivatorio superiore e i neuroni simpatici nel midollo spinale toracico superiore. La via efferente per la ghiandola lacrimale coinvolge il nervo grande petroso superficiale, che trasporta fibre visceroeffettrici parasimpatiche pregangliari, e il nervo petroso profondo, che trasporta fibre simpatiche postgangliari provenienti dal ganglio cervicale superiore; le fibre parasimpatiche prendono sinapsi nel ganglio pterigopalatino, mentre le fibre simpatiche decorrono attraverso il ganglio senza contrarre rapporto sinaptico.

La lacrimazione si può anche verificare in risposta a stimoli emozionali senza alcuna irritazione delle strutture oculari, quando può essere accompagnata da alterazioni dei muscoli mimici faciali, vocalizzazioni e singhiozzi (Gra?anin et al. 2014).

Film lacrimale preoculare

Il film lacrimale è un liquido complesso che ricopre le parti esposte della superficie oculare delimitate dai margini palpebrali. Classicamente, il film oculare è stato considerato una struttura tristratificata,

con uno strato lipidico superficiale (secreto dalle ghiandole di Meibomio), che poggia su una fase acquosa (che deriva dalle ghiandole lacrimali principale e accessorie) e su uno strato mucinoso interno (prodotto principalmente dalle cellule caliciformi congiuntivali) (Fig. 33.25). Il film lacrimale compie una serie di importanti funzioni. Appianando le irregolarità dell'epitelio corneale, crea una superficie uniforme e di buona qualità ottica che si rinnova a ogni ammiccamento. L'interfaccia aria-lacrima costituisce la principale superficie refrattiva del sistema ottico dell'occhio. Dato che la cornea non è vascolarizzata, la sua riserva di ossigeno dipende dal film lacrimale. Quando l'occhio è aperto, il film lacrimale è in uno stato di equilibrio con l'ossigeno atmosferico e gli scambi gassosi si attuano lungo l'interfaccia lacrima-epitelio. Il ricambio costante del film lacrimale costituisce anche un meccanismo di rimozione dei prodotti di scarto del metabolismo. Le lacrime svolgono un ruolo importante nella difesa dell'occhio dalla colonizzazione microbica; l'azione di lavaggio del liquido lacrimale riduce la probabilità dell'adesione microbica alla superficie oculare; inoltre, le lacrime possiedono innumerevoli proteine antimicrobiche protettive.

Via di drenaggio lacrimale

Le lacrime vengono ricambiate continuamente; la produzione è compensata dall'eliminazione. Alcune lacrime vengono perse a causa dell'evaporazione o dell'assorbimento lungo la congiuntiva, ma la maggior parte viene eliminata tramite il sistema di drenaggio nasolacrimale (si veda Fig. 33.23). Le lacrime si raccolgono a livello dell'angolo cantale mediale, dove sono drenate nei punti lacrimali delle palpebre superiore e inferiore, i quali sono rivolti verso la superficie oculare, in modo da ricevere il liquido lacrimale. Da ciascun punto, le lacrime sono drenate nei canalicoli lacrimali. In ogni palpebra vi è un canalicolo lungo circa 10 mm. Inizialmente, ogni canalicolo decorre verticalmente dal suo punto per circa 2 mm, quindi si slarga per formare un'ampolla, prima di indirizzarsi medialmente verso il sacco lacrimale. Il canalicolo superiore è più piccolo e più corto di quello inferiore. I canalicoli si uniscono quasi sempre per formare un canalicolo comune

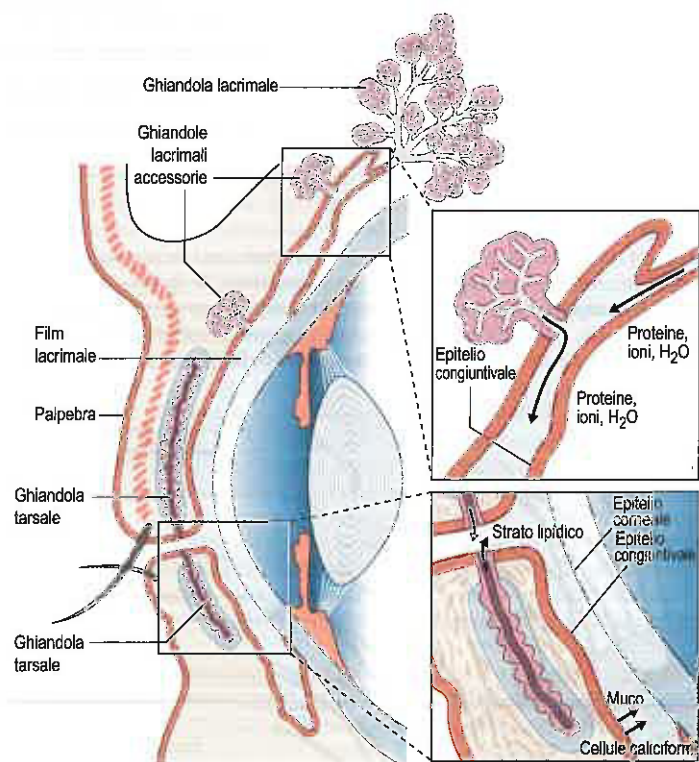


Fig. 33.25 Ghiandole orbitali che producono le varie componenti del film lacrimale preoculare. La componente acquosa (consistente principalmente di proteine, ioni e acqua) viene prodotta dalle ghiandole lacrimali principale e accessoria. Le ghiandole tarsali delle palpebre producono lo strato lipidico del film lacrimale, mentre la componente mucosa deriva dalle cellule caliciformi congiuntivali.

prima di raggiungere il sacco lacrimale. Sono stati descritti l'assenza congenita dei punti lacrimali, nonché il sovrannumero di punti lacrimali e canalicoli (Satchi e McNab 2010).

La mucosa che riveste i canalicoli presenta un epitelio pavimentoso composto non cheratinizzato che giace su una membrana basale, esternamente alla quale è presente una lamina propria ricca di fibre elastiche (i canalicoli sono pertanto facilmente dilatati quando esaminati con un sondino). Fibre muscolari striate del muscolo orbicolare dell'occhio si intrecciano su ciascun lato del canalicolo in modo da suggerire una spirale sfinteriale e giustificare così l'ipotesi che il calibro del lume venga regolato in seguito all'ammiccamento, facilitando probabilmente in tal modo il drenaggio lacrimale.

Il sacco lacrimale è l'estremità superiore del condotto nasolacrimale chiusa a fondo cieco. È lungo circa 12 mm e si trova in una fossa dell'osso lacrimale, nella porzione anteriore della parete mediale dell'orbita (si veda Fig. 33.2). Il sacco è delimitato anteriormente dalla cresta lacrimale anteriore della mascella e posteriormente dalla cresta lacrimale posteriore dell'osso lacrimale. La sua estremità superiore chiusa è appiattita lateralmente, la sua porzione inferiore è arrotondata e si unisce al condotto, mentre i canalicoli lacrimali si aprono nella sua parete laterale, vicino alla sua estremità superiore.

Uno strato della fascia lacrimale continuo con il periostio orbitario decorre tra la cresta lacrimale della mascella e l'osso lacrimale. Forma un tetto e una parete laterale per la fossa lacrimale, e separa il sacco lacrimale dal legamento palpebrale mediale anteriormente e dalla porzione lacrimale del muscolo orbicolare dell'occhio posteriormente. Un

plesso di minuscole vene giace tra la fascia e il sacco. La metà superiore della fossa lacrimale è connessa medialmente con i seni etmoidali anteriori, mentre la metà inferiore è connessa con la porzione anteriore del meato medio. Il sacco lacrimale presenta una parete fibroelastica ed è rivestito internamente da mucosa che si continua con la congiuntiva, attraverso i canalicoli lacrimali, e con la mucosa nasale attraverso il condotto nasolacrimale (Paulsen 2003).

Il condotto nasolacrimale è lungo circa 18 mm e discende dal sacco lacrimale, per aprirsi anteriormente nel meato inferiore del naso, a livello di un ampio orifizio. Una piega della mucosa (plica semilunare) forma una valvola incompleta appena superiormente al suo orifizio (ostio lacrimale). Il condotto decorre in basso in un canale osseo formato dalla mascella, dall'osso lacrimale e dal cornetto nasale inferiore. Il suo punto più stretto è al centro ed è diretto in basso, indietro e un po' lateralmente. La mucosa del sacco lacrimale e del condotto nasolacrimale presenta un epitelio cilindrico bistratificato, a tratti ciliato. Un ricco plesso venoso forma un tessuto erettile intorno al condotto; la congestione di tali vene può occluderlo.

Bibliografia

- Dart DA 2009 Neural regulation of lacrimal gland secretory processes: relevance in dry eye diseases. *Prog Retin Eye Res* 28:155-77.
A review that focuses on the neural regulation of lacrimal gland secretion under normal and dry eye conditions.
- Demer JL 2002 The orbital pulley system: a revolution in concepts of orbital anatomy. *Ann N Y Acad Sci* 956:17-32.
A study that provides a comprehensive structural investigation of the orbital pulley system and discusses its putative role in influencing ocular rotation.
- Doughty MJ 2012 Goblet cells of the normal human bulbar conjunctiva and their assessment by impression cytology sampling. *Ocul Surf* 10:149-69.
Data from conjunctival impression cytology on the regional variation in goblet cell density.
- Knop E, Knop N 2002 A functional unit for ocular surface immune defence formed by the lacrimal gland, conjunctiva and lacrimal drainage system. *Adv Exp Med Biol* 506B:635-44.
A review of the structural organization of eye-associated lymphoid tissues and their role in the immune defence of the eye.
- Koornneef L 1977 The architecture of the musculo-fibrous apparatus in the human orbit. *Acta Morphol Neerl Scand* 15:35-64.
A study using serial histological sections and thicker tissue slices of whole orbits to reconstruct the spatial organization of the orbital connective tissue system.
- Leigh RJ, Zee DS 2006 *The Neurology of Eye Movement*, 4th ed. Oxford: Oxford University Press.
The definitive textbook describing the neurological basis of normal eye movements and ocular motility disorders.
- Miller JM 2007 Understanding and misunderstanding extraocular muscle pulleys. *J Vis* 7:10.1-15.
A discussion of the issues and controversies regarding the role of extraocular muscle pulleys in health and disease.
- Ramat S, Leigh RJ, Zee DS et al 2007 What clinical disorders tell us about the neural control of saccadic eye movements. *Brain* 130:10-35.
A review of the neurobiology of saccadic eye movements including models of saccadic control.
- Ruskell GL 1975 Nerve terminals and epithelial cell variety in the human lacrimal gland. *Cell Tiss Res* 138:121-36.
The first comprehensive description of the ultrastructure of the human lacrimal gland.

La superficie esterna dell'occhio è composta da porzioni di due sfere con differente raggio di curvatura. Il segmento anteriore, porzione della sfera più piccola, è costituito dalla cornea trasparente e rende conto di circa il 7% della superficie oculare. Il segmento posteriore del bulbo oculare fa parte della sfera più grande, formata dalla sclera opaca

(Fig. 34.1). Internamente alla sclera è presente uno strato pigmentato vascolarizzato che consiste di tre parti continue, le quali, congiuntamente, compongono il tratto uveale: la sottile coroide, che giace posteriormente, quindi un corpo ciliare più spesso e, anteriormente, l'iride, che si estende dalla tonaca esterna fino all'apertura pupillare. La

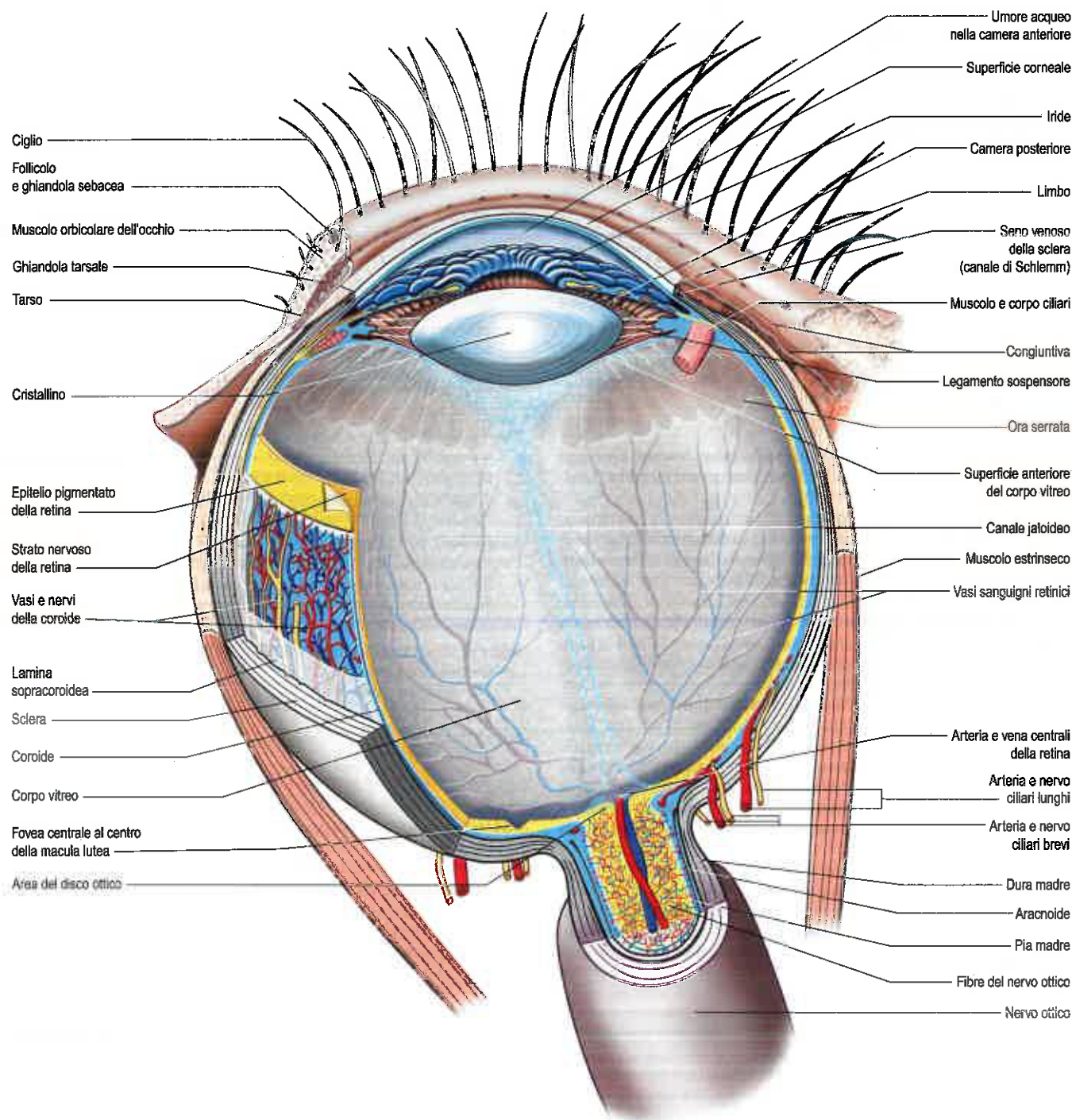


Fig. 34.1 Occhio di sinistra e parte della palpebra inferiore in sezione orizzontale, visti dall'alto: le componenti sono state sezionate per mostrare le strutture interne.

superficie interna della corioide è ricoperta dalla retina fotosensibile, che anteriormente termina a livello dell'ora serrata; quest'ultima segna anche la giunzione tra il corpo ciliare e la corioide. I vasi sanguigni della corioide nutrono la parte più esterna della retina, che non possiede una vascolarizzazione propria.

Il cristallino è localizzato appena posteriormente all'iride ed è collegato al corpo ciliare tramite le fibre zonulari (si veda Fig. 34.1). La muscolatura liscia all'interno del corpo ciliare regola la tensione esercitata sul cristallino, determinandone quindi la forma e correggendo così la messa a fuoco oculare durante il processo dell'accomodazione. Anche l'iride, che non permette il passaggio di luce a causa della forte pigmentazione della sua superficie posteriore, possiede muscolatura liscia in grado di regolare le dimensioni dell'apertura pupillare.

L'iride e il cristallino dividono l'occhio in tre camere. La più ampia, la camera vitrea, è riempita dal corpo vitreo simil-gelatinoso e si trova posteriormente al cristallino, occupando i due terzi circa del volume dell'occhio (si veda Fig. 34.1). Gli spazi compresi tra il cristallino e l'iride, e tra l'iride e la cornea rappresentano, rispettivamente, la camera posteriore e quella anteriore dell'occhio. Entrambe contengono umore acqueo, che viene prodotto dall'epitelio del corpo ciliare e passa poi attraverso la pupilla, circola nella camera anteriore e viene drenato principalmente dal canale di Schlemm a livello dell'angolo di filtrazione iridocorneale. L'umore acqueo fornisce il supporto metabolico per il cristallino e la cornea che non sono vascolarizzati.

Lo scopo esclusivo degli occhi e delle strutture a essi associate all'interno dell'orbita ossea è quello di formare una valida immagine su una retina funzionale. I fotorecettori retinici trasducono la radiazione ottica in attività neurobiologica e, in seguito, altre cellule all'interno della retina cominciano a elaborare i segnali dei fotorecettori. Il segnale retinico viene trasferito attraverso il nervo ottico, lungo la via visiva (si veda Fig. 34.32) a diverse regioni cerebrali, dove un'ulteriore trasformazione porta alla percezione visiva.

TONACA ESTERNA

La tonaca fibrosa esterna dell'occhio consta della sclera posteriore opaca e della cornea anteriore trasparente. Insieme, esse costituiscono una capsula protettiva semielastica intorno all'occhio che, inturgidita per effetto della pressione endoculare, determina la geometria ottica dell'occhio e garantisce che la sua forma non sia alterata quando l'occhio stesso si muove. La sclera fornisce anche le inserzioni per i muscoli estrinseci, e la sua superficie esterna liscia ruota agevolmente sui tessuti adiacenti dell'orbita quando tali muscoli si contraggono (Cap. 33). L'opacità della sclera fa sì che soltanto la luce che penetra nell'occhio attraverso la pupilla raggiunga la retina. La cornea, d'altra parte, non solo lascia entrare la luce, ma il suo film lacrimale di rivestimento rappresenta anche la più importante superficie di rifrazione oculare.

SCLERA

La sclera costituisce il 93% circa della tonaca esterna dell'occhio. Anteriormente si continua con la cornea a livello della giunzione sclerocorneale (si veda Fig. 34.1). Viene attraversata da una serie di fori contenenti nervi e vasi sanguigni, in particolare dal forame ottico, che giace 3 mm medialmente alla linea mediana e 1 mm inferiormente alla linea orizzontale dell'occhio, e che ospita il nervo ottico. Orifizi più piccoli accolgono le arterie ciliari anteriori, che penetrano anteriormente, le vene vorticosi, che attraversano la sclera equatorialmente e le arterie e i nervi ciliari lunghi e brevi, che penetrano posteriormente. Le dimensioni della sclera variano considerevolmente da individuo a individuo. La sclera è più spessa in corrispondenza del polo posteriore (approssimativamente 1 mm) e si riduce procedendo verso il polo anteriore, raggiungendo il minimo, circa la metà del proprio spessore, a livello dell'equatore. Si assottiglia anche in prossimità del nervo ottico. La sclera risulta più sottile nella miopia, in cui l'occhio risulta allungato.

La superficie esterna della sclera è ricoperta da una delicata lamina episclerale di tessuto fibrovascolare lasso, che presenta rari vasi sanguigni ed è in contatto con la superficie interna della fascia del bulbo oculare. Anteriormente, la superficie sclerale esterna è ricoperta dalla con-

giuntiva, che si riflette su di essa a partire dalla superficie posteriore delle palpebre. La superficie interna della sclera, adiacente alla corioide, aderisce a essa a opera di un esile strato fibroso, la lamina supracoroidale, che accoglie numerosi fibroblasti e melanociti. Anteriormente, la parte interna della sclera si inserisce sul corpo ciliare a opera della lamina supraciliare. Posteriormente, la sclera è perforata dal nervo ottico. Qui, la metà esterna della sclera si continua posteriormente con la dura madre, mentre la metà interna si trasforma in una lamina perforata, la lamina cribrosa della sclera. I fascicoli del nervo ottico decorrono attraverso minuti orifizi, mentre l'arteria e la vena centrale della retina passano attraverso un'apertura centrale più ampia. La lamina cribrosa è la parte più fragile della sclera e sporge verso l'esterno (un disco a forma di coppa) quando la pressione endoculare è cronicamente aumentata, come avviene nel glaucoma.

Come la cornea, lo stroma sclerale è composto principalmente da collagene densamente stipato all'interno di una matrice di proteoglicani mescolati a sporadiche fibre elastiche e fibroblasti. Tuttavia, al contrario della cornea, le fibrille di collagene sclerale mostrano un'ampia variazione in termini di diametro e lunghezza, e le lamelle si ramificano e sono ampiamente intrecciate.

Tale organizzazione delle fibre comporta un aumento della dispersione dei raggi luminosi, che è responsabile dell'aspetto bianco opaco della sclera; inoltre, essa conferisce un'elevata resistenza tensile alla sclera, rendendola resistente alla trazione dei muscoli estrinseci e in grado di contenere la pressione endoculare. I fasci di fibre collagene sono disposti circonferenzialmente intorno al disco ottico e agli orifizi della lamina cribrosa. Le fibre dei tendini dei muscoli retti intersecano le fibre sclerali ad angolo retto a livello della loro inserzione, quindi si intrecciano più in profondità nel connettivo sclerale. Le fibre collagene dello sperone sclerale in prossimità del canale di Schlemm sono orientate circolarmente, e in questa zona vi è un'aumentata presenza di fibre elastiche (Figg. 34.2 e 34.3A). Nonostante la sclera agisca come un canale per i vasi sanguigni, i vasi sclerali sono pochi e disposti principalmente nella lamina episclerale, specialmente in prossimità del limbo. La sua innervazione è sorprendentemente ricca, il che giustifica l'intenso dolore associato all'infiammazione della sclera (Watson e Young 2004).

Lo sviluppo della sclera è sottoposto a un processo di regolazione attiva volto a garantire che l'occhio raggiunga la lunghezza assiale corretta per ottenere un'immagine a fuoco (Wallman e Winawer 2004).

Angolo di filtrazione e drenaggio dell'umore acqueo

L'umore acqueo viene prodotto dall'epitelio ciliare a livello della camera posteriore, passa attraverso la pupilla e circola quindi all'interno della camera anteriore, andando a rifornire di sostanze nutritive il cristallino e la cornea privi di vascolarizzazione e a eliminare i prodotti di scarto metabolico. L'umore acqueo viene drenato dall'interno della camera anteriore dell'occhio principalmente attraverso il sistema trabecolare nel canale di Schlemm, a livello dell'angolo iridocorneale (di filtrazione) (si vedano Figg. 34.2 e 34.3), che si forma tra la faccia posteriore del limbo sclerocorneale e la periferia dell'iride. Le differenze nella morfologia dell'angolo di drenaggio sono, molto probabilmente, all'origine della variabilità etnica in termini di prevalenza del glaucoma primario ad angolo chiuso (Wang et al. 2012).

Il sistema trabecolare si continua anteriormente con la membrana di Descemet e con l'endotelio della cornea. L'umore acqueo filtra dalla camera anteriore attraverso gli spazi interconnessi tra le fibre trabecolari lasse, la maggior parte delle quali si inserisce sulla faccia esterna anteriore dello sperone sclerale. Delle rimanenti, gran parte si continua con le fibre longitudinali del muscolo ciliare, alcune delle quali si inseriscono sulla faccia interna posteriore dello sperone sclerale. Il sistema trabecolare fornisce una resistenza sufficiente al deflusso dell'umore acqueo tale da generare una pressione endoculare di circa 15 mmHg. Agisce anche come un filtro e possiede la capacità di fagocitare sostanze particolate, e un suo sovraccarico può contribuire alla patogenesi di varie forme di glaucoma secondario ostruttivo (si veda oltre).

Il canale di Schlemm (seno venoso della sclera) è un canale endoteliale anulare localizzato vicino alla superficie interna della sclera, in prossimità del limbo. In sezione, il canale appare come una fessura ovalare, con una parete esterna che incide la sclera. Posteriormente, la fessura si estende fino al margine del tessuto sclerale (sperone sclerale),

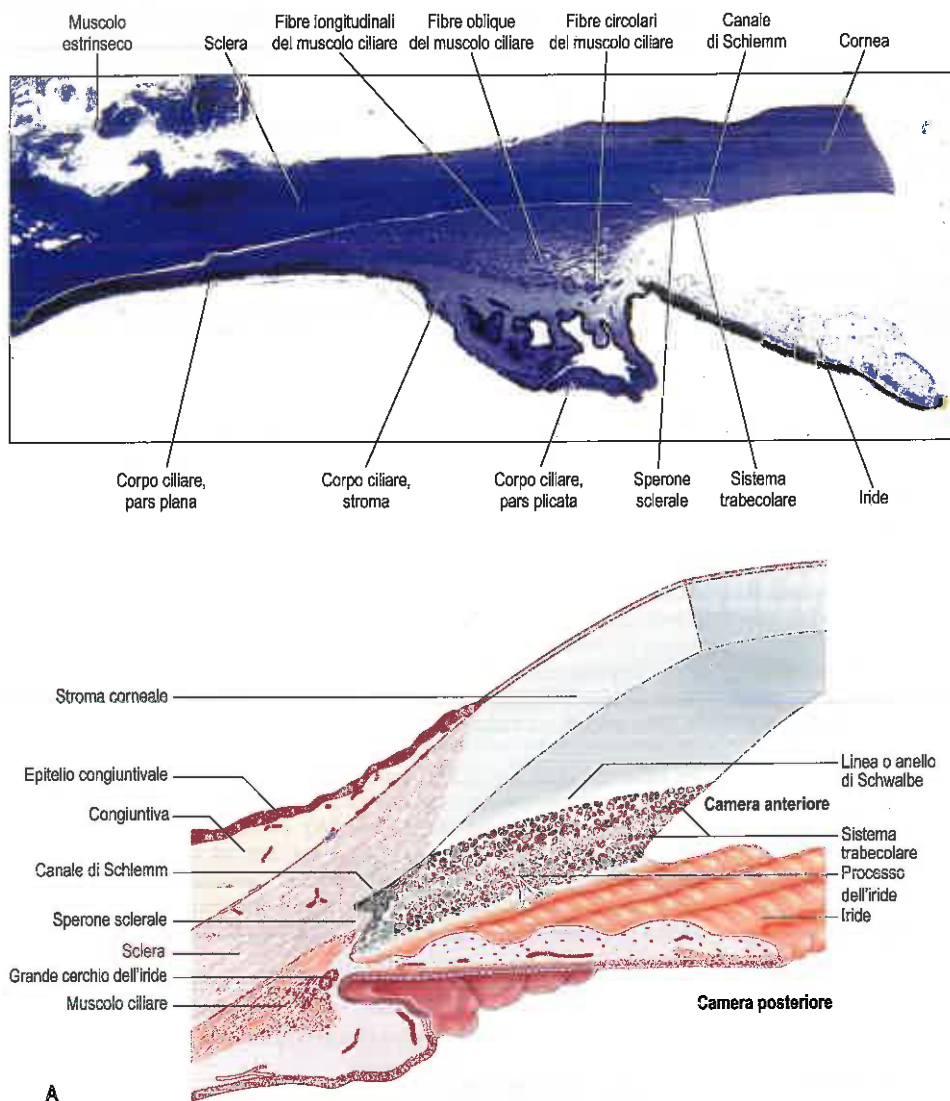


Fig. 34.2 Sezione meridianica attraverso l'occhio anteriore in cui sono messi in risalto il corpo ciliare e il sistema di drenaggio.

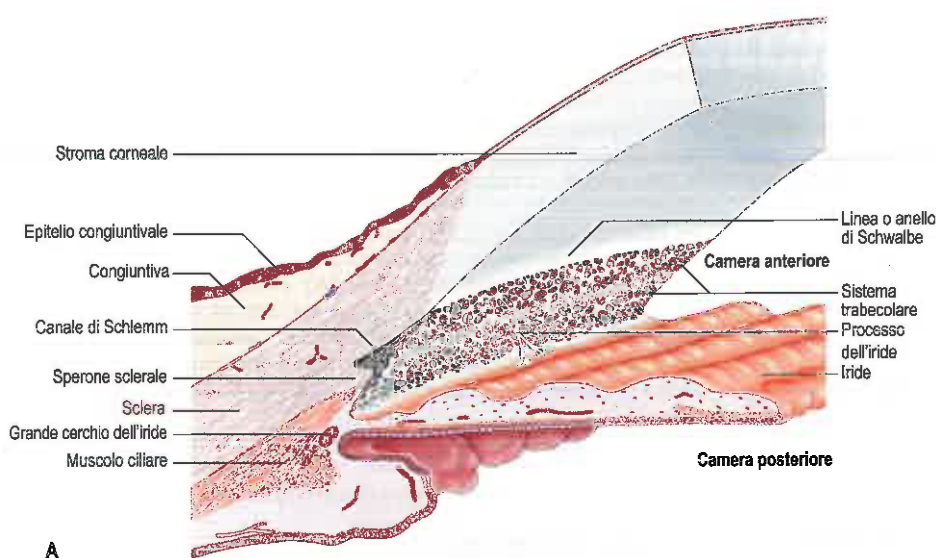


Fig. 34.3 A. Rappresentazione schematica dei tessuti che delimitano l'angolo della camera anteriore. Il sistema trabecolare è un anello tissutale che abbraccia l'angolo: le sue maglie sono evidenziate in sezione trasversale di fronte al canale di Schlemm e parzialmente inserite sullo sperone sclerale. Un unico processo irideo riempie l'angolo, collegando il sistema trabecolare ai tessuti anteriori dell'iride. **B.** Immagine in vivo del segmento anteriore di una femmina caucasica di 60 anni acquisita mediante tomografia a coerenza ottica in condizioni di luce tenue. (B. Per gentile concessione di Gus Gazzard, Consultant Ophthalmic Surgeon, Moorfields Eye Hospital, London.)

che in sezione forma un triangolo il cui apice è diretto in avanti (si vedano Figg. 34.2 e 34.3A). Il canale di Schlemm può essere doppio o multiplo per parte del suo decorso e le sue pareti sono composte di un singolo e sottile strato endoteliale continuo. Il passaggio dell'umore acqueo al canale, probabilmente, si verifica mediante vacuoli pinocitotici giganti e i pori transcellulari associati, che si formano sulla faccia interna dell'endotelio e scaricano nel canale a livello della faccia esterna. L'umore acqueo defluisce attraverso un plesso di esili vasi intrasclerali che collegano il canale di Schlemm alle vene episclerali (Fig. 34.4). Normalmente, il canale non contiene sangue: i gradienti pressori impediscono il reflusso ematico, anche se i dotti tra il canale e le vene sono privi di valvole. Tuttavia, in caso di congestione venosa, il sangue può penetrare nel canale: la continuità della parete esterna endoteliale del canale evita un ulteriore reflusso.

È stato descritto un percorso alternativo per il deflusso dell'umore acqueo, la via uveosclerale (Fautsch e Johnson 2006, Goel et al. 2010). Si stima che, nell'uomo, la percentuale di umore acqueo drenato attraverso questa via sia compresa tra un valore inferiore al 5% fino a un massimo del 54% (Alm e Nilsson 2009) e che si riduca con l'età. Dato che non esiste una barriera epiteliale tra la camera anteriore e il corpo ciliare, l'umore acqueo è in grado di penetrare nel tessuto connettivo lasso davanti al muscolo ciliare e passare tra le fibre muscolari fino agli spazi sopraciliari e sopracoroidei, dove può essere assorbito dai vasi

che drenano l'uvea. A livello clinico, è possibile aumentare il deflusso dell'umore acqueo attraverso questa via con analoghi delle prostaglandine per uso topico, che rappresentano il trattamento di prima linea per il glaucoma ad angolo aperto.

CORNEA

La cornea non vascolarizzata è la parte anteriore trasparente della tonaca esterna. Convessa anteriormente, sporge dalla sclera come un rilievo cupoliforme con un'area di 1,1 cm², che forma circa il 7% dell'area della tonaca esterna. Dato che è più ricurva (raggio medio, $r = 7,8$ mm) rispetto alla sclera ($r = 11,5$ mm), un lieve solco sclerale segna la giunzione sclerocorneale (limbo). L'elevata curvatura della cornea del neonato si riduce fino a raggiungere i livelli dell'adulto in un lasso di tempo relativamente breve (Friling et al. 2004).

La cornea è spessa circa 670 μ m nei pressi della giunzione sclerocorneale e 520 μ m al centro. A livello del limbo nasale e temporale, il passaggio dalla cornea alla sclera si attua su una linea che è approssimativamente perpendicolare alla cornea stessa: tale passaggio avviene in modo più obliquo superiormente e inferiormente, con la sclera che, anteriormente, si sovrappone alla cornea per un'estensione maggiore. Di conseguenza, quando viene visto dal davanti, il perimetro corneale

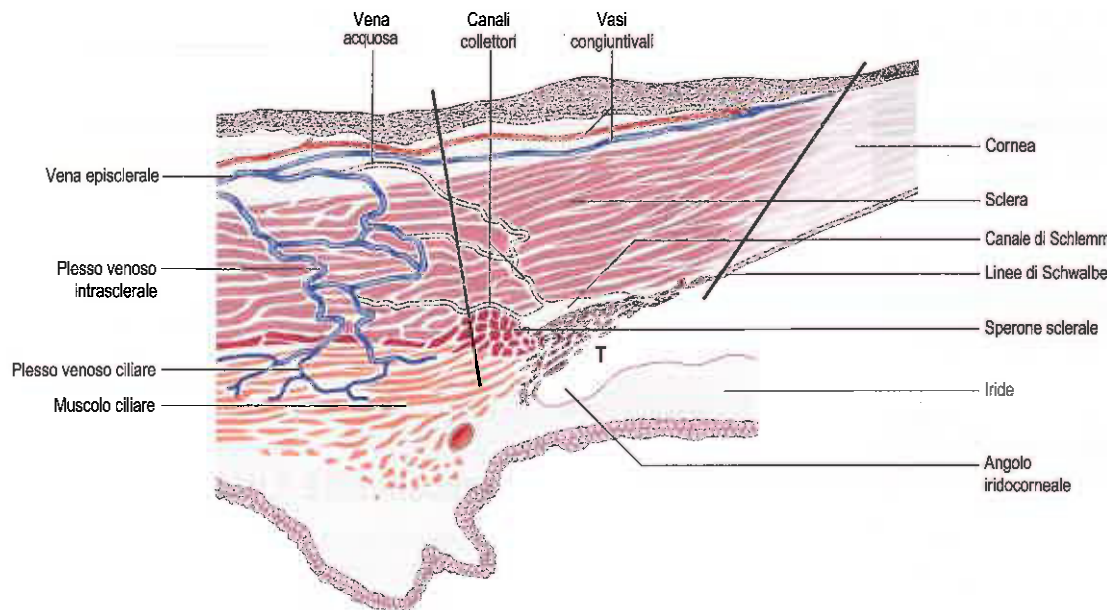


Fig. 34.4 Tessuti dell'angolo di filtrazione in sezione. I margini approssimativi della regione limbare sono indicati dalle due linee spesse. Attraverso il sistema trabecolare, l'umore acqueo è drenato dalla camera anteriore (a livello della T) nel canale di Schlemm; da qui defluisce attraverso i canali collettori al plesso venoso intrasclerale, dove si mescola con il sangue proveniente dal plesso venoso ciliare, oppure direttamente ai tessuti di superficie dell'occhio, come vena acquosa. Nella figura, la vena acquosa si unisce a una vena episclerale a livello della superficie per andare a formare un vaso laminato. L'umore acqueo e il sangue sono drenati posteriormente nelle vene episclerali, che a loro volta si uniscono alle vene ciliari anteriori.

è leggermente ellittico, dato che il suo diametro orizzontale (11,7 mm) è leggermente maggiore di quello verticale (10,6 mm). Il suo perimetro posteriore è circolare (diametro di 11,7 mm).

Poiché dalla cornea dipende gran parte del potere diottrico dell'occhio, eventuali variazioni della sua forma possono avere un impatto significativo sulla rifrazione dell'occhio (si veda oltre). Questo aspetto è stato utilizzato a vantaggio di diverse tecniche per la correzione di difetti di rifrazione come la chirurgia refrattiva con laser. A livello microscopico, la cornea è composta di cinque strati, e precisamente, in direzione anteroposteriore, epitelio corneale, membrana limitante anteriore (membrana di Bowman), stroma, membrana limitante posteriore (membrana di Descemet) ed endotelio (Fig. 34.5).

Epitelio corneale

L'epitelio corneale costituisce circa il 10% dello spessore della cornea (50 μm). Di solito consta di 5-6 strati cellulari (Fig. 34.5B) che proteggono la superficie oculare dall'abrasione meccanica, formano una barriera permeabile (a molecole di piccole dimensioni, all'acqua e agli ioni) e impediscono l'ingresso dei patogeni. Le cellule più profonde sono cilindriche a base piatta, apici arrotondati e grandi nuclei rotondi od ovali. Esternamente a queste vi sono 2-3 strati di cellule poliedriche (a forma di ala). Negli strati più superficiali le cellule diventano progressivamente più piatte e presentano una superficie liscia e otticamente per-

fetta. La microscopia a scansione elettronica della superficie rivela delle ampie proiezioni digitiformi e increspate (microvilli e micropliche). Una rete complessa di *tight junction* unisce le cellule superficiali, coerentemente con la loro funzione di barriera.

Membrana limitante anteriore (membrana di Bowman)

La membrana limitante anteriore si trova posteriormente all'epitelio corneale. Presenta un denso agglomerato di fibrille collagene poste in una matrice simile a quella della sostanza propria. È spessa 12 μm , è facilmente distinguibile dalla sostanza propria in quanto non presenta fibroblasti e appare amorfa alla microscopia ottica (si veda Fig. 34.5B).

Stroma

Lo stroma è spesso circa 500 μm e costituisce la maggior parte della cornea. Si tratta di uno strato compatto e trasparente, composto di 200-250 lamelle sequenziali, ognuna formata da fibrille sottili e parallele di collagene, principalmente del tipo I. Fibroblasti piatti e dendritici di interconnessione (cheratociti) formano una rete a trama larga tra le lamelle. Le lamelle alternate sono tipicamente orientate l'una rispetto all'altra ad angolo ottuso (Fig. 34.6). Studi a diffrazione a raggi X dimostrano che tali lamelle decorrono lungo due direzioni preferenziali,

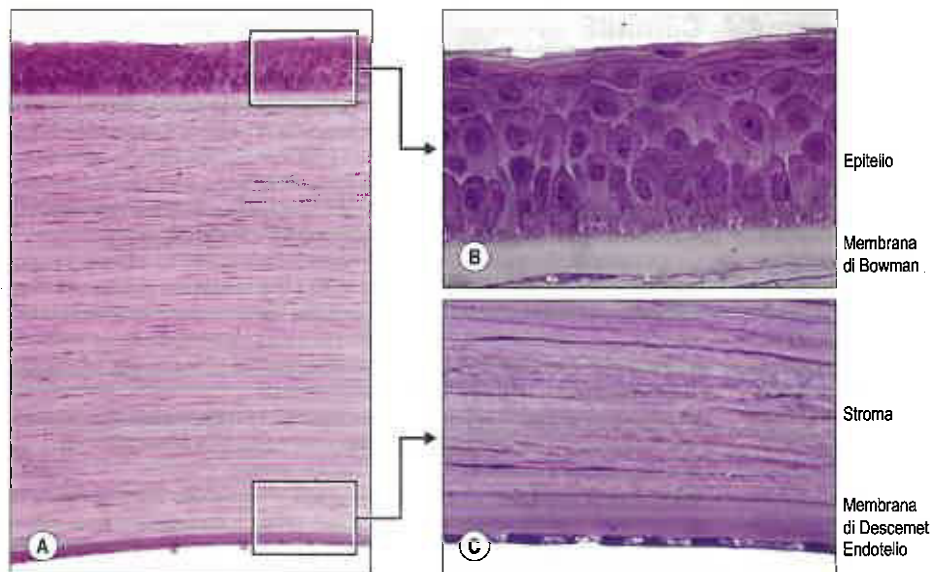


Fig. 34.5 A. Micrografia ottica a basso ingrandimento dei cinque strati della cornea. **B.** Micrografia ottica ad alto ingrandimento dell'epitelio corneale e della membrana di Bowman. **C.** Micrografia ottica ad alto ingrandimento dell'endotelio corneale, della membrana di Descemet e di parte dello stroma. Le cellule a tinta scura nello stroma sono cheratociti.

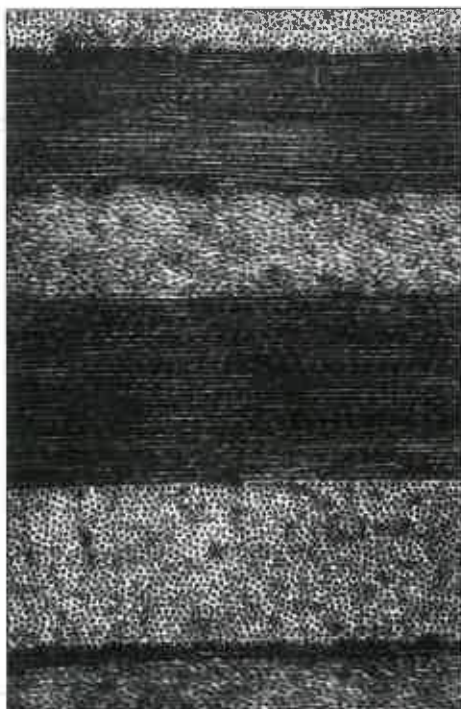


Fig. 34.6 Micrografia elettronica di uno stroma di cornea umana, che mostra la precisione geometrica dell'alterazione in direzione degli strati di fibre adiacenti. (Per gentile concessione di John Marshall, St Thomas' Hospital, London.)

superoinferiore e nasotemporale, in conseguenza dello stress tensile agguintivo esercitato dai muscoli retti lungo tali meridiani (Boote et al. 2005). Ogni lamella è spessa circa 2 μm ed è di ampiezza variabile (10-250 μm o, raramente, maggiore). Nella parte centrale della cornea le fibrille all'interno delle lamelle presentano un diametro simile di circa 31 nm che aumenta leggermente in funzione dell'età e nelle aree prossime al limbo. Le dimensioni ridotte delle fibrille (molto più piccole della lunghezza d'onda della luce), in combinazione con la regolarità del loro distanziamento (mantenuto dalle interazioni collagene-proteoglicano) e con l'accurato controllo dello stato di idratazione corneale, costituiscono i principali fattori che determinano la trasparenza dello stroma. La dispersione di luce delle fibrille collagene viene eliminata dall'interferenza distruttiva in tutte le direzioni, tranne che in direzione anteriore.

Membrana limitante posteriore (membrana di Descemet)

La membrana limitante posteriore ricopre lo stroma posteriormente. È sottile e apparentemente omogenea ed è considerata come la membrana basale dell'endotelio (si veda Fig. 34.5C); alla nascita è spessa circa 4 μm e può aumentare fino a 12 μm entro l'8ª decade.

Endotelio

L'endotelio riveste la faccia posteriore della cornea e consiste di un singolo strato di cellule squamose (si veda Fig. 34.5C) con interdigitazioni pronunciate tra le cellule adiacenti, le quali sono anche interconnesse da *tight junction* e *gap junction*. Quando viene visto di fronte, l'endotelio appare come un mosaico di cellule poligonali (tipicamente esagonale). Dato che tali cellule possiedono una capacità mitotica limitata, in risposta a patologie, traumi, età e uso prolungato di lenti a contatto, il mosaico endoteliale diventa meno regolare, mostrando una maggiore variabilità nelle dimensioni (pleomorfismo) e nella forma cellulare (polimegatismo), dato che tali cellule si distendono per riempire gli spazi lasciati dalla perdita cellulare. I numerosi mitocondri e un reticolo endoplasmatico sviluppato all'interno di queste cellule ne riflette l'elevata attività metabolica. Difatti, ad esempio, meccanismi di trasporto attivo funzionanti nelle loro membrane sono i principali controllori del grado di idratazione corneale.

Innervazione della cornea

La cornea è innervata da numerosi rami del nervo oftalmico che formano un plesso anulare intorno alla sua periferia oppure vi giungono direttamente dalla sclera per penetrare radialmente nello stroma sotto forma di 70-80 piccoli gruppi di fibre. Subito dopo essere entrati nella cornea, i pochi nervi mielinizzati perdono la loro guaina mielinica e si ramificano per tutto lo stroma corneale anteriore creando un delicato reticolo i cui filamenti terminali formano un intricato plesso sottoepiteliale. I fasci assonici provenienti da tale plesso attraversano la membrana limitante anteriore e costituiscono un plesso sottobasale, da cui singoli assoni provvisti di espansioni granulari passano agli strati epiteliali più superficiali, risolvendosi talora in terminazioni nervose libere. I nervi della cornea costituiscono la branca afferente per i riflessi dell'ammiccamento e della lacrimazione (Cap. 33), e possono anche svolgere una funzione neurotrofica (Müller et al. 2003).

GIUNZIONE SCLEROCORNEALE (LIMBO)

Il limbo segna la zona di transizione tra la cornea e la sclera (si veda Fig. 34.3B). Qui l'epitelio corneale si fonde con l'epitelio della congiuntiva, che si ispessisce (fino a 12 cellule). La membrana di Bowman termina e il collagene dello stroma corneale perde la sua regolarità. Dato che la cornea non presenta né vasi sanguigni né vasi linfatici, i capillari della congiuntiva e dell'episclera terminano costituendo anse in prossimità del limbo. Internamente, la membrana di Descemet si disperde nelle fibre del sistema trabecolare e l'endotelio corneale diventa continuo con quello che riveste le trabecole. Il limbo costituisce un pratico punto di re-perere superficiale per la chirurgia oculare e le iniezioni intravitreali. Una posizione 4 mm posteriore al limbo, ad esempio, indica la *pars plana* del corpo ciliare (orbicolo ciliare) negli adulti attraverso la quale è possibile ottenere un accesso chirurgico sicuro al segmento posteriore dell'occhio.

L'epitelio corneale non possiede cellule staminali epiteliali e il rinnovo cellulare dipende dalla migrazione centripeta delle cellule dai margini corneali. Queste ultime costituiscono la progenie delle cellule staminali limbari localizzate entro introflessioni epiteliali orientate radialmente (palizzate di Vogt).

UVEA

La tonaca vascolare dell'occhio è composta dalla coroide, dal corpo ciliare e dall'iride, che congiuntamente costituiscono una struttura continua, l'uvea (si veda Fig. 34.1). La coroide riveste la faccia interna della sclera, estendendosi anteriormente fino all'ora serrata. Il corpo ciliare prosegue in avanti dalla coroide fino alla circonferenza dell'iride, un diaframma circolare posteriore alla cornea e anteriore rispetto al cristallino che forma un foro pressoché centrale, la pupilla.

COROIDE

La coroide è un sottile strato pigmentato, altamente vascularizzato che riveste posteriormente quasi i 5/6 dell'occhio. Ha uno spessore medio di 230 μm , misurato mediante tomografia a coerenza ottica (Arora et al. 2012), maggiore dietro alla macula. Tali dimensioni sono influenzate da diversi fattori, tra cui l'età (Park e Oh 2013), la lunghezza assiale, lo spessore corneale centrale e l'ora del giorno, e variano in presenza di condizioni patologiche quali il glaucoma ad angolo chiuso.

La coroide viene perforata dal nervo ottico nel punto in cui è strettamente aderente alla sclera. Altrove, la sua faccia esterna risulta solo lassa-mente connessa alla sclera a opera della lamina sopracoroidea (lamina fusca). Internamente aderisce all'epitelio pigmentato della retina e, a livello del disco ottico, si continua con i tessuti pio-aracnoidei che circondano il nervo ottico. In sezione trasversale, è possibile identificare quattro strati (Fig. 34.7; si veda anche Fig. 34.22): sopracoroide, stroma vascolare, coriocapillare e lamina vitrea (membrana di Bruch).

Sopracoroide

La sopracoroide riveste la faccia esterna della coroide, è spessa circa 30 μm ed è composta di fini lamelle non vascularizzate, ognuna delle qua-

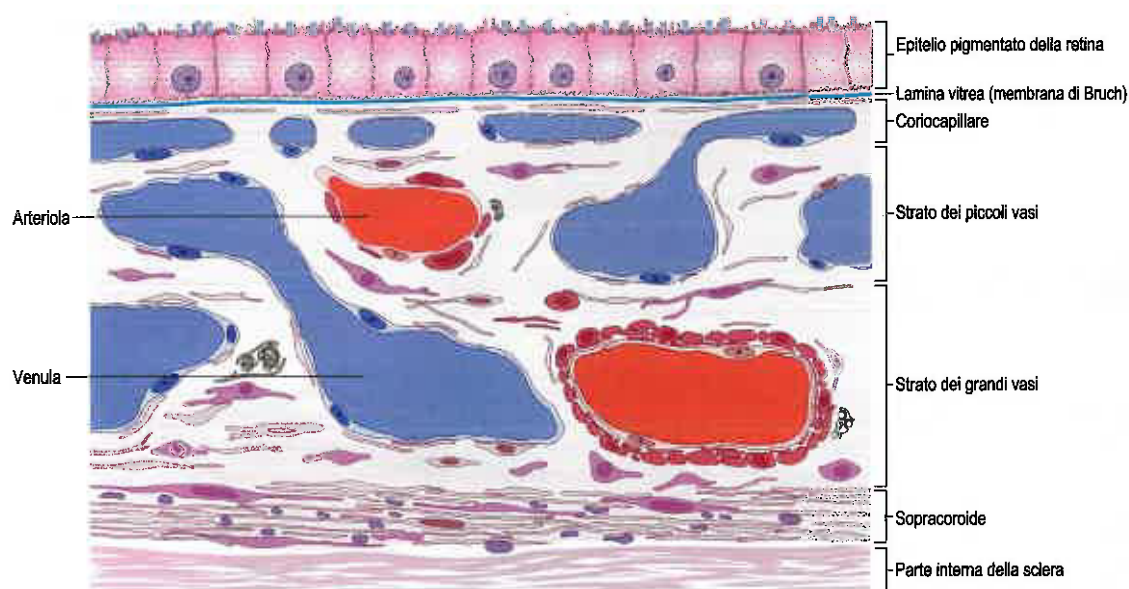


Fig. 34.7 Disegno di una sezione istologica attraverso la corioide, in prossimità del polo posteriore.

li rappresenta una rete di sottili fibre collagene ed elastiche, fibroblasti e melanociti. In questo strato i nervi ciliari e le arterie ciliari posteriori lunghe si distribuiscono in avanti all'uvea anteriore.

Strato dei vasi (stroma vascolare)

Internamente alla sopracoroide è presente uno strato composto principalmente di arterie e vene, ma anche di tessuto connettivo lasso contenente cellule pigmentate sparse. Tali melanociti limitano il passaggio di luce attraverso la sclera in direzione della retina. Di maggiore importanza è il fatto che essi, in maniera analoga all'epitelio pigmentato della retina, assorbono anche la luce che attraversa la retina e non viene trattenuta dai fotorecettori, in modo da impedire fenomeni di riflessione interna.

La vascolarizzazione della coroide, così come del resto dell'uvea, è schematizzata nella **Figura 34.8**. Le arterie ciliari posteriori brevi penetrano nell'occhio attraverso la sclera, in vicinanza del disco ottico, distribuendosi alla parte posteriore della coroide. Tali vasi si ramificano e gradualmente riducono le proprie dimensioni con l'avvicinarsi al margine retinico. Lo stroma corioide può essere suddiviso in strati a seconda delle modificazioni del calibro vasaie: uno strato esterno di vasi più grandi (strato di Haller) e uno strato interno di vasi più piccoli (strato di Sattler), i quali, infine, danno origine alla coriocalpillare (si veda Fig. 34.7). Le arterie ciliari posteriori lunghe e i rami ricorrenti delle arterie ciliari anteriori vascolarizzano la parte anteriore della coriocalpillare.

Le vene all'interno della coroide convergono a spirale in quattro (o molto sporadicamente più) vene vorticosi principali. Esse perforano la sclera posteriormente all'equatore per congiungersi con le tributarie delle vene oftalmiche. I vasi della coroide presentano una ricca innervazione vasomotrice vegetativa.

Il flusso sanguigno attraverso la coroide è elevato, probabilmente per mantenere la pressione endoculare di 15-20 mmHg, il che implica che per sostenere il normale flusso circolatorio è necessaria una pressione venosa superiore a 20 mmHg. Il tasso di perfusione della coroide supera quello richiesto per il rifornimento delle sostanze nutritive e può contribuire a raffreddare la retina durante l'esposizione alla luce intensa.

Coriocapillare

La coriocapillare fornisce le sostanze nutritizie ai cinque strati più esterni della retina ed è composta da grandi capillari fenestrati (spessi fino a 20 μm), fittamente stipati e fortemente anastomizzati. Mentre i periciti si osservano principalmente sulla faccia sclerale, la maggior parte delle fenestrazioni è presente sul versante retinico. La permeabilità della coriocapillare è notevolmente elevata se paragonata ad altre strutture dotate di capillari fenestrati.

Lamina vitrea (membrana di Bruch)

La lamina vitrea è localizzata tra la coriocalpillare e l'epitelio pigmentato della retina, ed è formata da entrambe queste strutture. Al microscopio ottico appare come uno strato omogeneo con un diametro di soli 2-4 μm . È composta prevalentemente da un'intelaiatura centrale di fibre elastiche, nonostante alcuni autori includano in questa struttura gli strati interno ed esterno di collagene e la lamina basale della coriocalpillare, nonché l'epitelio pigmentato della retina. Si ritiene che la sua funzione sia correlata al passaggio di liquidi e soluti dai capillari corioidei alla retina. Nell'età avanzata in questa membrana possono accumularsi depositi extracellulari (*drusen*) che compromettono lo scambio di gas, sostanze nutritive e metaboliti tra il sangue della coroide e gli strati esterni della retina, contribuendo potenzialmente alla patologia degenerativa che colpisce lo strato dei fotorecettori nella porzione nervosa della retina.

CORPO CILIARE

La funzione del corpo ciliare è quella di tenere in sede il cristallino tramite i legamenti sospensori e, grazie alla contrazione del suo muscolo liscio, modificarne il potere di rifrazione (accomodazione). La sua faccia interna anteriore è anche il sito di produzione dell'umore acqueo, mentre posteriormente la sua faccia interna è adiacente al corpo vitreo e secerne diversi dei suoi costituenti. Le arterie ciliari anteriori e posteriori lunghe si uniscono nel corpo ciliare, attraverso il quale decorrono i principali nervi diretti a tutti i tessuti anteriori del bulbo oculare.

Esternamente, il corpo ciliare può essere rappresentato da una linea che si estende da circa 1,5 mm posteriormente al limbo della cornea (che corrisponde anche allo sperone sclerale) fino a una linea che è 7,5-8 mm posteriore al limbo sul lato temporale e 6,5-7 mm sul lato nasale. Il corpo ciliare, quindi, è leggermente eccentrico. Posteriormente, sporge dallo sperone sclerale, che rappresenta il suo punto di inserzione, con un'ampiezza meridiana che varia da 5,5 a 6,5 mm. Internamente, presenta un orlo provvisto di una serie di rilievi che si proiettano posteriormente, l'ora serrata, ossia il punto in cui il corpo ciliare si continua con la coroide e la retina (Figg. 34.9 e 34.10). Anteriormente, confluisce con la parte periferica dell'iride, mentre esternamente delimita l'angolo iridocorneale della camera anteriore.

In sezione trasversale, il corpo ciliare è composto da quattro strati: (dall'interno all'esterno) un doppio strato di cellule epiteliali, lo stroma, il muscolo ciliare e lo strato sopracciliare (si veda Fig. 34.2).

Considerando i meridiani, il corpo ciliare può essere suddiviso in due parti (si vedano Figg. 34.2 e 34.10). Anteriormente, l'increspata *pars plicata* (corona ciliare) circonda la base dell'iride, costituendo circa un terzo del corpo ciliare. Posteriormente, la *pars plana* (orbicolo

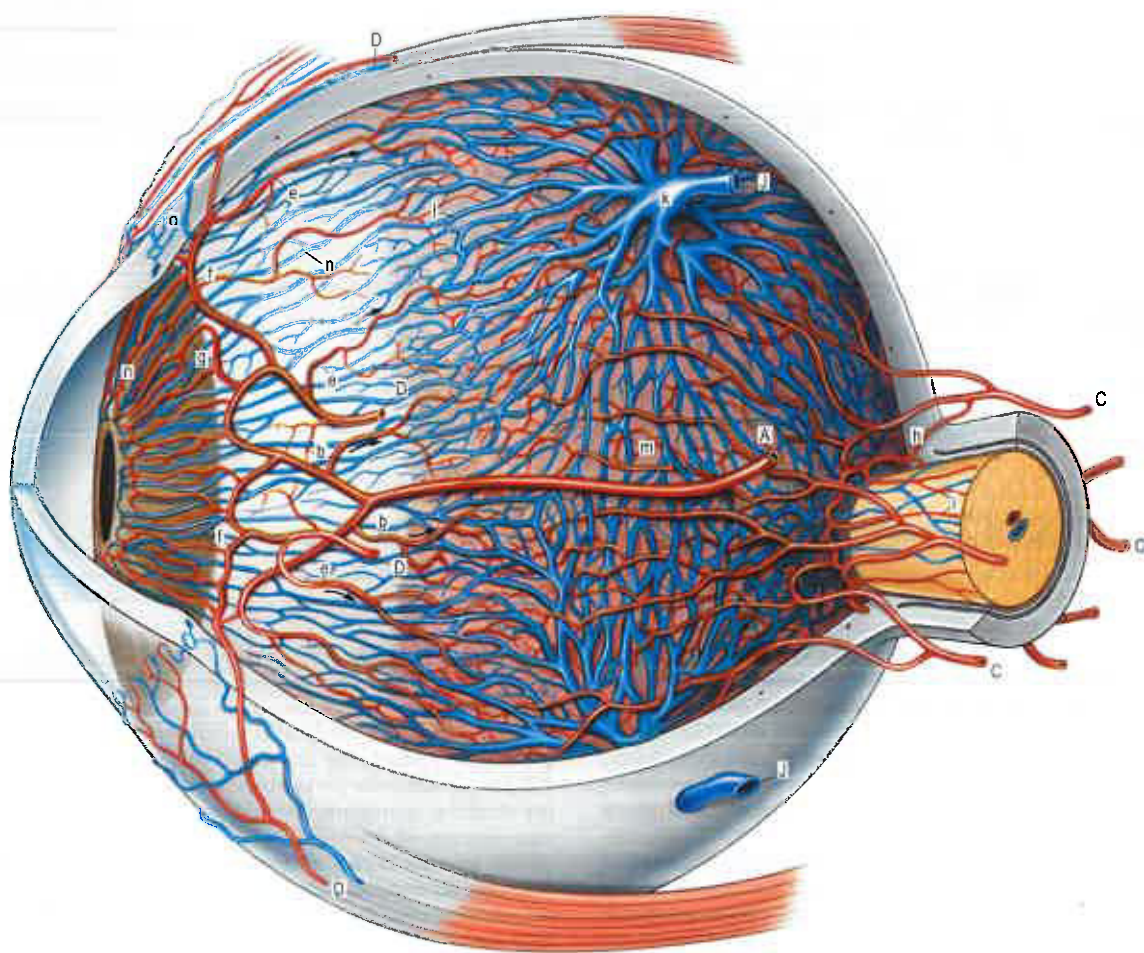


Fig. 34.8 Vascolarizzazione dell'uvea. Le arterie ciliari posteriori lunghe, una delle quali è visibile (A), si biforcano a livello dell'*ora serrata* (b) e alimentano i capillari della parte anteriore della coroide. Le arterie ciliari posteriori brevi (C) si dividono immediatamente per formare la parte posteriore della coriocapillare. Le arterie ciliari anteriori (D) inviano rami ricorrenti per la coriocapillare (e) e rami anteriori per il grande cerchio arterioso (f). Rami provenienti dal cerchio si prolungano nell'iride (g) e verso il limbo. Rami delle arterie ciliari posteriori brevi (C) costituiscono un cerchio anastomotico (di Zinn) (h) intorno al disco ottico, dal quale dei piccoli rami (i) si uniscono in una rete arteriosa sul nervo ottico. Le vene vorticosi (J) si formano in seguito all'unione (k) delle tributarie sopracoroidee (l). Sono mostrate anche vene tributarie più piccole (m, n). Le vene che drenano il seno venoso della sclera (o) si congiungono alle vene ciliari anteriori e alle vene tributarie vorticosi. (Da Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE 1971 *Histology of the Human Eye*. Philadelphia: WB Saunders, con autorizzazione.)

ciliare), relativamente liscia e sottile, è adiacente all'*ora serrata* e rappresenta un comodo punto di accesso per gli strumenti oculistici durante la chirurgia vitreoretinica e per le iniezioni intraoculari. L'intero corpo ciliare è rivestito da un doppio epiteli, in cui lo strato interno è del tipo non pigmentato, mentre lo strato esterno presenta melanina. A livello dell'*ora serrata*, l'epitelio pigmentato della retina si continua con l'epitelio pigmentato esterno della *pars plana*, mentre la retina nervosa viene sostituita da un epitelio ciliare interno non pigmentato (si veda Fig. 34.24). Anteriormente, questo doppio epiteli continua al di sopra della *pars plicata*, fino a fondersi con il doppio epiteli sulla faccia posteriore dell'iride (dove anche lo strato interno di cellule accumula melanina). In direzione dei meridiani, la *pars plicata* anteriore viene increspata da 70-80 processi ciliari che si irradiano dalla base dell'iride (si vedano Figg. 34.9 e 34.10). Nell'occhio giovane tali processi costituiscono delle strutture posizionate in modo approssimativamente parallelo mentre nell'adulto i loro fianchi diventano meno regolari e appaiono più spessi. Un'increspatura minore, o plica ciliare, giace nella vallecchia tra la maggior parte dei processi. Le creste dei processi sono meno pigmentate, dando loro la parvenza di strie bianche (o luminose), da cui deriva il nome ciliare. I legamenti sospensori, che si inseriscono sul cristallino, si estendono fino dentro le vallecchie tra i processi ciliari e decorrono oltre questi ultimi per fondersi con la lamina basale dello strato epiteliale superficiale della *pars plana*. I loro punti di inserzione sono segnati da strie che passano posteriormente dalle vallecchie della *pars plicata*, attraverso la *pars plana*, fino quasi agli apici dei processi dentati dell'*ora serrata* (si veda Fig. 34.9).

Epitelio ciliare

L'epitelio ciliare è bilaminare e consiste di due strati di cellule epiteliali che derivano embriologicamente dai due foglietti del calice ottico. Lo strato superficiale è composto da cellule cilindriche al di sopra della *pars plana* e da cellule cubiche sui processi ciliari della *pars plicata*, e diventa irregolare e maggiormente appiattito tra i processi. Tali cellule sono poco pigmentate o non lo sono affatto. Al contrario, lo strato esterno dell'epitelio ciliare presenta cellule cubiche ripiene di melanina. Sebbene solitamente i due strati siano saldamente congiunti, del trasudato può separarli in condizioni patologiche. Lo strato pigmentato aderisce allo stroma del corpo ciliare mediante la sua lamina basale, che si continua posteriormente nella lamina basale della coroide. In seguito all'invaginazione del calice ottico durante lo sviluppo, una lamina basale va a rivestire la superficie libera del doppio strato, che si continua con la membrana limitante interna della retina.

L'epitelio ciliare è responsabile della secrezione dell'umore acqueo, mentre l'epitelio pigmentato esterno contribuisce ulteriormente all'effetto "scatoia nera" dell'occhio, così come l'epitelio pigmentato della retina, l'epitelio pigmentato corioide e dell'iride posteriore, che assorbono la luce non diretta, in modo da migliorare la qualità dell'immagine.

Stroma ciliare

Lo stroma ciliare è composto prevalentemente da fasci lassi di fibre collagene, che formano un denso agglomerato tra il muscolo ciliare e i processi soprastanti, estendendosi all'interno di entrambi. Accoglie inoltre molti

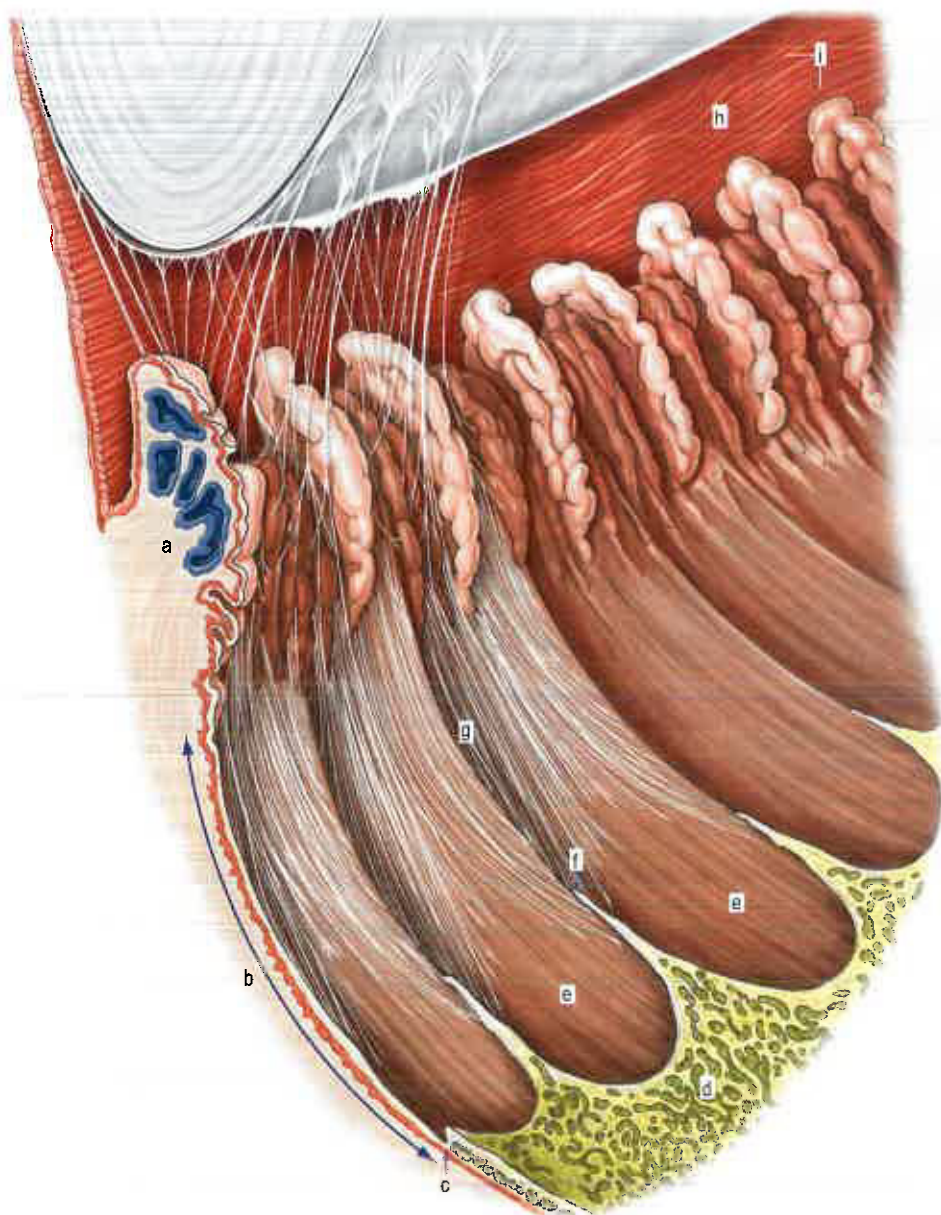


Fig. 34.9 Regione ciliare vista dall'interno dell'occhio. Superiormente si nota il margine del cristallino, sul quale si inseriscono le fibre della zonula (legamento sospensore) per i processi della *pars plicata* (corona ciliare) del corpo ciliare (a). La *pars plana* (orbicolare ciliare) (b) presenta un margine provvisto di merlature, l'*ora serrata* (c), che la separa dalla retina (d). Fiancheggiando i "recessi" (e) di quest'ultima, si osservano i processi dentati (f), con cui si continuano le creste lineari, o strie (g): le stesse strie si estendono anteriormente tra i processi ciliari principali, fornendo un'inserzione per le fibre zonulari più lunghe. La faccia posteriore dell'iride mostra dei solchi radiali (h) e circonferenziali (i). (Da Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE 1971 *Histology of the Human Eye*. Philadelphia: WB Saunders, con autorizzazione.)

dei rami più grandi dei vasi ciliari. Nei processi ciliari si concentra un reticolo denso di grandi capillari fenestrati (fino a 35 μm di diametro), il che facilita il passaggio delle sostanze dal plasma sanguigno durante la produzione dell'umore acqueo. Anteriormente, vicino alla periferia dell'iride, il grande cerchio arterioso (si veda Fig. 34.8) è costituito da anastomosi tra le arterie ciliari anteriori e le arterie ciliari posteriori lunghe, rami dell'arteria oftalmica (si veda Fig. 33.13). Le vene ciliari, che drenano anche l'iride, si dirigono posteriormente per unirsi alle vene vorticosi della coroide.

Muscolo ciliare

Il muscolo ciliare consta di cellule muscolari lisce, gran parte delle quali si inserisce sullo sperone sclerale, disponendosi secondo tre diversi orientamenti. Le fibre più esterne sono meridiane o longitudinali e posteriormente si continuano nello stroma della coroide. Le fibre più interne deviano notevolmente dallo sperone e decorrono in modo circonferenziale, per costituire uno sfintere prossimalmente al margine del cristallino. Obliquamente, delle fibre radiali di interconnessione decorrono tra questi due strati muscolari, costituendo spesso un reticolo intrecciato (si veda Fig. 34.2; Fig. 34.11).

Riflesso dell'accomodazione

A riposo, in un occhio emmetrope, gli oggetti lontani vengono messi a fuoco sulla retina. Per mettere a fuoco gli oggetti più vicini, il potere diottrico dell'occhio deve essere incrementato, il che si ottiene attraverso

so l'aumento della curvatura del cristallino. A riposo, il cristallino è sottoposto alla trazione dei legamenti zonulari, per cui risulta appiattito. Durante l'accomodazione, il muscolo ciliare si contrae, spostando il corpo ciliare in avanti e internamente verso l'asse ottico. Tutte le porzioni muscolari agiscono in sinergia e la trazione sui legamenti zonulari si allenta. Dato che il cristallino è ricoperto da una capsula elastica, una volta che la trazione su di esso si è allentata, assume una forma più convessa, adeguata alla messa a fuoco degli oggetti più vicini. Il raggio di curvatura della faccia anteriore del cristallino si modifica notevolmente durante l'accomodazione. Questa descrizione classica dell'accomodazione, proposta per la prima volta da Helmholtz quasi un secolo fa, è ancora generalmente accettata, nonostante si continuino a discutere i dettagli dei ruoli delle diverse strutture oculari (Charman 2008).

Le informazioni che, dalla retina, giungono alla corteccia visiva non costituiscono, in senso stretto, il braccio efferente di un riflesso semplice, ma consentono alle aree visive di valutare la nitidezza degli oggetti presenti nel campo visivo. Le informazioni corticali efferenti passano all'area pretettale e da lì al nucleo di Edinger-Westphal, dove hanno sede i neuroni parasimpatici pregangliari i cui assoni decorrono nel nervo oculomotore e contraggono sinapsi nel ganglio ciliare all'interno dell'orbita (Fig. 34.12). Le fibre postgangliari (nervi ciliari brevi) innervano il muscolo ciliare, provocandone la contrazione. È presente anche una scarsa innervazione simpatica del muscolo ciliare, ma la capacità di rilassamento del muscolo da parte dell'ortosimpatico è molto limitata.

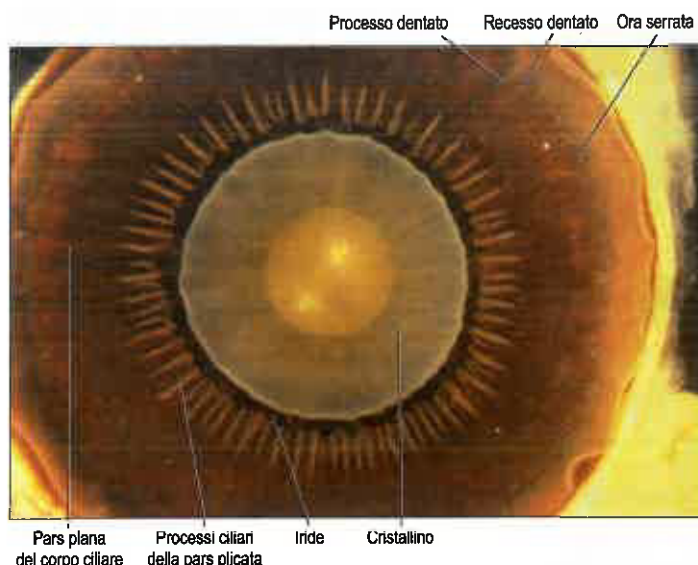


Fig. 34.10 Faccia posteriore della metà anteriore dell'occhio, che mostra l'interruzione della retina nervosa a livello dell'ora serrata e del corpo ciliare. Il cristallino ha conservato una trasparenza sufficiente a evidenziare il margine dell'iride: il perimetro increspato del cristallino è dovuto alla trazione esercitata dai legamenti sospensori (non visibili), che ivi si inseriscono.

Solitamente l'accomodazione si accompagna alla costrizione della pupilla, provocata dalla contrazione del muscolo sfintere della pupilla, e ai movimenti oculari di convergenza, causati dalla contrazione dei muscoli retti mediale, superiore e inferiore (tutti innervati dal nervo oculomotore). Ciò costituisce la "triade da vicino", che può essere interrotta in diverse patologie.

Strato sopracciliare

Il sottile strato sopracciliare separa la sclera dal muscolo ciliare ed è prevalentemente composto dalle fibre collagene derivanti dai due strati che esso separa. Costituisce inoltre un percorso alternativo "non convenzionale" (al di fuori del canale di Schlemm) per il drenaggio dell'umore acqueo.

IRIDE

L'iride è un diaframma regolabile intorno a un foro centrale (lievemente mediale rispetto al centro geometrico), la pupilla. È situata tra la cornea e il cristallino ed è immersa nell'umore acqueo (si veda Fig. 34.1), dividendo parzialmente il segmento anteriore in una camera anteriore, circoscritta dalla cornea e dall'iride, e una camera posteriore, che si trova tra l'iride e il cristallino anteriormente al corpo vitreo. L'efficacia dell'iride nell'arrestare il passaggio della luce è principalmente dovuta alla presenza posteriormente di un doppio strato epiteliale densamente pigmentato. L'apertura pupillare viene regolata dall'azione di due muscoli, il dilatatore e lo sfintere della pupilla.

Vista dal davanti, l'iride può essere suddivisa in una grande zona ciliare, adiacente al corpo ciliare, e in una più piccola zona pupillare interna (Fig. 34.13). Le due regioni si uniscono a livello del cosiddetto "colaretto". La faccia anteriore dell'iride presenta spesso delle ampie depressioni (cripte di Fuchs) e, a livello del margine pupillare, l'epitelio pigmentato posteriore si rende visibile sotto forma di "colletto pupillare".

In sezione trasversale, nell'iride si possono notare varie sottoregioni (Fig. 34.14). In direzione anteroposteriore si riscontrano: uno strato marginale anteriore, lo stroma (che accoglie il muscolo sfintere della pupilla), e due strati epiteliali pigmentati, il più anteriore dei quali contiene il muscolo dilatatore della pupilla. È più sottile a livello delle sue radici (circa 200 μm), dove si inserisce il corpo ciliare, ed è più spessa a livello del colaretto.

Strato marginale anteriore

La faccia anteriore dell'iride non è un epitelio a sé stante, bensì uno strato modificato dello stroma irideo, formato principalmente da un

aumentato numero di fibroblasti che costituiscono una rete sulla faccia anteriore, con uno strato sottostante di melanociti. Alla periferia dell'iride, lo strato marginale anteriore si fonde al tessuto connettivo trabecolare dell'angolo iridocorneale e a livello del margine pupillare si unisce all'epitelio della faccia posteriore dell'iride.

Il colore dell'iride è il prodotto dell'effetto combinato della riflessione/assorbimento mediati dal tessuto connettivo irideo e della concentrazione di pigmento nello strato marginale anteriore e, in misura minore, nello stroma irideo. La distribuzione del pigmento è spesso irregolare, il che produce la presenza di piccole macchie. Quando il pigmento è quasi del tutto assente il colore è azzurro chiaro, tranne che negli strati epiteliali posteriori (condizione alla nascita).

Stroma

Lo stroma irideo è costituito da fibroblasti, melanociti e una matrice di collagene lasso, ma è privo di tessuto elastico. Gli spazi intercellulari comunicano liberamente con la camera anteriore. Possono essere presenti poche grandi "cellule a grappolo" densamente pigmentate: si tratta di fagociti contenenti lisosomi e melanosomi fagocitati. Lo stroma accoglie i vasi e i nervi locali. Un agglomerato di cellule muscolari lisce, nei pressi del margine pupillare, forma uno sfintere contrattile anulare della pupilla (si veda oltre).

Strati epiteliali

La superficie epiteliale che riveste posteriormente l'iride è una continuazione dell'epitelio bilaminare del corpo ciliare ed è costituita dai due strati del cosiddetto calice ottico. La pupilla, attraverso cui tale epitelio si incurva per un breve tratto sulla faccia anteriore a costituire il colletto pigmentato, corrisponde all'orifizio del calice ottico.

Lo strato di cellule epiteliali più vicine allo stroma è denominato, piuttosto ambigualmente, epitelio anteriore, anche se giace posteriormente allo stesso stroma. Le sue cellule sono pigmentate, così come lo sono quelle dello strato corrispondente nell'epitelio ciliare. Esse danno origine al muscolo dilatatore della pupilla (si veda oltre). In direzione vitreale rispetto a questo strato, ve ne è un altro formato da cellule densamente pigmentate, l'epitelio posteriore, che si continua con lo strato interno non pigmentato dell'epitelio ciliare. Come appare chiaro dalle immagini in vivo, la regione pupillare dell'iride poggia sulla faccia anteriore del cristallino (si veda Fig. 34.3B). La sua faccia posteriore reca pertanto numerosi rilievi radiali che agevolano il passaggio dell'umore acqueo dalla camera posteriore a quella anteriore. Le cellule epiteliali contigue aderiscono saldamente fra di loro tramite diversi tipi di giunzioni, le quali fanno sì che lo strato possa resistere alle escursioni dell'iride durante le modificazioni del diametro pupillare (Fig. 34.15).

Muscoli dell'iride

Muscolo sfintere della pupilla

Il muscolo sfintere della pupilla è un anello muscolare liscio e piatto, largo circa 750 μm e spesso 150 μm . Le sue cellule muscolari fusiformi fittamente stipate sono per lo più disposte in piccoli fasci, come nel muscolo ciliare, e decorrono circonferenzialmente intorno alla pupilla (si veda Fig. 34.13). Il tessuto connettivo collagene si trova davanti e dietro le fibre muscolari. È molto compatto posteriormente, dove fissa lo sfintere all'estremità pupillare del muscolo dilatatore, inserendosi sullo strato epiteliale a livello del margine pupillare. Piccoli assoni, in gran parte non mielinizzati, si ramificano tra i fasci nel tessuto connettivo.

Muscolo dilatatore della pupilla

Il muscolo dilatatore della pupilla forma un esile strato appena anteriore rispetto all'epitelio della faccia posteriore dell'iride. Le sue "fibre" sono date dai processi muscolari dello strato anteriore di questo epitelio, le cui cellule sono pertanto mioepiteliali. Tali cellule presentano miofilamenti per tutta la loro lunghezza, i quali sono però più numerosi nei processi muscolari basali e fusiformi delle cellule che, all'incirca, sono spessi 4 μm , larghi 7 μm e lunghi 60 μm . Formano uno strato dello spessore di 3-5 elementi per la maggior parte dell'iride, dalla sua periferia al perimetro esterno dello sfintere, a cui si sovrappongono per un breve tratto. Qui il muscolo dilatatore si dirada e invia dei prolunga-

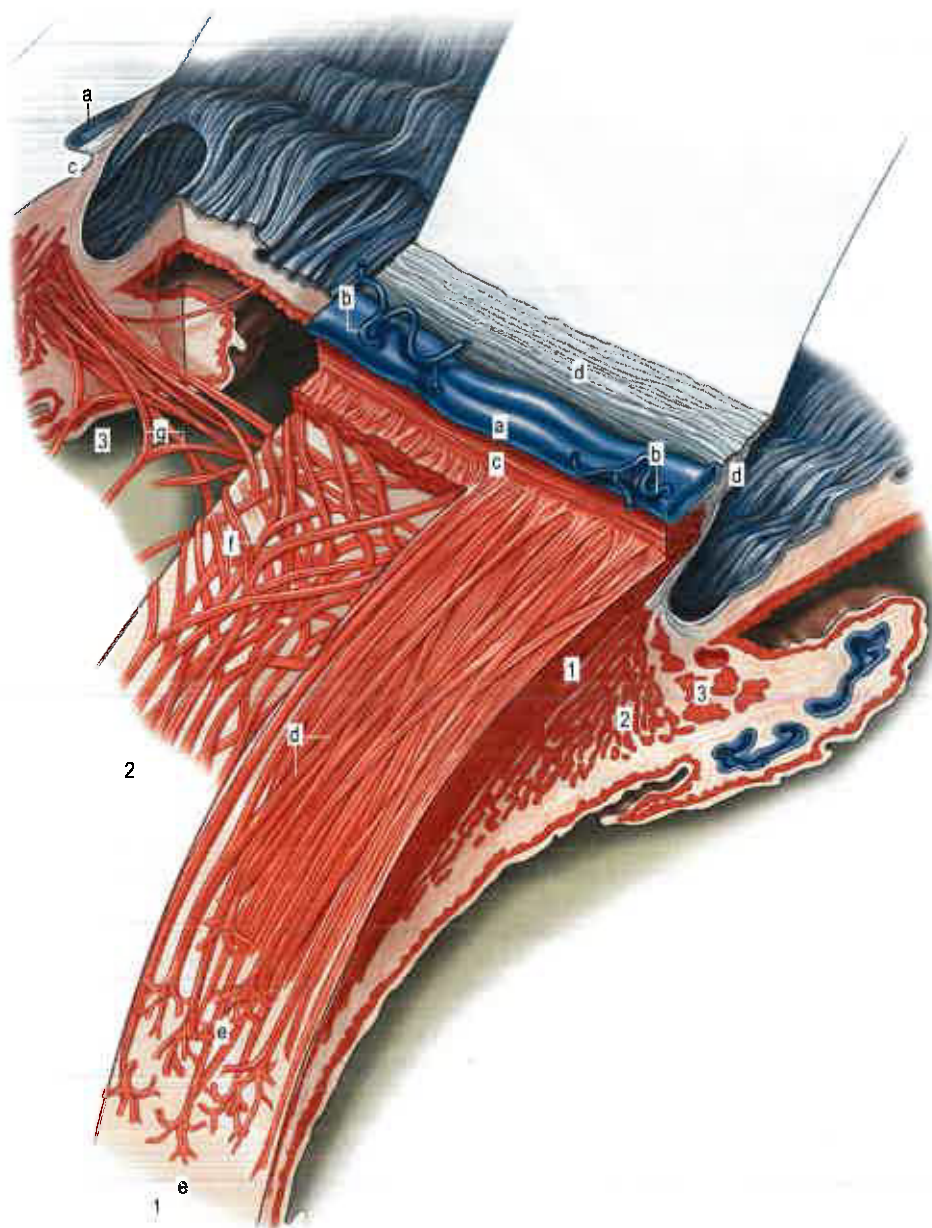


Fig. 34.11 Muscolo ciliare e sue componenti. Gli strati delle fibre muscolari meridiane o longitudinali (1), radiali od oblique (2) e circolari o sfinteriche (3) vengono mostrati mediante rimozione successiva verso l'interno dell'occhio. La cornea e la sclera sono state rimosse, lasciando il canale di Schlemm (a), le vene collettrici (b), lo sperone sclerale (c) e il sistema trabecolare (d). Le fibre meridiane (1) spesso mostrano degli incroci notevolmente angolati (d) e terminano nelle stelle epicoroidali (e). Le fibre radiali si intrecciano ad angolo ottuso (f) e, nel muscolo ciliare circolare, è possibile osservare delle giunzioni simili, con angoli ancora più ampi (g). (Da Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE 1971 *Histology of the Human Eye*. Philadelphia: WB Saunders, con autorizzazione.)

menti per unirsi allo sfintere. Diversamente dalle porzioni apicali delle cellule mioepiteliali, questi processi possiedono una lamina basale e si uniscono mediante *gap junction*, come quelle tra le cellule muscolari sfinteriche. Piccoli assoni non mielinizzati passano tra i loro processi muscolari, terminando su di essi (si veda Fig. 34.15).

Innervazione dei muscoli dell'iride

L'iride è innervata principalmente dai nervi ciliari lunghi e brevi. I nervi ciliari brevi, che contengono gli assoni parasimpatici postgangliari mielinizzati derivati dal ganglio ciliare (si vedano Figg. 33.17 e 34.12), innervano il muscolo sfintere della pupilla, perdendo la loro guaina mielinica ben prima di penetrare nel muscolo. Il muscolo dilatatore viene innervato da fibre simpatetiche postgangliari non mielinizzate provenienti dal ganglio cervicale superiore, il cui decorso è più variabile. Alcune fibre viaggiano attraverso il ganglio ciliare e raggiungono l'occhio tramite i nervi ciliari brevi, mentre altre possono decorrere nei nervi ciliari lunghi, che costituiscono delle ramificazioni del nervo nasociliare. In studi sperimentali sugli animali, inclusi quelli sui primati, nei muscoli dilatatore e sfintere è stata identificata una piccola frazione aggiuntiva di terminazioni nervose, rispettivamente parasimpatica e simpatica. Nonostante nell'iride siano state notate delle cellule gangliari, la maggior parte degli assoni è probabilmente di natura postgangliare. Essi formano un plesso intorno alla periferia dell'iride, dal quale si

estendono delle fibre per l'innervazione dei due muscoli, dei vasi e dello strato marginale anteriore: qualche fibra può essere afferente, mentre altre sono vasomotorie.

Riflesso pupillare alla luce

Il diametro pupillare varia da circa 2 mm quando costretto del tutto (miosi) alla luce intensa, fino a quasi 8 mm quando dilatato all'oscurità (midriasi) e presenta un'escursione ancora più ampia sotto l'effetto di farmaci. La conseguente variazione dell'area pupillare (al massimo un fattore di 16) inciderà chiaramente sulla quantità di luce che andrà a impressionare la retina. Tuttavia, rispetto all'intera gamma di illuminazione entro cui gli esseri umani possono conservare un certo grado di visione (circa 10 unità logaritmiche), tale effetto, benché importante, è relativamente piccolo. La maggior parte dei meccanismi per l'adattamento buio/luce è retinica e di natura nervosa o biochimica. Il miglioramento dell'acuità visiva imitando la luce al centro del cristallino, e quindi riducendo l'entità dell'aberrazione sferica, è una funzione altrettanto importante della costrizione pupillare.

Se è illuminato soltanto un occhio, la pupilla di quell'occhio si contrae (risposta diretta), così come la pupilla dell'occhio controlaterale, non illuminato (risposta consensuale). Mentre la modificazione del diametro pupillare è di solito considerata una risposta riflessa a cambiamenti dell'intensità luminosa, la pupilla si contrae anche durante la

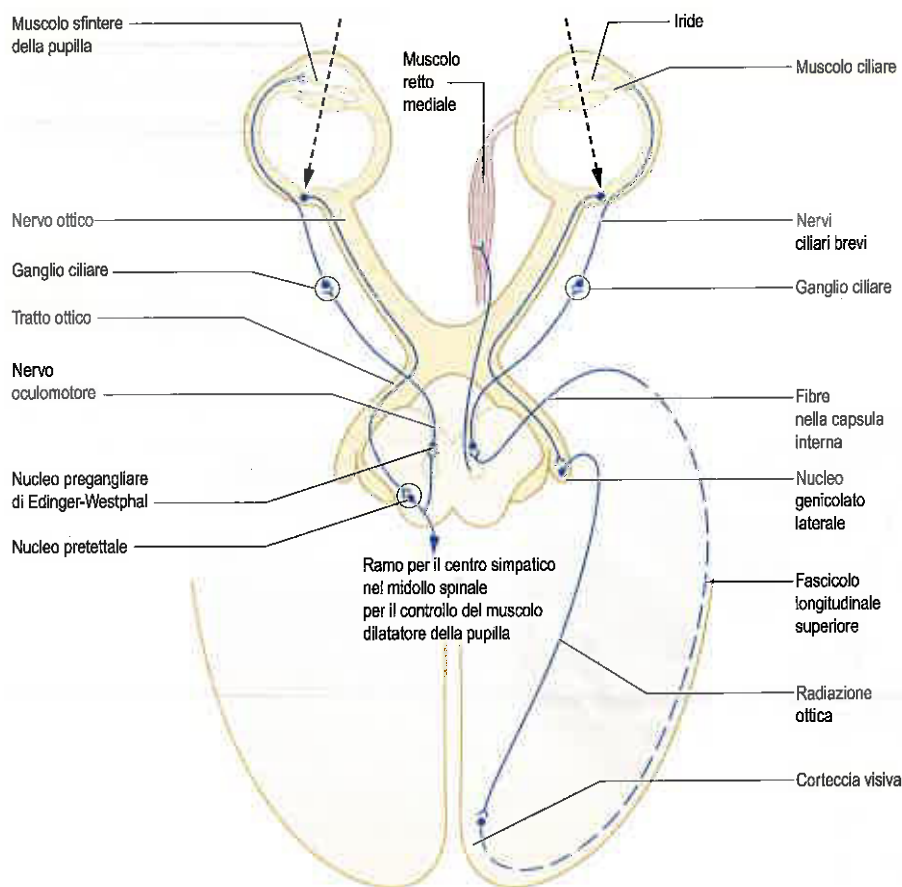


Fig. 34.12 Vie nervose per il riflesso pupillare alla luce (a sinistra) e per il riflesso dell'accomodazione (a destra). (Da Oxford Textbook of Functional Anatomy, Vol 3 Head and Neck, MacKinnon P, Morris J (eds) 1990. Per gentile concessione di Oxford University Press.)

visione di oggetti vicini (come parte della triade da vicino; si veda sopra) e in risposta a stimoli dolorosi; può anche essere influenzata, in una certa misura, da fattori corticali più complessi.

Nella costrizione pupillare, la luce, agendo su entrambi i fotorecettori retinici classici (coni e bastoncelli) e sulle cellule gangliari retiniche intrinsecamente fotosensibili, dà origine all'impulso nervoso nelle stesse cellule gangliari retiniche. L'impulso viene condotto lungo il nervo ottico, attraverso il chiasma e lungo il tratto ottico. Sebbene la maggioranza delle fibre del tratto termini nel nucleo genicolato laterale del talamo, un piccolo numero abbandona il tratto ottico prima di raggiungere il talamo, a livello del braccio superiore, per contrarre sinapsi nel nucleo pretettale olivare. Le informazioni vengono ritrasmesse dal nucleo pretettale a opera di brevi neuroni che bilateralmente prendono rapporto sinaptico con i neuroni parasimpatici pregangliari del nucleo di Edinger-Westphal (nel complesso del nervo oculomotore, a livello del mesencefalo rostrale). Gli impulsi efferenti decorrono lungo le fibre parasimpatiche trasportate nell'orbita dal nervo oculomotore, dove contraggono sinapsi nel ganglio ciliare. Le fibre postgangliari viaggiano nei nervi ciliari brevi fino al muscolo sfintere della pupilla che, contrendosi, riduce il diametro pupillare (si veda Fig. 34.12).

La dilatazione pupillare è provocata dalla diminuzione dell'attività parasimpatica sul muscolo sfintere (si veda sopra) e dall'attivazione simpatica del muscolo dilatatore. Le fibre simpatiche pregangliari originano dai neuroni nella colonna laterale del primo e del secondo segmento toracico, passando attraverso il tronco simpatico al ganglio cervicale superiore. I neuroni postgangliari decorrono verso l'alto nel collo accanto all'arteria carotide interna, costituendo il nervo carotideo interno; a livello del seno cavernoso il nervo termina per formare una rete intricata di fibre, il plesso carotideo, intorno all'arteria omonima. Alcuni degli assoni provenienti dal plesso formano la radice simpatica del ganglio ciliare, passano attraverso il ganglio omonimo senza contrarre sinapsi e, viaggiando prevalentemente nei nervi ciliari brevi, innervano il muscolo dilatatore.

Vascularizzazione dell'iride

L'iride riceve il proprio apporto vascolare dalle arterie ciliari anteriori e posteriori lunghe (si vedano Figg. 33.13 e 34.8). Nel raggiungere il mar-

gine di attacco dell'iride, entrambe le arterie ciliari lunghe si dividono in un ramo superiore e in un ramo inferiore. I rami si anastomizzano con le corrispondenti arterie controlaterali e con le arterie ciliari anteriori per formare il grande cerchio arterioso (dell'iride) a livello della sua base (si vedano Figg. 34.13 e 34.14). Da tale cerchio i vasi convergono verso il margine libero dell'iride dove formano anse e diventano vasi venosi. A livello del collareto, arterie e vene si anastomizzano per costituire un piccolo cerchio arterioso incompleto (dell'iride). Le arterie e le vene più piccole presentano una struttura molto simile e spesso sono leggermente elicoidali, il che consente loro di adattarsi alle modificazioni della forma dell'iride al variare del diametro pupillare. Tutti i vasi, inclusi i capillari, hanno un endotelio non fenestrato, ma possiedono una rilevante e generalmente spessa lamina basale. Nelle arterie o nelle vene non vi è una membrana elastica e, specialmente nelle vene, sono presenti alcune cellule muscolari lisce. Il tessuto connettivo della tonaca media è di tipo lasso, mentre l'avventizia è formata da collagene molto compatto, a tal punto che sembra quasi formare un canale separato.

CRISTALLINO, UMORE ACQUEO E CORPO VITREO

La cornea, l'umore acqueo, il cristallino e il corpo vitreo, spesso congiuntamente definiti come i mezzi diottrici dell'occhio, permettono la formazione dell'immagine sulla retina attraverso la trasmissione e la rifrazione della luce. In aggiunta, l'umore acqueo fornisce le sostanze nutritive per la cornea e il cristallino non vascularizzati e rimuove i loro prodotti di scarto metabolico, oltre a produrre la pressione endoculare che preserva la forma dell'occhio.

UMORE ACQUEO

L'umore acqueo deriva dal plasma presente nei capillari fenestrati dei processi ciliari. La componente più importante dell'acqueo, così come del plasma, è l'acqua e la composizione dei due liquidi è più o meno simile, anche se differiscono per quanto riguarda la concentrazione di alcuni elettroliti e soluti organici. Per salvaguardare la chiarezza ottica, la barriera sangue-acqueo garantisce anche una concentrazione molto

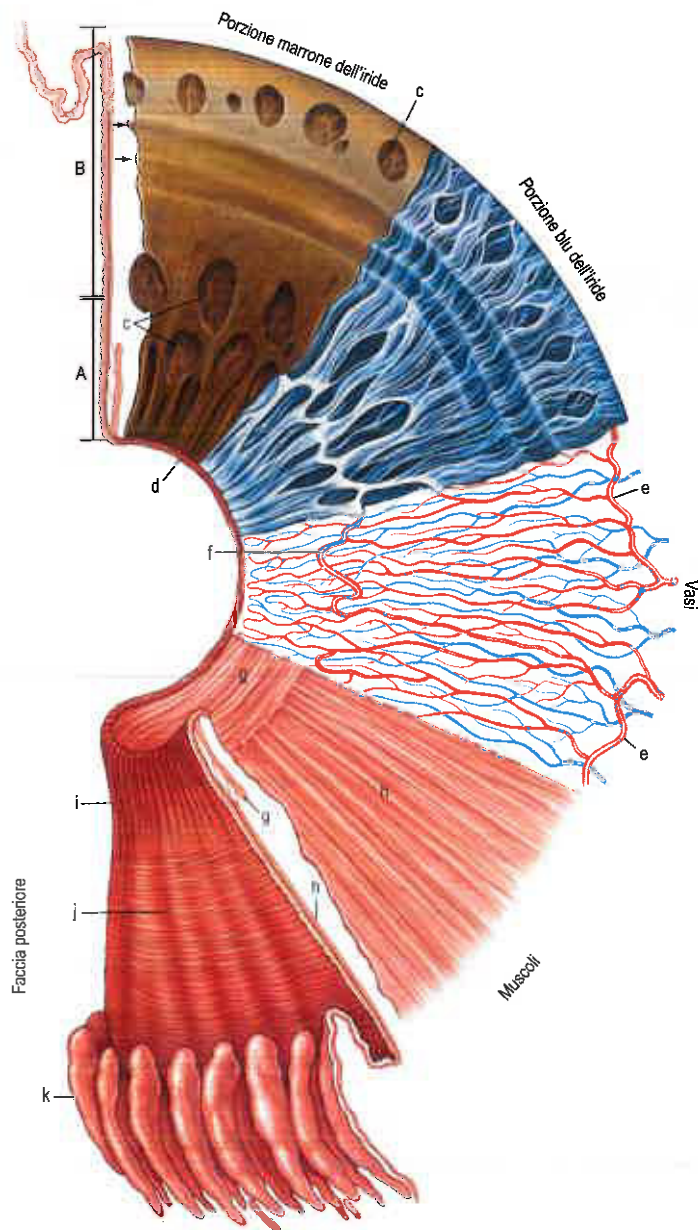


Fig. 34.13 Veduta combinata delle superfici e degli strati interni dell'iride. Partendo dall'alto e procedendo in senso orario, le zone pupillare (A) e ciliare (B) vengono mostrate in sezioni successive. La prima (iride marrone) mostra lo strato marginale anteriore e gli orifici delle cripte (c). Nella seconda sezione (iride blu), lo strato è molto meno cospicuo e le trabecole stromali sono maggiormente visibili. La terza sezione rivela i vasi dell'iride, inclusi il grande cerchio arterioso (e) e il piccolo cerchio arterioso incompleto (f). Il quarto segmento mostra lo strato muscolare, compresi i muscoli sfintere (g) e dilatatore (h) della pupilla. Il "colletto pupillare" estroflesso dell'epitelio della faccia posteriore dell'iride (d) compare in tutte le sezioni. L'ultima sezione, rivoltata per scopi illustrativi, ritrae quest'ultima faccia iridea, evidenziando le pieghe radiali (i e j) e gli adiacenti processi ciliari (k). (Da Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE 1971 *Histology of the Human Eye*. Philadelphia: WB Saunders, con autorizzazione.)

bassa di proteine nell'acqueo stesso (generalmente <1% della concentrazione del plasma). L'infiammazione dell'uvea anteriore può provocare una rottura di tale barriera e la presenza di proteine nell'acqueo, determinando una dispersione luminosa che si manifesta clinicamente come "bagliore".

L'acqueo è secreto attivamente nella camera posteriore dall'epitelio che giace sui processi ciliari. Passa intorno all'equatore del cristallino e defluisce attraverso la pupilla nella camera anteriore, dove circola prima di venire drenato in corrispondenza dell'angolo iridocorneale. La maggior parte dell'acqueo viene drenata dall'occhio me-

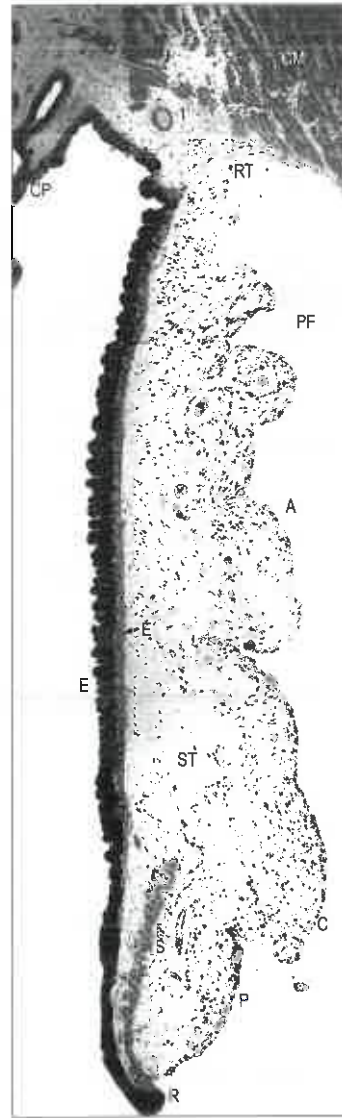


Fig. 34.14 Sezione meridiana di un'iride. La faccia posteriore è rivestita da un doppio epitelio (E, E'); la freccia indica i processi dello strato epiteliale anteriore che vanno a costituire il muscolo dilatatore della pupilla. L'iride si trova in contrazione, come mostrato dall'epitelio ispessito di fronte al muscolo dilatatore e diradato di fronte al muscolo sfintere, nonché dalla brevità della zona pupillare. Abbreviazioni: A, strato marginale anteriore; C, collaretto; CM, muscolo ciliare; CP, processi ciliari; I, grande cerchio dell'iride; P, regione pupillare dell'iride; PF, pieghe nella faccia anteriore, verso la radice; R, colletto pupillare; RT, radice; S, muscolo sfintere della pupilla; ST, stroma.

dante il sistema trabecolare nel canale di Schlemm, da cui defluisce nelle vene episclerali. Tuttavia, una piccola quantità fuoriesce attraverso il muscolo ciliare negli spazi sopraciliare e supracoroideo (via uveosclerale).

Qualsiasi interferenza nel drenaggio dell'umore acqueo nel canale di Schlemm aumenta la pressione endoculare e conduce al glaucoma. Il glaucoma è "primario" oppure secondario a una specifica anomalia o patologia dell'occhio. Il glaucoma primario può essere ad "angolo chiuso", quando l'angolo di filtrazione è ristretto a causa della eccessiva vicinanza della radice dell'iride alla cornea, oppure più comunemente ad "angolo aperto", se l'entrata dell'acqueo nei tessuti angolari non è ostacolata. Nella forma più frequente di glaucoma primario ad angolo aperto, le modificazioni patologiche all'interno del sistema trabecolare riducono la capacità di drenaggio dell'acqueo, innalzando, pertanto, la pressione endoculare. Un prolungato aumento della pressione comporta un deficit progressivo del campo visivo a causa del danno meccanico diretto agli assoni delle cellule gangliari della retina (soprattutto a livello della papilla del nervo ottico), della compromissione della vascolarizzazione della papilla del nervo ottico, o di entrambi.

CRISTALLINO

Il cristallino è un corpo trasparente, capsulato e biconvesso immerso nell'umore acqueo, la cui funzione è quella di regolare la messa a fuoco oculare. Posteriormente, prende contatto con la fossa jaloidea del corpo vitreo. Anteriormente, forma un anello di contatto con il margine posteriore della regione pupillare dell'iride, ma più lontano rispetto

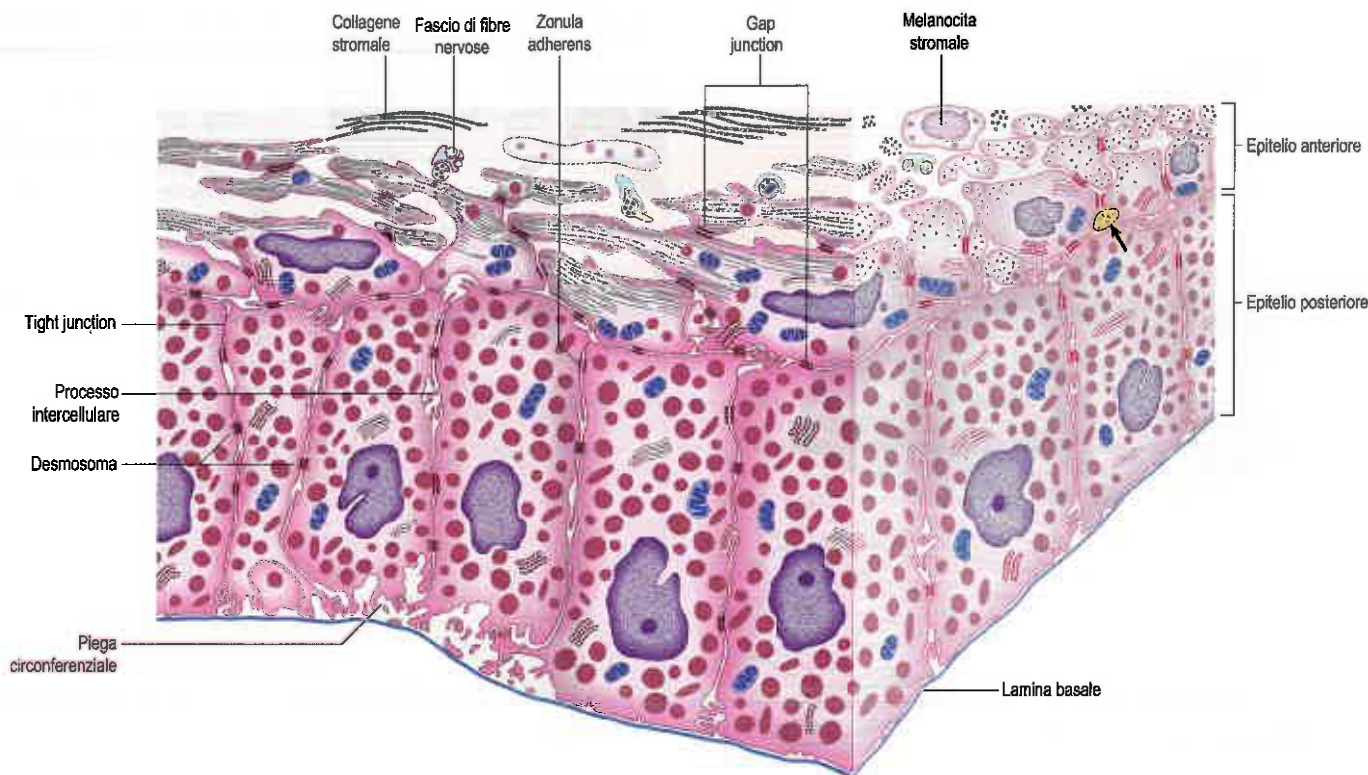


Fig. 34.15 Strutture posteriori dell'iride. Muscolo dilatatore della pupilla mostrato in sezione trasversale a destra e in sezione longitudinale a sinistra (la freccia evidenzia una rara terminazione nervosa più profonda).

all'asse del cristallino la distanza tra i due aumenta per costituire la camera posteriore dell'occhio (si veda Fig. 34.1; Fig. 34.16). Il cristallino è circondato dai processi ciliari ed è legato a essi tramite le fibre zonulari, che si diramano principalmente dalla *pars plana* del corpo ciliare. Congiuntamente, le fibre formano la zonula che tiene in sede il cristallino e trasmette a esso le forze capaci di distenderlo.

La convessità anteriore del cristallino è meno pronunciata di quella della faccia posteriore. I punti centrali di queste facce sono dati dai poli anteriore e posteriore del cristallino e la linea che li mette in connessione ne costituisce l'asse. La circonferenza marginale del cristallino rappresenta il suo equatore.

Alla nascita, il cristallino è incolore e lascia passare senza problemi tutte le lunghezze d'onda, dall'infrarosso fin quasi agli UV. Tuttavia, nel corso della vita, la quantità di radiazioni a onde corte trasmesse si riduce fino a che, in vecchiaia, il cristallino assume una sfumatura ambrata, dal momento che assorbe la radiazione visibile a onde corte, riducendo così, nei soggetti anziani, la sensibilità al blu. In corso di cataratta, il cristallino si opacizza gradualmente.

Le dimensioni del cristallino sono otticamente e clinicamente importanti, ma si modificano con l'età a causa di una crescita continua. Alla nascita, il suo diametro equatoriale è di 6,5 mm: in un primo momento aumenta rapidamente, quindi più lentamente fino a raggiungere i 9 mm all'età di 15 anni. La crescita prosegue poi ancora più gradualmente sino a raggiungere i 9,5 mm nella 9a decade. La lunghezza assiale del cristallino aumenta da 3,5-4 mm alla nascita fino a 4,75-5 mm all'età di 95 anni. Il cristallino si appiattisce nel corso della 1ª decade (Mutti et al. 1998). Nell'adulto, il raggio medio delle facce anteriore e posteriore è rispettivamente di 10 mm e 6 mm. Questi raggi si riducono in età più avanzata e, con l'ispessirsi del cristallino, la faccia anteriore aumenta il suo grado di curvatura a tal punto che, in vecchiaia, il cristallino spinge lievemente l'iride in avanti, predisponendo l'occhio dell'anziano allo sviluppo di glaucoma da angolo chiuso.

Il cristallino consta di tre strati (Fig. 34.17). È interamente circondato dalla capsula del cristallino e, per la maggior parte, è composto da cellule allungate (fibre del cristallino), le quali sulla faccia anteriore, fino all'equatore, sono rivestite da un singolo strato di cellule epiteliali. Il cristallino non è vascolarizzato ed è privo di fibre nervose o di altre strutture che potrebbero condizionarne la trasparenza. La sua superficie forma una barriera molto efficace nei confronti dell'invasione di cellule

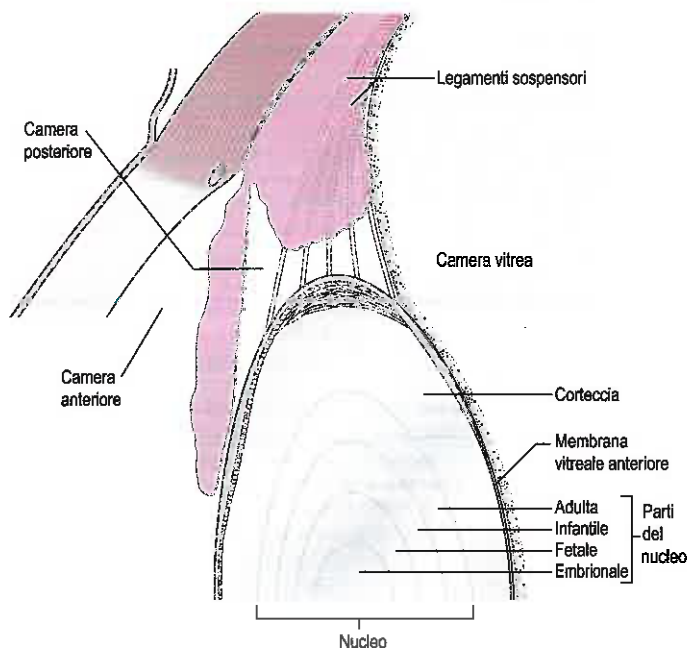


Fig. 34.16 Sezione sagittale attraverso parte del cristallino e strutture correlate. La corteccia si distingue dal nucleo, che è composto dalle parti embrionale, fetale, infantile e adulta. La capsula è rappresentata in blu, con spessore ingrandito di 100 volte, e si riferisce a un soggetto di 35 anni.

o fattori del sistema immunitario, creando pertanto un ambiente immunologicamente isolato. È l'unica struttura del corpo umano che conserva in sé tutte le cellule che si formano nel corso della sua vita.

Capsula del cristallino

La capsula del cristallino è una membrana basale che ricopre la superficie dello stesso. È composta da vari tipi di fibre collagene (I, III e IV), nonché da una varietà di glicosaminoglicani e di glicoproteine. Deriva



Fig. 34.17 Sezione attraverso gli strati anteriori del cristallino. La sottile capsula ricopre la singola fila di cellule epiteliali (freccia); la sostanza del cristallino è composta da fibre più giovani regolarmente impilate e, più profondamente, da fibre più complesse e vecchie, colorate più intensamente.

dalle cellule epiteliali del cristallino anteriore e dai loro precursori fetali e aderisce tenacemente all'epitelio anteriormente e alle fibre del cristallino posteriormente. La capsula è elastica, una proprietà dovuta alla disposizione delle sue fibre collagene e che è fondamentale per il processo dell'accomodazione. Lo spessore della capsula varia in diverse aree del cristallino e a seconda dell'età. Si ritiene che, negli adulti, sia più spessa a livello del polo anteriore (12-14 μm) e dell'equatore rispetto al polo posteriore, con una striscia di spessore che aumenta dal polo all'equatore (anteriamente, 20-24 μm) (si veda Fig. 34.16). Le fibre zonulari si inseriscono nella capsula a livello dell'equatore; sono composte da sottili fibrille (4-7 nm) con centri cavi e assomigliano alle fibrille associate al tessuto connettivo elastico.

Epitelio del cristallino

La faccia anteriore del cristallino, tra la capsula esterna e le sottostanti fibre del cristallino stesso, è rivestita da un semplice strato di cellule epiteliali, irregolarmente cubiche (alte 10 μm e larghe 13 μm), le quali, viste in superficie, risultano poligonali (si veda Fig. 34.17). Queste cellule si differenziano nelle fibre del cristallino: esse vanno incontro a mitosi a livello di una zona germinativa appena anteriore rispetto all'equatore, dislocandosi verso l'equatore dove sintetizzano proteine caratteristiche delle fibre, fino a subire un allungamento estremo. A mano a mano che altre cellule subiscono lo stesso processo, le prime vanno a occupare una posizione più profonda all'interno del cristallino.

Fibre del cristallino

Le cellule epiteliali dislocate verso l'interno si estendono ulteriormente in una direzione sia anteriore che posteriore, allungandosi fino a 12 mm, a seconda dell'età e della posizione che occupano all'interno del cristallino. Le fibre vicino alla superficie in corrispondenza dell'equatore sono nucleate; i nuclei formano un breve arco a S italiana che si estende dalla superficie verso l'interno. Le fibre più profonde perdono i loro nuclei e la maggior parte degli altri organelli.

Differenze nella struttura e nella composizione delle fibre del cristallino rendono possibile la distinzione di una zona corticale più flaccida, composta da fibre più giovani, e di una parte centrale più compatta, che rappresenta il nucleo più vecchio. Il nucleo può essere ulteriormente suddiviso in strati che riflettono l'età alla quale le fibre si sono formate al loro interno.

In sezione trasversale, le singole fibre appaiono come degli esagoni appiattiti che misurano circa 10 μm X 2 μm . Sono strettamente stipate e aderiscono tenacemente l'una all'altra mediante una serie di giunzioni meccaniche (Fig. 34.18). Le fibre del cristallino sono anche in contatto tramite desmosomi e numerose gap junction.

Tutte le fibre del cristallino attraversano un piano che passa per l'equatore e terminano su entrambe le facce (anteriore e posteriore) del cristallino a livello delle sue "suture".

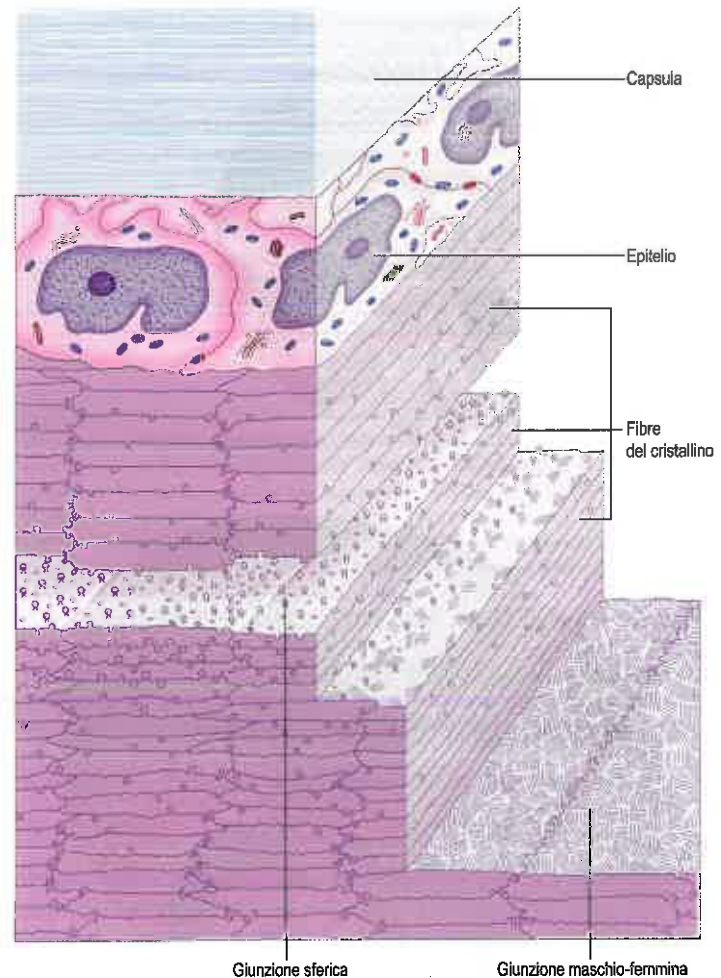


Fig. 34.18 Giunzioni meccaniche tra le fibre del cristallino. Immediatamente al di sotto dell'epitelio non vi sono giunzioni. Le giunzioni sferiche si sviluppano negli strati più profondi: successivamente, sono eliminate verso il nucleo, dove le giunzioni maschio-femmina si approfondiscono gradualmente. A più livelli sono presenti giunzioni ad angolo.

Queste ultime si irradiano dai poli verso l'equatore e rappresentano le linee delle giunzioni intersecanti linearmente iscritte fra le porzioni terminali delle fibre del cristallino. Nei feti, le suture sulla faccia anteriore del cristallino formano una struttura a tre assi centrata sul polo anteriore che assomiglia ai bracci di una lettera Y (Fig. 34.19A). Posteriormente, la conformazione della sutura è simile, ma invertita. Le suture aumentano di numero e complessità in seguito alla crescita del cristallino e ad altri cambiamenti nella disposizione delle sue fibre (Fig. 34.19B). Le fibre che partono anteriormente vicino all'asse centrale del cristallino terminano posteriormente su di una sutura in prossimità della periferia, e viceversa.

Le fibre contengono le cristalline, proteine responsabili della trasparenza, delle proprietà rifrattive, nonché di gran parte dell'elasticità del cristallino. Ne coesistono almeno tre tipi: α , β e γ , le cui relative proporzioni si modificano nel corso della vita. Tali proteine si esprimono in altissime concentrazioni, formando fino al 60% della massa fibrosa del cristallino. Le differenze in termini di concentrazione nelle diverse porzioni del cristallino danno origine a differenze regionali dell'indice di rifrazione: ciò corregge le aberrazioni sferiche e cromatiche che si potrebbero verificare in un cristallino omogeneo.

Rifrazione oculare

La cornea e gli umori hanno un indice di rifrazione prossimo a quello dell'acqua, ma il film lacrimale che riveste la superficie corneale ricurva è in contatto con l'aria, per cui circa i due terzi (approssimativamente 40 diottrie) del potere di rifrazione dell'occhio si realizza qui. Il cristallino ha un indice di rifrazione più elevato rispetto a quello dei mezzi adiacenti, variando da 1,386 a livello della sua periferia fino a 1,406

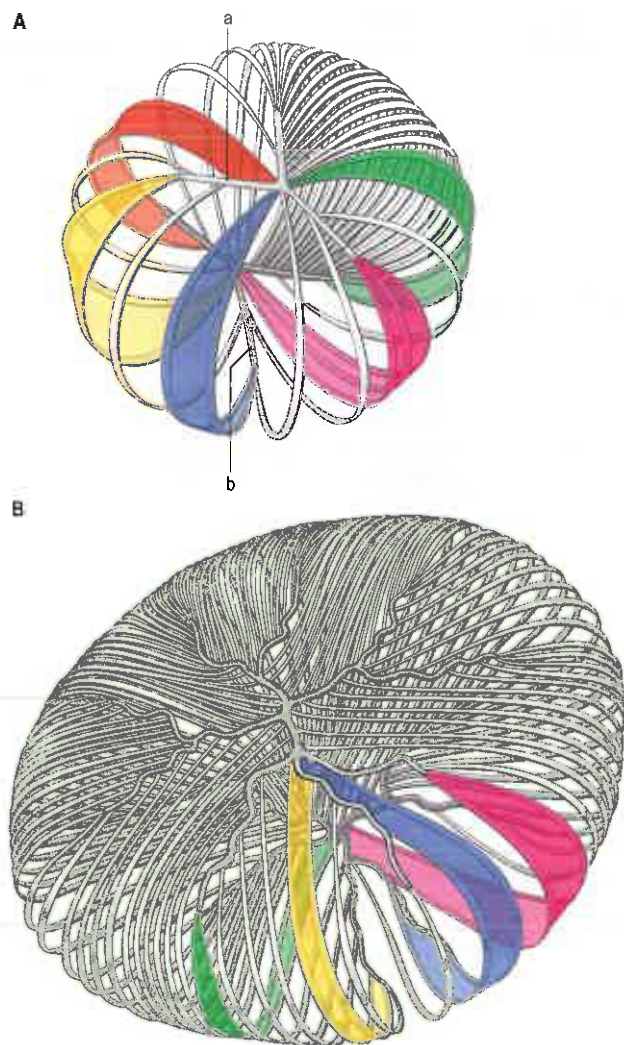


Fig. 34.19 Struttura del cristallino umano nel feto (A) e nell'adulto (B); la figura mostra i dettagli più importanti dell'organizzazione delle fibre del cristallino. Le suture triradiate anteriore (a) e posteriore (b) sono mostrate nel cristallino fetale. Le fibre decorrono dall'apice di un braccio di una sutura all'angolo tra i due bracci a livello del polo opposto, come indicato nei segmenti colorati. Le fibre intermedie mostrano lo stesso reciproco comportamento. L'organizzazione della sutura diventa molto più complessa quando strati successivi si aggiungono sul lato esterno del cristallino in crescita e i bracci originari di ogni sutura triradiata mostrano ramificazioni dicotomiche secondarie e terziarie. (Da Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE 1971 *Histology of the Human Eye*. Philadelphia: WB Saunders, con autorizzazione.)

nel suo nucleo e contribuendo alle rimanenti 20 diottrie circa del potere dell'occhio a riposo. L'importanza del cristallino consiste nell'abilità di variare il suo potere diottrico durante il processo dell'accomodazione. L'accomodazione permette un aumento della rifrazione di 12 diottrie nella giovane età, potere che diminuisce con il passare degli anni, dimezzandosi a 40 anni e riducendosi a 1 diottria o meno a 60 anni (presbiopia).

Disturbi di rifrazione

Un occhio a riposo si definisce emmetrope quando le strutture di rifrazione sono in rapporto con la sua lunghezza in modo tale che la retina riceva un'immagine messa a fuoco di un oggetto lontano. Sebbene la maggioranza degli occhi sia emmetrope, un'ampia minoranza presenta difetti di rifrazione o ametropia, che può assumere tre forme diverse. Nella miopia, l'occhio è troppo lungo rispetto al suo potere di rifrazione e gli oggetti lontani vengono messi a fuoco davanti alla retina quando esso è rilassato: gli oggetti più vicini saranno a fuoco e, di conseguenza, l'occhio viene definito "miope". Al contrario, nell'ipermetropia (visione da lontano), l'occhio è troppo corto rispetto al suo potere di rifrazione e, a riposo, gli oggetti lontani vengono focalizzati dietro la re-

tina. Nell'astigmatismo, il potere di rifrazione dell'occhio non è lo stesso nei diversi meridiani che, nell'astigmatismo regolare, si trovano a una distanza di circa 90 gradi.

Normalmente, nel corso dello sviluppo, l'emmetropia è assicurata sia del controllo attivo esercitato dalle proprietà biomeccaniche e biochimiche della sclera sia dalle variazioni delle caratteristiche ottiche degli elementi di rifrazione dell'occhio; tale processo prende il nome di "emmetropizzazione" (Wallman e Winawer 2004). Un piano focale a riposo dietro alla retina determina la crescita della sclera, provocando l'allungamento assiale del globo fino a che l'immagine messa a fuoco e la posizione della retina non coincidono. La messa a fuoco della luce davanti alla retina, invece, ritarda la crescita della sclera, riducendo la lunghezza assiale. Nell'ametropia, questo processo viene meno.

Le cause degli errori di rifrazione, quali la miopia, sono sia di natura genetica sia ambientale. Oltre a diversi geni candidati, vi sono anche fattori, quali l'aumento del lavoro da vicino e il mancato svolgimento di attività all'aperto, che sono stati identificati come associati alla miopia (Wallman e Winawer 2004, Flitcroft 2013). Ciò ha recentemente determinato un aumento di proporzioni epidemiche dell'incidenza della miopia, facendo registrare una prevalenza di oltre l'80% nella popolazione adulta di alcune città dell'Asia orientale (Rose et al. 2008). Fortunatamente, i difetti di rifrazione possono essere corretti tramite occhiali o lenti a contatto, ma anche attraverso diverse forme di chirurgia refrattiva.

Come sottolineato nel paragrafo precedente, la capacità di modificare il potere del cristallino mediante l'accomodazione si riduce nel corso della 5ª decade, fino a un punto in cui né l'ametropia corretta né l'emmetropia riescono a mettere a fuoco nitidamente gli oggetti vicini e diventano necessari gli occhiali da lettura. Benché vi siano molti fattori potenzialmente in grado di provocare questa perdita dell'accomodazione, sembra probabile che la causa principale sia da ricercare nella riduzione dell'elasticità del cristallino dovuta all'invecchiamento. Con l'avanzare dell'età, ciò viene controbilanciato in misura molto limitata dalla riduzione dell'apertura pupillare, che aumenta la profondità focale, creando però l'ulteriore problema della necessità di una maggiore illuminazione.

Altri difetti di rifrazione sono quelli conseguenti a malattie oculari, specialmente quelle che colpiscono la cornea. Ad esempio, la curvatura della cornea può essere alterata, quale difetto residuale di una pregressa patologia, in maniera tale da determinare un astigmatismo irregolare. Nel cheratocono, la cornea si assottiglia e diventa più scoscesa centralmente, distorto la superficie di rifrazione; anche un cristallino dislocato, causato per esempio dalla sindrome di Marfan, altera le capacità rifrattive dell'occhio.

CORPO VITREO

Il corpo vitreo occupa circa i quattro quinti del bulbo oculare. Posteriormente è in contatto con la retina, mentre più anteriormente confina con il corpo ciliare, la zonula e il cristallino. La sua faccia anteriore è scavata in una profonda concavità, la fossa jaloidea, che si adatta alla forma del cristallino (si veda Fig. 34.1). Il corpo vitreo è incolore, essendo costituito per circa il 99% di acqua, ma non è completamente privo di struttura. A livello del suo perimetro presenta una consistenza simil-gelatinosa (spessore di 100-300 µm); più vicino al centro presenta una zona più liquida. L'acido ialuronico, sotto forma di lunghe catene di glicosaminoglicani, riempie in toto il vitreo. Inoltre, il gel periferico, o corteccia, accoglie una rete lassa e disordinata di fibrille collagene di tipo II, occasionalmente raggruppate in fibre. La corteccia contiene anche cellule sparse, gli ialociti, che hanno le caratteristiche dei fagociti mononucleati e possono contribuire alla produzione dell'acido ialuronico. Queste cellule sono normalmente inattive, ma negli stati infiammatori hanno la capacità di trasformarsi in fagociti attivi. Gli ialociti non sono presenti nella parte di corteccia che confina con il cristallino.

Alla nascita il corpo vitreo è assente, compare verso i 4 o 5 anni e, entro la 7ª decade, aumenta fino a occupare metà dello spazio vitreo. La liquefazione del vitreo determina, nell'anziano, un aumento dell'incidenza di distacco posteriore del vitreo e dei corpi mobili associati. La corteccia è più densa a livello della *pars plana* del corpo ciliare adiacente all'ora serrata, dove l'inserzione è più resistente: spesso questa viene definita base del vitreo. Lontano dalla sua base, il vitreo presenta anche

una robusta inserzione (peripapillare) sul margine del disco ottico. Se il vitreo si retrae, come si verifica nell'anziano, la sua aderenza alla retina può comportare una trazione sulla retina stessa, provocando fori maculari o rotture periferiche che possono condurre al distacco di retina.

Uno stretto canale jaloideo si sviluppa dalla papilla del nervo ottico al centro della faccia posteriore del cristallino (si veda Fig. 34.1). Nel feto esso accoglie l'arteria jaloidea, che normalmente scompare circa 6 settimane prima della nascita. Il canale permane nella vita adulta come struttura fibrosa molto fragile e non ha alcuna importanza funzionale.

RETINA

La retina è un sottile foglietto cellulare che varia da meno di 100 μm a livello del suo limite anteriore fino a un massimo di circa 300 μm a livello del margine foveale. Riveste la faccia posteriore interna del bulbo oculare, è inserita tra la coroide esternamente e il corpo vitreo internamente e termina anteriormente a livello dell'*ora serrata* (si veda Fig. 34.1).

Quando viene osservata all'oftalmoscopio per analizzare il fondo oculare, la sua caratteristica più rilevante è data dai vasi sanguigni che provengono dal disco ottico e penetrano al suo interno (Fig. 34.20A). Centrata in posizione temporale e inferiore rispetto al disco si trova la "retina centrale", o macula lutea (diametro di 5-6 mm), il cui centro è composto dalla fovea e dalla foveola che vengono facilmente identificate con un oftalmoscopio come un'area avascolare a sfumatura gialla (si veda Fig. 34.20A). La mancanza di vasi sanguigni a livello della foveola è ancora più evidente in un angiogramma con fluoresceina. La retina periferica è localizzata all'esterno della retina centrale (Fig. 34.20B).

STRUTTURA MICROSCOPICA

La retina consta di una serie di tipi cellulari epiteliali, nervosi e gliali, la cui distribuzione si divide, per convenzione, in 10 strati (Fig. 34.21). Questi sono evidenti nelle sezioni istologiche convenzionali (Fig. 34.22) ma possono anche essere osservati in vivo utilizzando la tomografia a coerenza ottica, una tecnica che sfrutta la luce con radiazione di ritorno per visualizzare gli strati, grazie alle differenze nelle loro proprietà di diffusione ottica (Fig. 34.23). Embriologicamente, la retina deriva dai due foglietti della vescicola ottica invaginata. Il foglietto

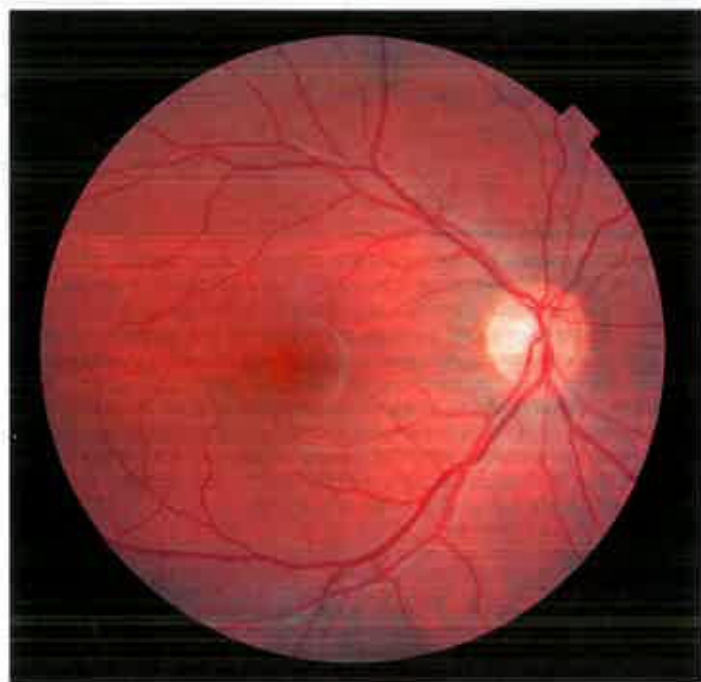


Fig. 34.20 Fotografia del fondo oculare dell'occhio destro di una femmina caucasica di 19 anni. I vasi retinici centrali si irradiano dal disco ottico. Le arterie retiniche hanno un colore più chiaro, sono più strette e in posizione vitreale rispetto alle vene. In posizione temporale rispetto al disco si osserva il centro avascolare della regione maculare.

esterno diventa uno strato di cellule pigmentate cuboidali che separa la lamina vitrea coroidea dalla retina nervosa, formando quindi lo strato più esterno della retina, l'epitelio pigmentato (strato 1). Gli altri nove strati della retina si sviluppano dal foglietto interno della vescicola ottica e costituiscono la retina nervosa.

Lo strato più esterno della retina nervosa accoglie le porzioni dei fotorecettori sensibili alla luce, capaci di convertire l'immagine ottica in attività neuronale. Dai fotorecettori, l'attività neuronale si trasmette in direzione radiale alle cellule bipolari e gangliari, ma anche lateralmente nelle parti più esterne della retina attraverso le cellule orizzontali e nelle parti più interne tramite le cellule amacrine. I fotorecettori prendono contatto sinaptico tra di loro e con le cellule bipolari e orizzontali nello strato plessiforme esterno (strato 5), mentre le cellule bipolari, amacrine e gangliari contraggono sinapsi nello strato plessiforme interno (strato 7). Gli assoni delle cellule gangliari decorrono verso il disco ottico nello strato delle fibre nervose (strato 9); qui abbandonano la retina formando il nervo ottico, che trasporta i segnali retinici in uscita alle aree visive cerebrali, dove viene completato il processo visivo. Benché la maggior parte dell'attività neuronale si irradia dai fotorecettori verso il cervello, si hanno anche dei flussi di informazione in direzione opposta, mediante fibre centripete presenti nel nervo ottico e cellule interplexiformi nella retina che collegano gli strati plessiformi interno ed esterno.

Il classico aspetto a 10 strati della retina non si osserva nella papilla del nervo ottico, nella fovea, nella foveola e nell'*ora serrata*. A livello della papilla del nervo ottico, gli assoni delle cellule gangliari retiniche abbandonano la retina per formare il nervo ottico e tutti gli altri tipi cellulari neuronali scompaiono. A livello della fovea e della foveola, i cinque strati interni della retina vengono dislocati perifericamente. A livello dell'*ora serrata*, dove la retina confina con il corpo ciliare (si veda Fig. 34.10), l'epitelio pigmentato della retina si fonde con l'epitelio pigmentato esterno del corpo ciliare stesso, mentre la retina nervosa si continua con l'epitelio ciliare interno non pigmentato: qui la retina raggiunge il massimo grado di assottigliamento. Negli individui più anziani, la normale disposizione a strati della retina nervosa in prossimità dell'*ora serrata* viene frequentemente alterata dalla presenza di cisti (Fig. 34.24).

Cellule della retina

Epitelio pigmentato della retina

L'epitelio pigmentato della retina è composto da cellule approssimativamente cuboidali che formano un singolo strato continuo che si estende dalla periferia del disco ottico all'*ora serrata*, dove prosegue sotto forma di epitelio ciliare esterno. Le cellule sono piatte in sezione radiale ed esagonali o pentagonali se viste in superficie e, nella retina umana, ammontano a 4-6 milioni.

Il loro citoplasma presenta numerosi melanosomi. Sul lato apicale (verso i coni e i bastoncelli), le cellule recano lunghi microvilli (5-7 μm) che prendono contatto con i segmenti esterni dei coni e dei bastoncelli o si proiettano tra essi. Gli apici dei segmenti esterni dei bastoncelli si inseriscono in profondità nelle invaginazioni all'interno della membrana apicale dell'epitelio pigmentato della retina. Le diverse origini embriologiche dell'epitelio pigmentato della retina e della retina nervosa sottintendono il fatto che le inserzioni tra questi due strati non vengono sostenute da complessi giunzionali; pertanto, la retina nervosa e l'epitelio pigmentato della retina si separano facilmente (distacco di retina) in seguito a un trauma o a condizioni patologiche.

Le cellule dell'epitelio pigmentato della retina svolgono un ruolo importante nel ricambio delle componenti fotorecettoriali dei coni e dei bastoncelli. Il loro citoplasma contiene gli apici fagocitici dei coni e dei bastoncelli che hanno subito una distruzione intralisosomiale. I prodotti finali di tale processo sono i granuli di lipofusina che, con l'età, si accumulano in queste cellule. Alterazioni di questa attività fagocitica dell'epitelio pigmentato della retina possono determinare patologie retiniche (Kevany e Palczewski 2010).

La luce che raggiunge la retina esterna, ma che non è catturata dai fotorecettori, viene assorbita dall'epitelio pigmentato della retina che, come la melanina presente altrove nell'occhio, impedisce che tale luce dispersa peggiori la qualità dell'immagine. La zona delle *tight junction* tra le cellule adiacenti consente all'epitelio di funzionare anche come importante barriera sangue-retina, tra la retina stessa e il sistema vascolare della coroide. L'epitelio pigmentato della retina è necessario per la

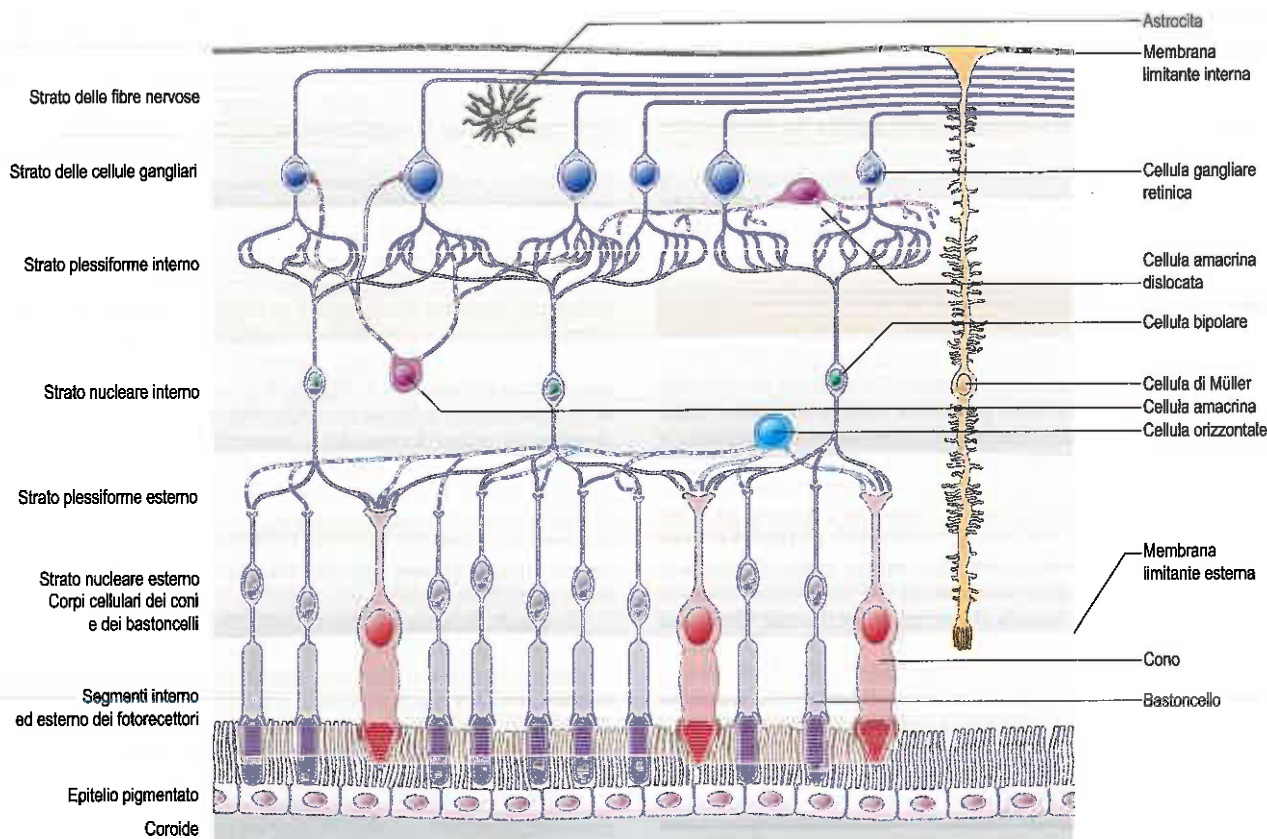


Fig. 34.21 Cellule neuronali i cui corpi cellulari e le cui interconnessioni spiegano l'aspetto stratificato della retina osservabile nelle sezioni istologiche (si confronti con Fig. 34.22). Sono evidenziati anche i due principali tipi di cellula neurogliale della retina (benché sia presente anche la microglia, essa non è mostrata).

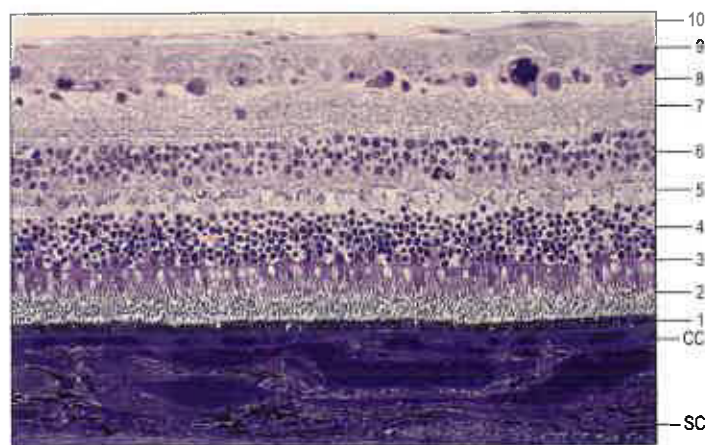


Fig. 34.22 Sezione trasversale della retina e della corioide. Sono mostrati i dieci strati cellulari della retina. Legenda: 1, strato epiteliale pigmentato; 2, strato dei coni e dei bastoncelli; 3, membrana limitante esterna; 4, strato nucleare esterno; 5, strato plessiforme esterno; 6, strato nucleare interno; 7, strato plessiforme interno; 8, strato delle cellule gangliari; 9, strato delle fibre nervose; 10, membrana limitante interna. Abbreviazioni: CC, coriocapillare; SC, sopracorioide.

rigenerazione del pigmento visivo decolorato e può possedere delle proprietà antiossidanti. Esso secerne anche una serie di fattori di crescita indispensabili per l'integrità dell'endotelio coriocapillare e dei fotorecettori, e produce alcuni fattori immunosoppressivi. Il fallimento di una qualsiasi delle diverse funzioni dell'epitelio pigmentato della retina può provocare la compromissione funzionale della retina, fino alla cecità (Strauss 2005).

Bastoncelli e coni

I bastoncelli e i coni sono i fotorecettori presenti nella parte più esterna della retina, che "formano l'immagine" e funzionano, rispettivamente, a livelli di luce bassi (scotopica) e più intensi (fotopica). Sono

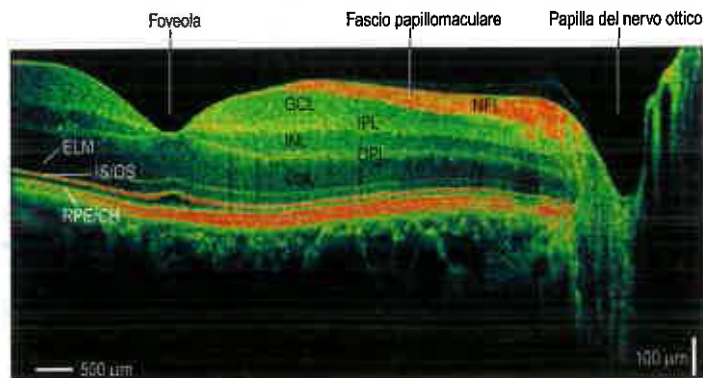


Fig. 34.23 Immagine in vivo della retina umana con tomografia a coerenza ottica (OCT) ad alta definizione. L'immagine ha una risoluzione assiale di circa 2 µm, è lunga 8 mm e consiste di 10.000 scansioni assiali. L'immagine è stata ingrandita in direzione verticale per consentire una migliore visualizzazione degli strati retinici. Abbreviazioni: ELM, membrana limitante esterna; GCL, strato delle cellule gangliari; INL, strato nucleare interno; IPL, strato plessiforme interno; IS/OS, limite tra i segmenti interno ed esterno dei fotorecettori; NFL, strato delle fibre nervose; ONL, strato nucleare esterno; OPL, strato plessiforme esterno; RPE/CH, epitelio pigmentato della retina e coriocapillare. (Per gentile concessione del Prof. James Fujimoto, Department of Electrical Engineering and Computer Science, MIT, Boston, USA.)

entrambi delle strutture lunghe, orientate radialmente e con organizzazione simile, anche se sono diversi nei dettagli (Fig. 34.25). Procedendo dall'estremità corioidea verso l'interno, le cellule sono composte dai segmenti esterno e interno collegati da un esile ciglio di connessione (insieme compongono lo strato 2 della retina), da un corpo cellulare contenente il nucleo e da una terminazione sinaptica (una semplice sferula per i bastoncelli, e il cosiddetto "pedicello", più complesso, per i coni), dove esse prendono contatto con le cellule bipolari e orizzontali adiacenti e con altri bastoncelli e coni all'interno dello strato plessiforme esterno.

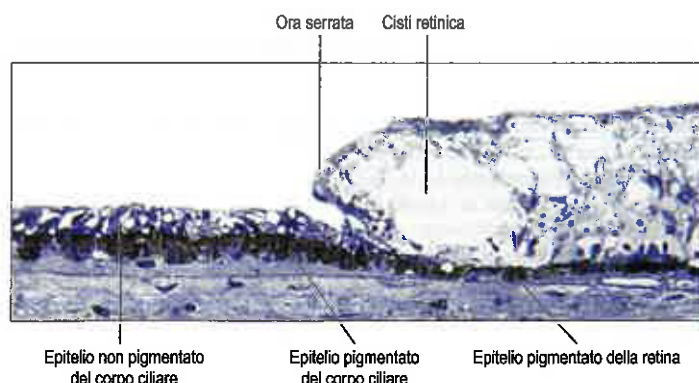


Fig. 34.24 Punto di giunzione tra la retina e il corpo ciliare (*ora serrata*). L'epitelio pigmentato della retina si continua con l'epitelio pigmentato esterno del corpo ciliare, mentre la retina nervosa confina con l'epitelio non pigmentato interno del corpo ciliare. L'aspetto stratificato che è evidente altrove nella retina nervosa è interrotto nei pressi dell'*ora serrata* a opera di una degenerazione cistica.

I nuclei dei bastoncelli e dei coni costituiscono lo strato nucleare esterno (strato 4). I nuclei dei coni sono relativamente grandi, ovali e in genere formano un singolo strato che spesso penetra nella membrana limitante esterna (strato 3). Essi contengono anche meno eterocromatina, quindi risultano meno colorati. I nuclei dei bastoncelli sono rotondi e più piccoli, si colorano più intensamente e formano diversi strati dal lato vitreale rispetto ai nuclei dei coni.

La membrana limitante esterna, in realtà, non è affatto una membrana, benché al microscopio ottico appaia tale; è invece una serie di *zonulae adherentes* tra i fotorecettori e le cellule gliali (di Müller) che li separano. Verosimilmente tali giunzioni servono per ancorare i fotorecettori e per impedire la perdita di matrice interfotorecettoriale che circonda i segmenti esterno e interno degli stessi. I segmenti esterni dei bastoncelli sono cilindrici e constano di circa 1.000 dischi membranosi lobulati e appiattiti. Questi sono formati da profondi ripiegamenti della membrana plasmatica a livello della base del segmento esterno; dopo la loro formazione i dischi si estroflettono e perdono i loro contatti con la membrana plasmatica, fluttuando liberamente all'interno del segmento esterno. I segmenti esterni dei coni sono in genere più corti e, come suggerisce il loro nome, sono spesso conici (specialmente nella porzione periferica della retina). I dischi dei coni non si estroflettono dopo la loro formazione, ma rimangono come

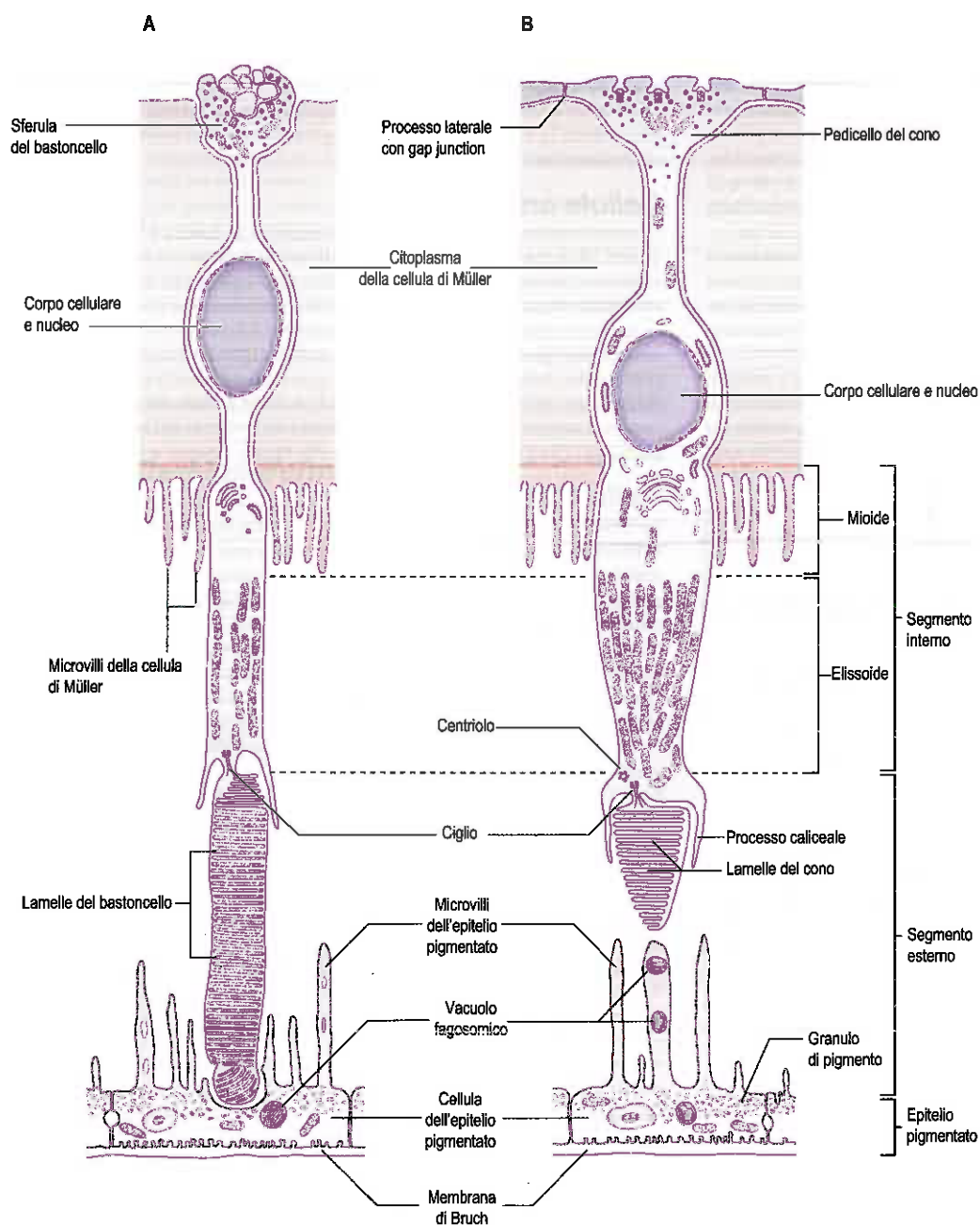


Fig. 34.25 Principali caratteristiche di un bastoncello (A) e di un cono (B) della retina. Le dimensioni relative delle cellule epiteliali pigmentate sono state aumentate a scopo illustrativo.

invaginazioni della membrana plasmatica. Il segmento interno sia dei bastoncelli sia dei coni si divide in una parte esterna, detta "ellissoide", ricca di mitocondri, e una parte interna, detta "mioide", dove è situato il reticolo endoplasmatico. Nella maggior parte della retina tali segmenti interni sono molto più larghi nei coni (5-6 μm a livello del punto più spesso) che nei bastoncelli (1,5 μm) (Fig. 34.26). Sia nei bastoncelli che nei coni le proteine vengono sintetizzate all'interno della mioide e incorporate nei dischi di nuova formazione nella base del segmento esterno. Nei bastoncelli, non appena vengono aggiunti nuovi dischi, i vecchi vengono sospinti nel segmento esterno e infine fagocitati dall'epitelio pigmentato della retina. Anche i dischi dei coni vengono fagocitati, ma l'incorporazione di nuove proteine all'interno degli stessi è più intensa (Nguyen-Legros e Hicks 2000). Mentre tutti i bastoncelli all'interno della retina presentano una struttura simile, i coni a livello della foveola sono molto diversi, se paragonati a quelli localizzati più perifericamente, e per molti aspetti assomigliano a bastoncelli con un segmento esterno più lungo e un segmento interno più sottile.

La luce viene assorbita dalle rodopsine, pigmenti visivi caratterizzati da una proteina, l'opsina, che si trova sulla membrana dei dischi del segmento esterno, legata a un cromoforo che cattura la luce, il retinale, un aldeide della vitamina A₁. Le rodopsine presentano un profilo di assorbimento uniforme a campana, con un picco di assorbanza (λ_{max}) che indica la lunghezza d'onda alla quale sono più sensibili. Gli esseri umani possiedono quattro diversi tipi di opsine, che generano quattro pigmenti visivi spettralmente distinti, uno localizzato all'interno dei bastoncelli (λ_{max} 498 nm) e tre all'interno delle diverse popolazioni dei coni, le quali assorbono massimamente alle lunghezze d'onda brevi (λ_{max} 420 nm), medie (λ_{max} 534 nm) e più lunghe (λ_{max} 563 nm) dello spettro visibile. Talvolta, le tre classi di coni vengono definite come blu, verdi e rosse, ma vengono classificate meglio come coni S, M e L. L'azione della luce è quella di isomerizzare il retinale separandolo dall'opsina, un processo che, mediante una cascata enzimatica accoppiata alle proteine G e a un sistema di secondi messaggeri, conduce a una chiusura dei canali cationici nella membrana del segmento esterno del recettore, a un'iperpolarizzazione del fotorecettore e a una conseguente diminuzione del rilascio del neurotrasmettitore glutammato dalle sue sinapsi.

La retina umana contiene in media 4,6 milioni di coni e 92 milioni di bastoncelli, sebbene vi sia una significativa variabilità interindividuale (Curcio et al. 1990). Benché i coni popolino l'intera retina, la

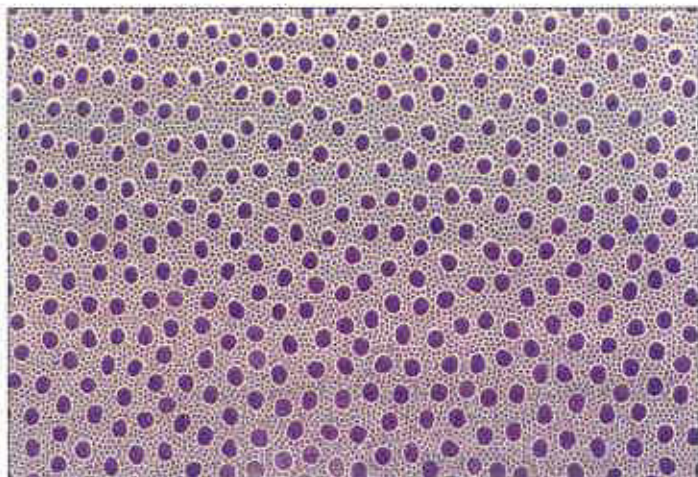


Fig. 34.26 Sezione tangenziale di una retina umana nella parafovea, tagliata a livello dei segmenti interni/esterni, che evidenzia il "mosaico" dei coni più grandi e dei bastoncelli più numerosi, ma più piccoli. I fotorecettori nella parte superiore dell'immagine sono stati sezionati a un livello più vicino all'epitelio pigmentato della retina rispetto ai recettori più in basso nella figura. La riduzione delle dimensioni dei coni nella parte superiore della figura è giustificata dalla forma conica del loro segmento esterno. Se l'immagine continuasse verso l'alto, rappresentando sezioni più vicine all'epitelio pigmentato della retina, le dimensioni dei coni continuerebbero a diminuire e l'entità dei circostanti spazi bianchi ad aumentare. Il diametro del segmento esterno del bastoncello si modificherebbe, tuttavia, di poco.

loro densità è più elevata nella foveola, dove circa 7.000 coni raggiungono una densità media di 199.000 coni/mm²: quest'area è totalmente priva di bastoncelli.

Dalla foveola, andando verso l'esterno, il numero dei bastoncelli aumenta, raggiungendo un picco di densità in un anello ellittico orizzontale a livello dell'eccentricità del disco ottico, prima di ridursi nuovamente verso la periferia. La densità dei coni è del 40-45% più elevata nella retina nasale che in quella temporale e lievemente più alta inferiormente che superiormente.

Il numero dei coni S è simile in tutte le retine umane e costituisce meno del 10% di tutti i coni (Curcio et al. 1991; Hofer et al. 2005). La distribuzione dei coni S è relativamente uniforme in tutta la retina, anche se essi non sono presenti nella fovea centrale. Le relative proporzioni dei coni L e M mostrano un grado di variabilità tra gli individui notevolmente maggiore; il rapporto tra i coni L e M (L:M) varia da un fattore vicino all'unità a oltre 10. La distribuzione dei coni L e M è più irregolare di quella dei coni S e sembra essere casuale con qualche indizio di raggruppamento in aree specifiche (Bowmaker et al. 2003; Hofer et al. 2005).

L'alto stipamento dei coni a livello della foveola, dovuto a una riduzione delle dimensioni del segmento interno, garantisce la massima risoluzione, mentre la presenza di più di un tipo spettrale di coni permette la visione a colori. Probabilmente i coni S contribuiscono poco alla risoluzione spaziale, dato che sono assenti dalla foveola. La visione mediata dai bastoncelli fornisce un'alta sensibilità, ma con una discriminazione spaziale relativamente bassa e un'incapacità nel distinguere le lunghezze d'onda. Sebbene molte delle differenze funzionali tra i bastoncelli e i coni risiedano nelle diverse proprietà degli stessi fotorecettori, la loro connessione con gli altri neuroni retinici è altrettanto importante.

Cellule orizzontali

Le cellule orizzontali sono degli interneuroni inibitori. I loro dendriti e assoni si estendono lateralmente all'interno dello strato plessiforme esterno, contraendo rapporto sinaptico con i pedicelli dei coni, con le sferule dei bastoncelli e, attraverso delle *gap junction* a livello delle punte dei loro dendriti, anche reciprocamente. I loro corpi cellulari si trovano nella porzione esterna dello strato nucleare interno (strato G). Nella retina umana è possibile distinguere tre tipi morfologici di cellula orizzontale (Kolb et al. 1992). I dendriti delle cellule HI e HIII sono in comunicazione con i coni e i loro assoni terminano sui bastoncelli. Sia gli assoni che i dendriti delle cellule HII fanno sinapsi solo con i coni.

Cellule bipolari

Le cellule bipolari sono dei neuroni orientati radialmente. I loro dendriti contraggono sinapsi con i fotorecettori, con le cellule orizzontali e con le cellule interplexiformi dello strato plessiforme esterno. I loro somi si trovano nello strato nucleare interno e i rami assonici nello strato plessiforme interno fanno sinapsi con i dendriti delle cellule gangliari o delle cellule amacrine. La colorazione del Golgi ha permesso di identificare nove diversi tipi di cellula bipolare nella retina umana (Kolb et al. 1992), otto dei quali sono connessi esclusivamente ai coni, mentre il tipo rimanente contrae sinapsi soltanto con i bastoncelli.

A seconda delle loro connessioni e dimensioni, esistono tre tipi morfologici principali di cellule bipolari per i coni: nane (midget), per i coni S (blu) e diffuse. Le cellule bipolari nane si invaginano nel pedicello del cono oppure fanno sinapsi sulla sua base (sottotipo piatto). Nella retina centrale, ogni cellula bipolare nana prende contatto soltanto con un singolo cono (2-3 in periferia), formando parte di un canale di trasmissione singolo che va dal cono alla cellula gangliare, in grado di mediare un'alta risoluzione spaziale. Le cellule bipolari per i coni S costituiscono parte di un canale di intermediazione a bassa lunghezza d'onda, mentre le più grandi cellule bipolari diffuse connettono fino a 10 coni e si pensa che segnalino la luminosità piuttosto che il colore.

Le cellule bipolari per i coni possono essere di due tipi, a seconda della loro risposta, indotta dalla luce, alla riduzione del rilascio di glutammato da parte dei fotorecettori con i quali sono in connessione sinaptica. Se l'illuminazione dei fotorecettori con un punto luce provoca la depolarizzazione della cellula bipolare collegata, essa viene definita bipolare "ON", connessa al cono mediante sinapsi "a segno invertito" con recettori metabotropici. Viceversa, se i coni sono connessi a una cellula bipolare "OFF" mediante sinapsi "a segno conservato" con recettori ionotropici, l'illuminazione del fotorecettore condurrà all'iper-

polarizzazione della cellula bipolare. L'illuminazione di un'area concentrica dei fotorecettori circostanti provoca nelle cellule bipolari la risposta opposta all'illuminazione del relativo campo dendritico. Tale inibizione è mediata dalle cellule orizzontali e dà origine al campo recettoriale antagonista del tipo centro-periferia che è caratteristico di tutti i livelli dell'apparato visivo, inclusa la corteccia occipitale.

L'unico tipo morfologico di cellula bipolare per i bastoncelli prende contatto con 30-35 bastoncelli nella retina centrale, aumentando fino a 40-45 in periferia. Tale convergenza serve per incrementare la sensibilità assoluta del sistema dei bastoncelli. Tutte le cellule bipolari per i bastoncelli sono del tipo "centro-ON" e non si connettono direttamente alle cellule gangliari, ma contraggono sinapsi con una classe di cellule amacrine (AII), che in seguito si collegano alle cellule bipolari per i coni.

Lo strato plessiforme interno può essere suddiviso in due strati principali, uno esterno che accoglie le terminazioni sinaptiche delle cellule bipolari "OFF" per i coni, e uno interno con le sinapsi delle cellule bipolari "ON" per i coni e i bastoncelli.

Cellule amacrine

La maggior parte delle cellule amacrine manca di tipici assoni, per cui i loro dendriti contraggono sinapsi sia in entrata sia in uscita. Ogni neurone ha un corpo cellulare nello strato nucleare interno, vicino al suo confine con lo strato plessiforme interno, oppure sul lato esterno dello strato delle cellule gangliari, dove prende il nome di cellula amacrina dislocata. I processi delle cellule amacrine prendono una serie di rapporti sinaptici nello strato plessiforme interno con cellule bipolari e gangliari, così come con altre cellule amacrine.

Le varie classi di cellule amacrine svolgono una serie di funzioni importanti nella visione. Le cellule AII giocano un ruolo essenziale nella via dei bastoncelli (si veda oltre).

Le altre cellule sembrano essere degli importanti modulatori dei segnali fotorecettoriali e contribuiscono a correggere o a conservare segnali relativi in ingresso di colore e di luminosità al variare delle condizioni di luce. Probabilmente sono anche responsabili di alcune delle complesse forme conosciute di analisi dell'immagine che si verificano all'interno della retina, come la localizzazione del movimento direzionale. Nell'uomo sono stati riconosciuti fino a 24 tipi morfologici diversi di cellule amacrine (Kolb et al. 1992), il che, in combinazione con la loro complessità neurochimica, fa di esse il tipo cellulare neuronale forse più diversificato presente nell'organismo.

Cellule interplexiformi

Le cellule interplexiformi, spesso considerate una sottoclasse delle cellule amacrine, hanno in genere i loro corpi cellulari nello strato nucleare interno. Sono postsinaptiche alle cellule della porzione interna della retina e inviano segnali in opposizione alla comune direzione del flusso di informazioni retiniche, contraendo sinapsi con le cellule bipolari, orizzontali e con i fotorecettori nello strato plessiforme esterno. Benché la loro funzione sia incerta, è probabile che regolino qualche aspetto della funzione retinica, come la sensibilità, attraverso il rilascio di acido γ -aminobutirrico (GABA) e dopamina.

Cellule gangliari

La retina umana contiene 0,7-1,5 milioni di cellule gangliari, che rappresentano i neuroni in uscita (Curcio e Allen 1990). I loro dendriti prendono sinapsi con i processi delle cellule bipolari e amacrine nello strato plessiforme interno. I corpi delle cellule gangliari, insieme alle cellule amacrine dislocate, costituiscono lo strato delle cellule gangliari della retina (strato 8). Per gran parte della retina esse formano uno strato unico e diventano progressivamente più numerose in prossimità della macula. Qui si dispongono fino a un massimo di 10 file, raggiungendo una densità massima di 38.000/mm² a livello di un anello ellittico orientato orizzontalmente a 0,4-2,0 mm dal centro foveale. Il loro numero diminuisce nuovamente verso la fovea, dalla quale vengono quasi totalmente escluse.

Nella retina dei mammiferi sono stati identificati fino a 15 tipi di cellule gangliari sulla base della morfologia, della fisiologia e dell'area bersaglio all'interno del cervello: è probabile che ciascun tipo sia diverso dal punto di vista funzionale. Per esempio, alcune cellule proiettano a diverse regioni del nucleo genicolato laterale, costituendo tre vie visive parallele coinvolte nella percezione visiva cosciente, cioè i sistemi magnocellulare e parvocellulare e una via di trasporto dei segnali dai coni S

(Wässle 2004). Cellule gangliari nane (cellule P) prendono contatto soltanto con singole cellule bipolari nane della retina centrale, che a loro volta si connettono con singoli coni, fornendo a ciascun cono una "linea di connessione privata" al di fuori della retina e garantendo un'ottima acuità visiva. L'ampio campo dendritico delle cellule "parasol", a ombrello, (cellule M) svolge un ruolo nel rilevamento del movimento. Le cellule gangliari parasol e nane compongono insieme circa l'80% delle cellule gangliari della retina umana. Le cellule rimanenti (circa 200.000) proiettano al collicolo superiore del mesencefalo, al pulvinar talamico, ai nuclei pretettali e al sistema ottico accessorio, contribuendo a vari riflessi visivi subcoscienti come le risposte pupillari e accomodative (si veda Fig. 34.12). Inoltre, una popolazione di circa 3.000 grandi cellule gangliari, intrinsecamente sensibili alla luce, forma una rete composta da ampi dendriti in sovrapposizione (Dacey et al. 2005). Tali "fotorecettori retinici interni" contengono un pigmento visivo basato sul retinale (melanopsina; λ_{\max} di circa 479 nm) che, in molte delle sue caratteristiche, assomiglia a un tipo di pigmento visivo riscontrato negli invertebrati. Queste cellule gangliari sensibili alla luce costituiscono parte di una via parallela al sistema di formazione dell'immagine mediato dai bastoncelli e dai coni che controlla i livelli complessivi di illuminazione. Tale via, non coinvolta nella formazione dell'immagine, rappresenta il percorso più importante attraverso il quale l'occhio condiziona invece i ritmi circadiani mediante il nucleo soprachiasmatico; inoltre, attraverso delle proiezioni al nucleo pretettale olivare, essa contribuisce anche alla costrizione pupillare evocata dalla luce. Benché gli assoni di alcune di queste cellule gangliari fotosensibili proiettino anche a diverse regioni del nucleo genicolato laterale, il loro contributo alla percezione visiva consapevole non è ancora del tutto chiaro.

Gli assoni delle cellule gangliari, che formano lo strato delle fibre nervose sulla faccia interna della retina, decorrono parallelamente alla superficie della retina, convergendo nella papilla del nervo ottico, dalla quale abbandonano l'occhio come nervo ottico.

Le fibre provenienti dalla retina mediale (nasale) si avvicinano al disco secondo un semplice ordine radiale (Fig. 34.27), mentre gli assoni provenienti dalla retina laterale (temporale) intraprendono un percorso arcuato, dovendo evitare di passare nell'area della fovea. Gli assoni provenienti dalla macula costituiscono un fascio papillomaculare che decorre quasi in modo rettilineo verso il disco. Lo spessore dello strato delle fibre nervose aumenta marcatamente in prossimità del disco ottico, laddove le fibre provenienti dalla porzione periferica della retina si incrociano con quelle provenienti dalle aree più centrali. Verso il margine del disco gli altri strati retinici si assottigliano e, a livello del disco, vengono esclusi tutti gli elementi neuronali della retina eccetto gli assoni delle cellule gangliari.

Gli assoni delle cellule gangliari vengono circondati dai processi delle cellule gliali radiali e dagli astrociti retinici e, all'interno della retina, sono quasi sempre non mielinizzati, il che costituisce un vantaggio ottico, in quanto la mielina è rifrangente. Anche se si possono osservare alcuni piccoli assoni mielinizzati, la mielinizzazione in genere non comincia finché gli assoni non penetrano nel disco ottico per andare a costituire il nervo ottico.

Cellule gliali retiniche

Esistono tre tipi di cellule gliali retiniche: le cellule radiali di Müller, gli astrociti e la microglia. Le cellule di Müller costituiscono la componente gliale predominante della retina; gli astrociti retinici sono prevalentemente confinati agli strati delle cellule gliali e delle fibre nervose; le cellule della microglia sono disperse in piccoli gruppi per tutta la parte nervosa della retina.

Le cellule di Müller abbracciano quasi l'intero spessore della retina nervosa, avvolgendo e separando le diverse cellule neuronali, tranne che a livello dei siti sinaptici. Costituiscono gran parte dell'intero volume retinico, riempiendo quasi totalmente lo spazio extracellulare tra gli elementi neuronali. I loro nuclei si trovano nello strato nucleare interno e, da questa regione, ogni corpo cellulare emana un'unica fibra spessa che decorre radialmente verso l'esterno proiettando delle complesse lamelle laterali che si ramificano tra i processi dello strato plessiforme esterno. All'apice, ogni processo centrale termina nella membrana limitante esterna, da cui, per breve distanza, si sviluppano dei microvilli nello spazio tra i segmenti interni dei bastoncelli e dei coni (fibre a canestro) (si veda Fig. 34.25). Sulla faccia interna della retina, il processo principale della cellula di Müller si espande in un piedistallo terminale che prende contatto con i processi delle cellule gliali limitro-

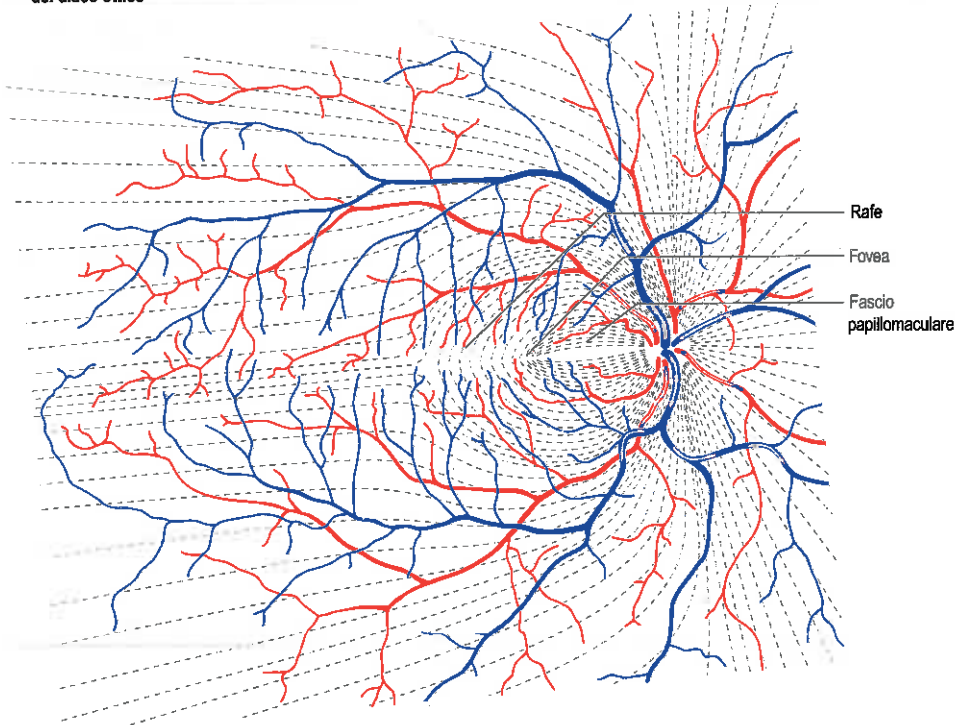
Lato temporale
del disco otticoLato nasale
del disco ottico

Fig. 34.27 Direzioni degli assoni (linee tratteggiate) e vasi sanguigni dello strato delle fibre nervose della retina. Sul lato nasale del disco ottico gli assoni decorrono radialmente, mentre le fibre sul lato temporale evitano di attraversare la fovea, girando ad arco intorno a essa. Alcune delle fibre dalla fovea e dalla regione centrale passano direttamente al disco ottico, mentre altre formano un arco sopra e sotto la linea orizzontale; insieme, queste formano il fascio papillomaculare. Dalle fibre centrali, temporali rispetto alla fovea, si forma un rafe. Sono mostrate le vene che incrociano le arterie anteriormente: la relazione inversa probabilmente è la variante più comune. Tutti i vasi sono emessi dal disco sulla destra della figura; i rami temporali più grandi tendono ad arcuarsi intorno alla regione centrale della retina e a non avvicinarsi alla fovea. La retina periferica e la maggior parte della retina nasale non sono mostrate.

fe, per formare parte della membrana limitante interna (si veda oltre). Le cellule di Müller svolgono numerose funzioni (Reichenbach e Bringmann 2013). Come gli astrociti, le cellule di Müller sono in comunicazione anche con i vasi sanguigni, specialmente con i capillari dello strato nucleare interno; la loro lamina basale si fonde con quella delle cellule perivascolari o degli endoteli vascolari, partecipando alla formazione della barriera sangue-retina. Le cellule di Müller preservano anche la stabilità dell'ambiente extracellulare della retina mediante, ad esempio, la regolazione dei livelli degli ioni K^+ , l'uptake del neurotrasmettitore, la rimozione dei detriti, l'immagazzinamento del glicogeno, fornendo sostegno neuroprotettivo ai fotorecettori e sostegno meccanico all'intera retina nervosa. Di recente è stato dimostrato che sono inoltre coinvolte nella rigenerazione dei pigmenti visivi dei coni, che alcune sono una fonte di cellule staminali e che possono persino fungere da guide di luce, trasportando la luce dalla retina interna ai fotorecettori e ovviando ad alcuni degli svantaggi ottici di una retina "invertita".

I corpi cellulari degli astrociti retinici giacciono all'interno dello strato delle fibre nervose e i loro processi si ramificano per formare le guaine di rivestimento degli assoni delle cellule gangliari.

La stretta associazione tra astrociti e vasi sanguigni della retina interna suggerisce che essi partecipino alla barriera sangue-retina. Le cellule della microglia retinica sono sparse prevalentemente nello strato plessiforme interno. I loro processi ramificati diffusi si estendono per lo più parallelamente al piano retinico, conferendo loro, quando viste al microscopio dalla superficie della retina, una sembianza a stella. Possono comportarsi da fagociti e il loro numero aumenta nella retina danneggiata.

Il margine interno della retina è costituito dalla membrana limitante interna (strato 10), che consta di fibre collagene e proteoglicani provenienti dal vitreo, di una membrana basale (che è continua con la lamina basale dell'epitelio ciliare), e della membrana plasmatica dei piedistalli terminali espansi della cellula di Müller. Nella porzione posteriore della retina è spessa 0,5-2 μm e si ispessisce ancor più con l'età. La membrana limitante interna è coinvolta nello scambio di liquidi tra il vitreo e la retina e forse, tramite quest'ultima, con la corioide. Possiede anche altre varie funzioni, inclusi l'ancoraggio delle cellule gliali retiniche e l'inibizione della migrazione cellulare nel corpo vitreo.

Modificazioni presenti nella retina centrale

La retina centrale, clinicamente chiamata macula, è composta di quattro aree concentriche che, partendo dalla più interna, sono la foveola (diametro di 0,35 mm, pari a un angolo di copertura a partire dal pun-

to nodale di circa $1,25^\circ$), la fovea ($1,5 \text{ mm}$, $5,2^\circ$), la parafovea ($2,5 \text{ mm}$, $8,6^\circ$) e la perifovea, definita in modo vago ($5-6 \text{ mm}$, 20°). La foveola, che non presenta né bastoncelli, né coni S, è centrata circa 3 mm temporalmente e 1 mm inferiormente rispetto al disco ottico (si veda Fig. 34.20A). Nella foveola e nella fovea circostante tutti gli strati interni della retina nervosa oltre lo strato nucleare esterno vengono a essere spostati perifericamente, determinando uno spessore retinico pari a circa la metà di quello riscontrato in altre aree della retina (si veda Fig. 34.23; Fig. 34.28). Questa depressione foveale viene creata dagli "assoni" dei coni, qui conosciuti come fibre di Henle, che decorrono quasi parallelamente alla superficie della retina, prima di connettersi ai neuroni retinici postrecettoriali all'esterno della fovea. Le fibre di Henle contengono due pigmenti carotenoidi xantofili (luteina e zeaxantina), i quali creano un'area ellittica giallastra (circa 2 mm orizzontalmente e 1 mm verticalmente), la macula lutea. La densità del pigmento maculare varia, tra gli individui, per più di un ordine di grandezza, viene influenzata da numerosi fattori ambientali, inclusa la

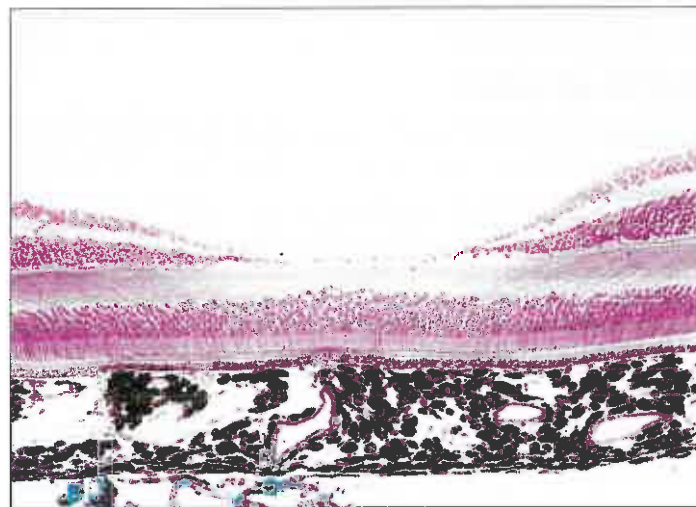


Fig. 34.28 Sezione attraverso la fovea centrale. (Da Young B, Heath JW 2000 *Wheater's Functional Histology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, con autorizzazione.)

dieta, ed è molto ridotta nella foveola centrale. È probabile che bassi livelli di pigmento maculare siano associati a patologie retiniche quali la degenerazione maculare correlata all'età (Beatty et al. 2008). L'assenza degli strati retinici interni, compresi i vasi sanguigni (si veda Fig. 34.20A), riduce la dispersione della luce che, insieme alla maggiore densità di compattamento dei coni nella foveola e al fatto che non convergono verso le cellule gangliari, assicura che in tale porzione della retina la risoluzione visiva sia massima. L'acuità può essere ulteriormente migliorata dal pigmento maculare che, oltre ad avere delle proprietà antiossidanti e a rimuovere le radiazioni a onde corte potenzialmente dannose, assorberà quelle lunghezze d'onda più inclini all'aberrazione cromatica e alla diffusione Rayleigh.

VASCOLARIZZAZIONE

La retina possiede una doppia vascolarizzazione arteriosa ed entrambe le sue componenti sono indispensabili per il suo funzionamento. I cinque strati esterni della retina non sono vascolarizzati e dipendono da un'irrorazione indiretta fornita dai capillari coroidei. La retina interna riceve un apporto vascolare diretto, attraverso capillari connessi a rami dell'arteria e della vena centrali della retina. In questa sede viene descritta soltanto la circolazione della retina interna.

L'arteria centrale della retina penetra nel nervo ottico come ramo dell'arteria oftalmica, circa 6,4-15,2 mm posteriormente al bulbo oculare (Kocabiyik et al. 2005), e viaggia all'interno del nervo ottico fino alla sua papilla, dove passa attraverso la lamina cribrosa. A questo livello, l'arteria si divide in due rami superiore e inferiore uguali, che, dopo pochi millimetri, si dividono nei rami nasali superiore e inferiore, e nei rami temporali superiore e inferiore, ognuno dei quali si distribuisce a un "quadrante" della retina (si veda Fig. 34.27). Benché delle analoghe vene retiniche si uniscano per formare la vena centrale della retina, i decorsi delle arterie e delle vene non corrispondono in modo esatto. Questi vasi decorrono principalmente all'interno degli strati delle fibre nervose e delle cellule gangliari della retina, rendendo conto della loro nitidezza quando visti attraverso un oftalmoscopio (si veda Fig. 34.20A). Spesso le arterie incrociano le vene, mantenendosi di solito superficiali rispetto a esse: nell'ipertensione severa le arterie possono comprimere le vene causando delle dilatazioni evidenti distalmente a tali incroci. La localizzazione vitreale, la loro colorazione rosso intenso più chiara e il diametro più piccolo rispetto a quello delle vene permettono a questi due tipi di vasi di essere riconoscibili all'oftalmoscopio.

Dalle quattro arterie principali nella retina interna, le successive ramificazioni dicotomiche decorrono dal polo posteriore alla periferia, distribuendosi all'intera retina (Zhang 1994). Le arterie e le vene si ramificano nello strato delle fibre nervose, vicino alla membrana limitante interna, mentre le arteriole passano più in profondità nella retina, per rifornire i letti capillari. Le vene ritornano da questi letti a vene superficiali più grandi, che convergono verso il disco in modo da formare la vena centrale della retina.

Reti capillari retiniche possono essere osservate in tre diversi strati, il cui numero dipende dalla localizzazione (Zhang 1994). I capillari peripapillari radiali costituiscono le reti capillari più superficiali e giacciono nello strato interno delle fibre nervose. Uno strato di capillari interni decorre negli strati delle fibre nervose e delle cellule gangliari, mentre uno strato di capillari esterni si trova negli strati plessiformi interno e nucleare interno (Fig. 34.29). Avvicinandosi alla fovea, i capillari si riducono a due strati e i capillari terminali, alla fine, si uniscono per formare un anello capillare maculare monostratificato, producendo una zona libera da capillari del diametro di 450-500 μm a livello della fovea. Questa regione avascolare è chiaramente visibile nell'angiogramma con fluoresceina (Fig. 34.20B). Nella retina periferica i capillari diventano meno numerosi e sono assenti a partire da una zona larga circa 1,5 mm in prossimità dell'ora serrata.

I territori delle arterie che vascolarizzano un particolare quadrante non si sovrappongono, né i rami all'interno di un quadrante si anastomizzano l'un l'altro, per cui l'occlusione di un'arteria retinica provoca un calo del visus nella parte corrispondente del campo visivo. La sola eccezione a questo schema arterioso terminale si trova nelle vicinanze del disco ottico. Qui, le arterie ciliari posteriori penetrano nell'occhio vicino al disco (Fig. 34.30) e i loro rami si distribuiscono non solo alla coroide adiacente, ma nella sclera formano anche un circolo anastomotico intorno alla papilla del nervo ottico. Rami provenienti da questo

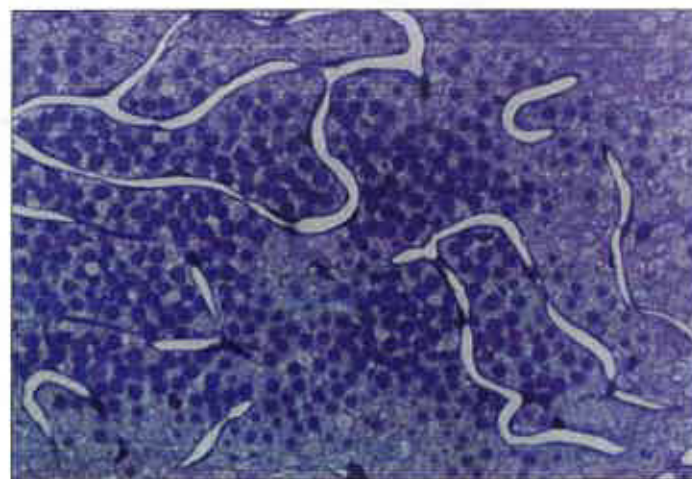


Fig. 34.29 Sezione tangenziale della retina a livello dello strato nucleare interno, che mette in risalto la fitta rete capillare.

anello si uniscono alle arterie piali del nervo, e piccole arterie cilioretiniche da qualsiasi arteria di questa regione possono penetrare nell'occhio e partecipare alla vascolarizzazione della retina, determinando probabilmente il mantenimento della funzione visiva dopo un'occlusione dell'arteria centrale della retina.

Allo stesso modo, talvolta possono essere presenti anche piccole vene cilioretiniche.

La struttura dei vasi sanguigni della retina assomiglia a quella dei vasi presenti altrove, salvo per la lamina elastica interna che non è presente nelle arterie; talora nella loro avventizia sono presenti cellule muscolari. I capillari non sono fenestrati e le cellule endoteliali si uniscono tramite complesse *tight junction*, soddisfacendo i requisiti di una barriera sangue-retina funzionale. All'interno del nervo ottico, l'arteria centrale è innervata da entrambe le branche del sistema nervoso autonomo; questa innervazione non si estende ai vasi nella retina. L'innervazione parasimpatica colinergica deriva principalmente dal ganglio pterigopalatino e le fibre sono vasodilatatrici (Cap. 24). L'innervazione simpatica postgangliare adrenergica origina nel ganglio cervicale superiore e decorre attraverso un plesso intorno alle arterie carotidi interna e oftalmica; non è chiaro se determini vasocostrizione o dilatazione (Bergua et al. 2013).

INNERVAZIONE EFFERENTE (RETINOPETA) DELLA RETINA

La retina umana riceve gli input dal cervello tramite assoni retinopeti all'interno del nervo ottico. Nonostante tali assoni retinopeti siano presenti soltanto in piccolo numero (di solito meno di 10), essi si ramificano ampiamente all'interno della retina. Emergono a livello del disco ottico, decorrono attraverso lo strato delle fibre nervose e danno origine a rami ortogonali che, a loro volta, si ramificano nello strato plessiforme interno (Repérant et al. 2006). Un gruppo di tali assoni origina dai pericari nell'ipotalamo posteriore e utilizza l'istamina quale neurotrasmettitore, mentre altre fibre, serotoninergiche, originano dai corpi cellulari presenti nel rafe dorsale. Questi neuroni non sono specializzati nella visione; proiettano a molti bersagli del sistema nervoso centrale compresa la retina, costituendo le componenti di un sistema di attivazione ascendente (Gastinger et al. 2006). Durante il giorno, l'istamina viene rilasciata nello strato plessiforme interno, ma attiva i recettori localizzati sui pedicelli dei coni, i pericari delle cellule orizzontali e i dendriti delle cellule bipolari "ON" attraverso la trasmissione di volume. L'istamina riduce la sensibilità assoluta della retina a lieve ed è possibile che moduli il flusso sanguigno della retina (Vila et al. 2012).

PAPILLA DEL NERVO OTTICO

Gli assoni di più di un milione di cellule gangliari retiniche convergono a livello della papilla del nervo ottico e abbandonano l'occhio, penetrando nella sclera e formando il nervo ottico. La papilla del nervo

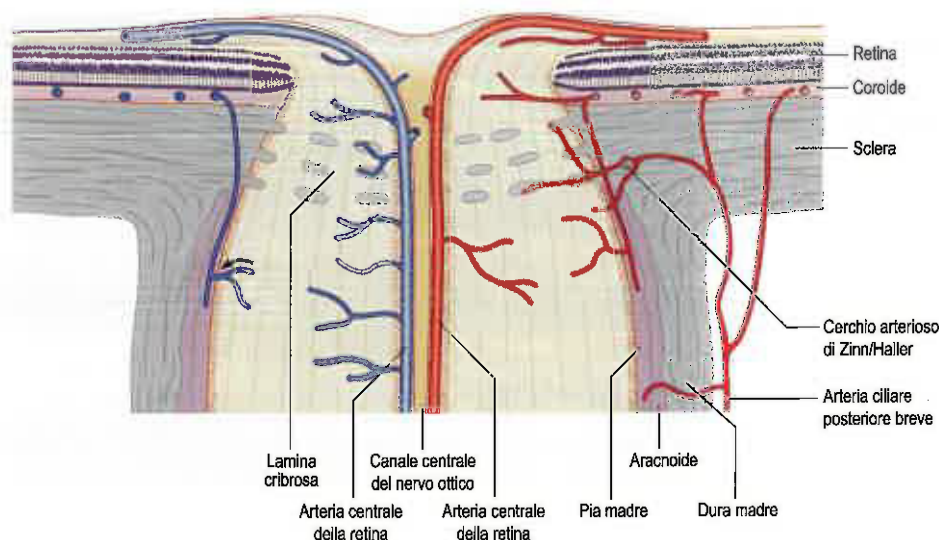


Fig. 34.30 Vasi della papilla del nervo ottico. Le aree tratteggiate rappresentano le principali membrane gliali. A destra sono rappresentate le arterie e a sinistra le vene.

ottico rappresenta quella parte del nervo ottico che giace all'interno del bulbo oculare. Dato che in questa regione mancano tutti gli elementi neuronali della retina, tranne gli assoni delle cellule gangliari, essa è insensibile alla luce e costituisce la "macchia cieca".

Istologicamente la papilla del nervo ottico può essere divisa in tre zone (Fig. 34.31): prelaminaire (la parte anteriore, che termina a livello del vitreo); laminare (costituita dalla lamina cribrosa); postlaminaire (che si continua con il nervo ottico retrobulbare). La veduta di superficie della papilla del nervo ottico, solitamente osservata con l'oftalmoscopio, viene definita disco ottico (si veda Fig. 34.20).

Zona prelaminaire

La superficie interna della papilla del nervo ottico è rivestita da una membrana astrogliale (di Elschnig), che si continua con la membrana limitante interna della retina. Al centro del disco, lo strato degli astrociti si ispessisce in un menisco centrale (di Kuhnt). Le cellule gangliari della retina si ripiegano verso la papilla del nervo ottico accompagnate dagli astrociti, che gradualmente aumentano di numero posteriormente, formando infine una struttura a setaccio, la lamina cribrosa gliale, attraverso la quale le fibre del nervo passano in fascicoli separati. A livello del perimetro della papilla del nervo ottico, un collarino di astrociti dello spessore di diverse cellule (tessuto intermedio di Kuhnt) separa il nervo ottico dalla fine degli strati esterni della retina. Questo strato si continua posteriormente per formare una barriera tra la papilla del nervo ottico e la coroide (tessuto marginale di Jacoby).

Zona laminare

La lamina cribrosa è composta da distinte trabecole di tessuto connettivo collagene ed elastico che si estendono dalla sclera per formare un reticolo attraverso cui passano i fascicoli del nervo ottico e i vasi centrali della retina. Ogni trabecola ha un rivestimento di astrociti che si continuano con quelli della lamina cribrosa gliale.

Zona postlaminaire

Il nervo ottico si ispessisce nella zona postlaminaire, non appena gli assoni si mielinizzano. La sclera riflessa, e la dura madre con cui essa si continua, avvolge il nervo insieme agli altri due rivestimenti meningei, l'aracnoide e la pia madre. Fini setti fibrosi penetrano nel nervo ottico dalla pia madre, dividendolo in 300-400 fascicoli e fornendo accesso al nervo ai vasi sanguigni piali.

Disco ottico

Dal momento che è visibile con l'oftalmoscopia (si veda Fig. 34.20A), il disco è una regione di elevata importanza clinica. L'edema del disco (papilledema) può rappresentare il primo segno dell'aumento della pressione intracranica, che si trasmette nello spazio subaracnoideo in-

torno al nervo ottico. Il disco è sensibile anche all'aumento della pressione endoculare che si verifica nel glaucoma e mostra delle modificazioni strutturali caratteristiche dovute alla perdita di cellule gangliari della retina.

Il disco ottico è superomediale rispetto al polo posteriore dell'occhio e si trova pertanto lontano dall'asse visivo. È rotondo od ovale e di solito presenta un diametro trasverso di circa 1,6 mm e un diametro verticale di 1,8 mm, e il suo aspetto è molto variabile. Nei soggetti di pelle chiara, il colore comune della retina è un intenso rosso terracotta, con cui contrasta fortemente il rosa pallido del disco; la sua parte centrale, di solito, è ancora più pallida e può essere di colore grigio chiaro. Tali differenze sono in parte dovute al grado di vascolarizzazione delle due regioni, che è nettamente minore nel disco ottico, ma anche alla totale assenza di cellule pigmentate corioidee o retiniche. Nei soggetti con cute molto ricca di melanina, sia la retina sia il disco sono più scuri. Raramente il disco ottico sporge in un modo che giustifichi la consueta definizione di "papilla", anche se in genere è lievemente sollevato sul suo lato laterale, dove le fibre del nervo papillomaculare piegano all'interno del nervo ottico (si veda Fig. 34.27). Solitamente, nel punto in cui i vasi retinici attraversano il suo centro, è presente una lieve depressione.

Vascolarizzazione

La vascolarizzazione delle tre regioni della papilla del nervo ottico presenta alcune differenze (si veda Fig. 34.30). La regione prelaminaire è vascolarizzata principalmente da rami dell'arteria centrale della retina. Rami provenienti dalle arterie ciliari posteriori brevi formano un cerchio spesso incompleto all'interno della sclera e intorno alla papilla del nervo ottico (cerchio arterioso di Zinn/Haller); da questa struttura, rami centripeti si distribuiscono alla regione laminare della papilla del nervo ottico. Le arterie ciliari posteriori brevi possono anche emettere rami centripeti direttamente per la vascolarizzazione della lamina, nonché rami che passano anteriormente per incrementare l'apporto vascolare prelaminaire. Nella regione postlaminaire, le arterie dalla coroide prepapillare e dal cerchio di Zinn decorrono all'indietro come vasi piali, fornendo rami centripeti per l'irrorazione del nervo ottico. Più posteriormente, il nervo ottico riceve arteriole piali direttamente dalle arterie ciliari posteriori. In questa regione l'arteria centrale della retina può anche emettere alcuni rami centrifughi.

La vena centrale della retina drena la papilla del nervo ottico a tutti i livelli; altre vie di drenaggio sono di minore importanza.

VIA VISIVA

La via visiva comprende gli interneuroni della retina, le cellule gangliari della retina, i cui assoni proiettano attraverso il nervo ottico, il chiasma, il tratto ottico che conduce al nucleo genicolato laterale e i neuroni del nucleo genicolato laterale che proiettano attraverso la ra-

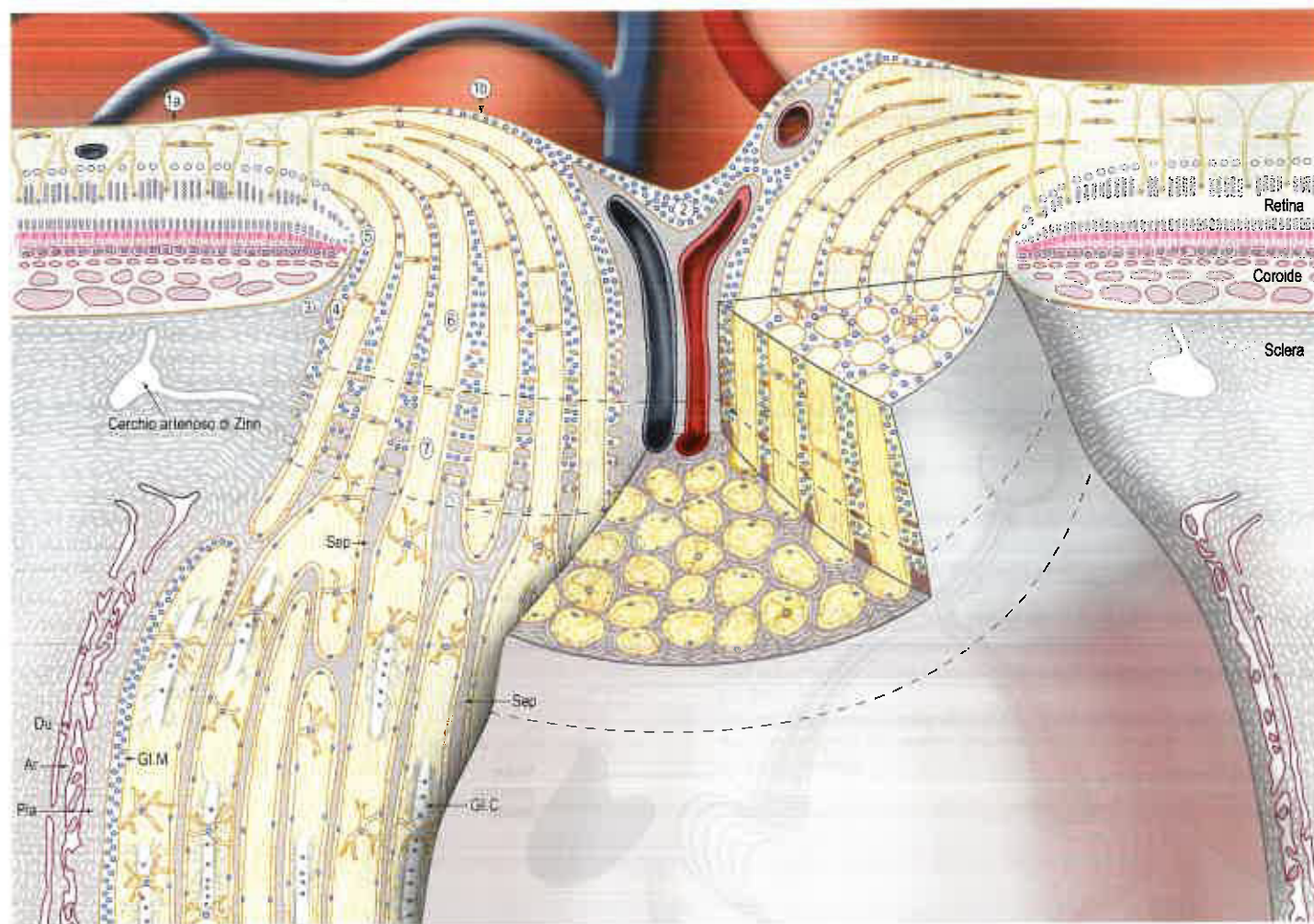


Fig. 34.31 Papilla del nervo ottico in cui è evidenziata la distribuzione del tessuto collagene (grigio) e dei nuclei della neuroglia (cerchi pieni blu). Legenda: 1a, membrana limitante interna della retina; 1b, membrana limitante interna di Elschnig; 2, menisco centrale di Kuhnt; 3, sperone di tessuto collagene che separa la lamina cribrosa anteriore (6) dalla coroide; 4, tessuto marginale di Jacoby; 5, tessuto intermedio di Kuhnt; 7, lamina cribrosa posteriore. Abbreviazioni: Ar, aracnoide; Du, dura madre; Gl.C, astrociti e oligodendrociti tra le fibre all'interno dei loro fascicoli; Gl.M, membrana astrogliale; Pia, pia madre; Sep, setti di tessuto connettivo dalla pia madre. Le linee tratteggiate rappresentano i margini della lamina cribrosa. (Da Anderson DR, Hoyt W 1969 Ultrastructure of intraorbital portion of human and monkey optic nerve. Arch Ophthalmol 82:506-30, con autorizzazione.)

diazione ottica alla corteccia visiva primaria (Fig. 34.32). È importante ricordare che lo spazio visivo viene capovolto otticamente dal cristallino, quando si mette in relazione la localizzazione spaziale dei neuroni all'interno della via visiva con le corrispondenti localizzazioni dei campi visivi.

All'ingresso nel nervo ottico, gli assoni delle cellule gangliari retiniche, mantengono inizialmente le rispettive posizioni nella retina con gli assoni provenienti dalla fovea che formano un cuneo laterale. Tale mappatura retinotopica viene in ampia misura mantenuta all'interno del nervo ottico, anche se, in prossimità del chiasma gli assoni foveali si trovano al centro del nervo ottico, mentre le fibre temporali occupano la loro precedente posizione laterale.

A livello del chiasma si verifica una sostanziale riorganizzazione degli assoni. La maggior parte degli assoni che originano dalla metà nasale di una linea che divide a metà la fovea all'interno di ciascuna retina decussa nel chiasma per entrare nel tratto ottico controlaterale. In genere, le fibre dalle emiretine temporali non si incrociano nel chiasma. Tradizionalmente si riteneva che gli assoni all'interno tratto ottico mantenessero la propria organizzazione topografica e che ciascun tratto costituisse una singola rappresentazione dell'emisfero controlaterale. È ora invece chiaro che gli assoni sono principalmente organizzati in gruppi funzionali in cui gli assoni superficiali più grandi rappresentano la via magnocellulare e gli assoni più profondi originano dalle cellule gangliari nane e formano la via parvocellulare. Si tratta di un tipo di organizzazione cronotopica, in cui nel corso dell'assonogenesi gli assoni più profondi si sviluppano prima rispetto a quelli più superficiali (Reese 1993).

Il nucleo genicolato laterale contiene cellule disposte in sei lamine. Ogni strato riceve delle afferenze sia dalle proiezioni crociate sia da quelle non crociate della retina. La retina nasale controlaterale proietta alle lamine 1, 4 e 6, mentre la retina temporale omolaterale proietta agli strati 2, 3 e 5. Gli strati 1 e 2 presentano cellule magnocellulari, gli strati rimanenti sono parvocellulari. A differenza di quanto si osserva nel tratto ottico, è presente un'organizzazione retinotopica da punto a punto tra aree corrispondenti di ciascuna emiretina, in modo che in ogni nucleo genicolato laterale venga mappato il campo visivo controlaterale.

Gli assoni dal nucleo genicolato laterale decorrono nella porzione retrolenticolare della capsula interna per formare la radiazione ottica. Quest'ultima si inarca dorsomedialmente verso la corteccia visiva primaria, localizzata nella periferia e all'interno delle profondità della scissura calcarina del lobo occipitale (anche conosciuta come corteccia striata, area 17 di Brodmann o V1). Anche la corteccia visiva ha una stretta organizzazione retinotopica. Le fibre che rappresentano la metà inferiore del campo visivo si diffondono superiormente per raggiungere la corteccia visiva al di sopra della scissura calcarina, mentre quelle che rappresentano la metà superiore del campo visivo piegano inferiormente nel lobo temporale (ansa di Meyer), prima di raggiungere la corteccia visiva al di sotto della scissura calcarina. La periferia della retina viene rappresentata anteriormente all'interno della corteccia visiva, mentre la macula viene rappresentata verso il polo posteriore, occupando un'area sproporzionatamente ampia che riflette l'elevato numero di cellule gangliari della fovea retinica che contribuiscono alla maggiore capacità di risoluzione di questa regione.

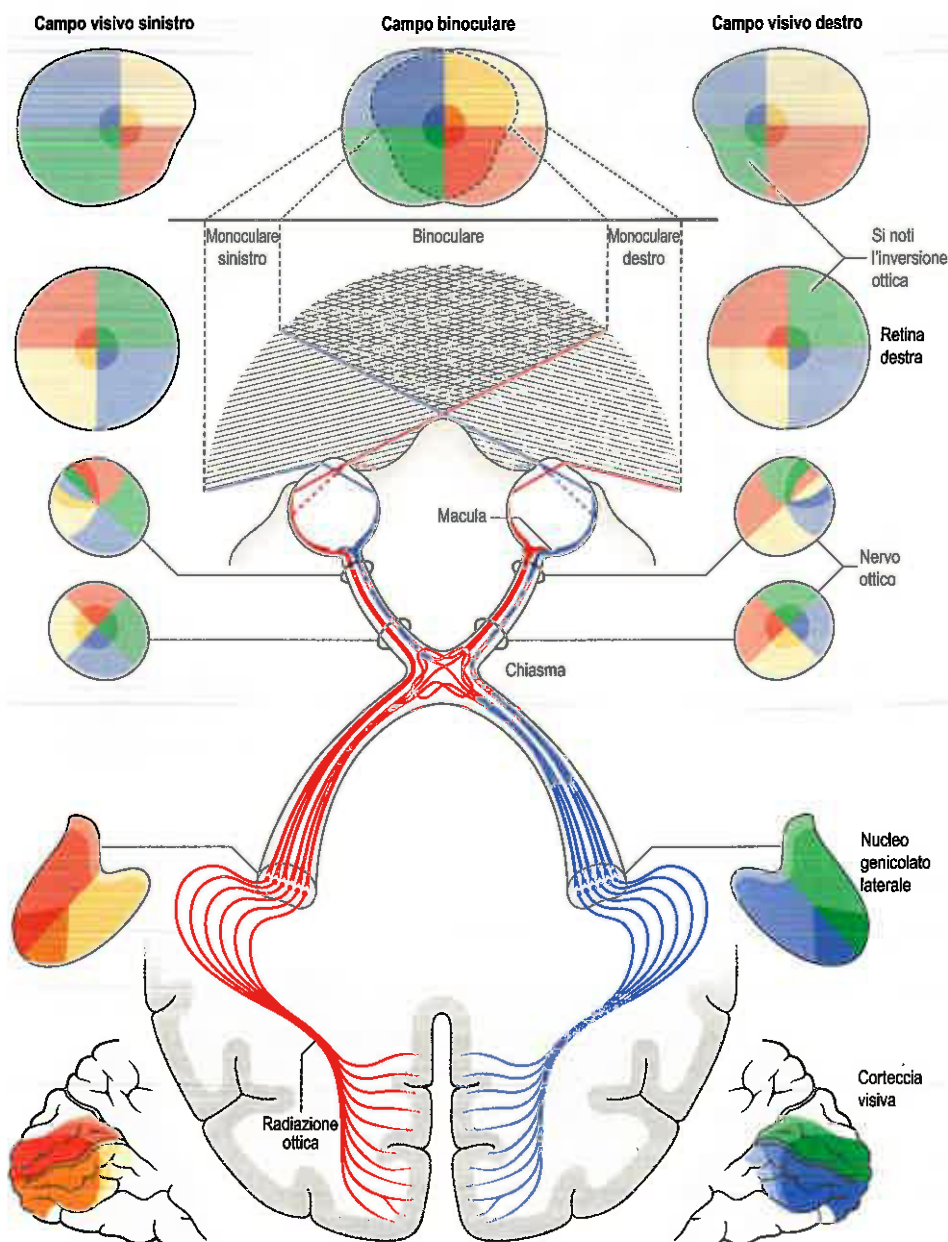


Fig. 34.32 Semplificazione della via visiva che evidenzia l'organizzazione spaziale dei neuroni e delle loro fibre in relazione ai quadranti delle retine e dei campi visivi. Le proporzioni ai vari livelli non sono esattamente in scala. In particolare, le dimensioni dei campi visivi e delle retine della macula sono state ingrandite. In ogni quadrante del campo visivo e in alcune parti delle vie visive che concorrono alla sua formazione, sono state usate due tonalità per ogni rispettivo colore; la tonalità più chiara denota il campo periferico, mentre la tonalità più scura indica la parte maculare del quadrante. Dal tratto ottico in avanti, queste due tonalità si fanno entrambe più intense per sottolineare la mescolanza dei neuroni di ambedue le retine; la tonalità più chiara è riservata alle parti della via visiva coinvolte nella visione monoculare.

La corteccia visiva primaria è collegata all'area prestriata e ad altre regioni corticali dove si verifica un'ulteriore elaborazione delle sensazioni visive. Quasi tutti gli assoni (90%) delle cellule gangliari retiniche terminano sui neuroni del nucleo genicolato laterale. Gli assoni extragenicolati (10%) abbandonano il tratto ottico prima del nucleo genicolato laterale: alcuni possono lasciare il chiasma dorsalmente e proiettarsi al nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo, mentre altri si biforcano nel tratto ottico a livello del braccio superiore e si proiettano al collicolo superiore, alle aree pretettali e al pulvinar inferiore.

DIFETTI DEL CAMPO VISIVO

La base della valutazione clinica del danno della via visiva richiede la comprensione di come si organizzano le proiezioni retinotopiche all'interno della via. Inoltre, la mappatura della perdita del campo visivo spesso rivela la localizzazione approssimativa della lesione responsabile e, talvolta, la sua natura. Dato che le lesioni retiniche possono essere visualizzate con un oftalmoscopio, la valutazione campimetrica potrebbe apparire ridondante per l'analisi di tali difetti visivi, ma la misurazione del campo visivo è comunque utile nella valutazione dell'estensione del danno e può essere il fattore chiave nella conferma della diagnosi. I difetti campimetrici nel glaucoma, ad esempio, che si verificano quale conseguenza del danno ai fasci di fibre nervose a livel-

lo della papilla del nervo ottico, possono essere individuati oftalmoscopicamente, ma la conferma della diagnosi dipende spesso dalla valutazione campimetrica. I disturbi iniziali consistono nella perdita di una o più aree del campo focale paracentrale, con progressione verso gli scotomi (ossia perdite di campo visivo) arcuati. L'estensione del deficit visivo corrisponde all'organizzazione anatomica degli assoni delle cellule gangliari.

Per quanto riguarda la localizzazione di lesioni distali rispetto alla retina, i deficit visivi di un solo occhio di solito sono attribuibili a lesioni del nervo ottico di quel lato. Le lesioni del chiasma ottico, riguardanti le fibre nervose crociate, provocano una perdita campimetrica bilaterale, come esemplificato dall'adenoma dell'ipofisi. Il tumore si espande verso l'alto dalla fossa ipofisaria, comprimendo la parte centrale inferiore del chiasma e producendo, infine, un'emianopsia bitemporale, che comincia con una perdita iniziale nei quadranti temporali superiori (quadrantopsia bitemporale).

Poiché il tratto ottico presenta proiezioni retiniche nasali controlaterali e temporali omolaterali, un suo danno causerà la perdita del campo controlaterale omonimo. Benché la distruzione completa del tratto determini emianopsia controlaterale, la segregazione spaziale incompleta degli assoni all'interno del tratto, sopra descritta, crea maggiori difficoltà nell'interpretazione delle perdite di campo secondarie a lesioni di minore entità. Di fatto, presentano tuttavia una sostanziale discordanza (difetti differenti nei due campi) e spesso deficit funzionali specifici, in li-

nea con la segregazione parziale degli assoni funzionalmente distinti dalle due emiretine (Reese 1993). La discordanza è molto marcata nei difetti del tratto ottico, meno palese nei difetti della radiazione ottica e di solito assente nei difetti campimetrici indotti da danni corticali, fornendo, pertanto, un indizio aggiuntivo nella localizzazione della causa.

Le lesioni delle radiazioni ottiche sono in genere unilaterali e comunemente di origine vascolare. Pertanto, i difetti campimetrici si sviluppano in modo brusco, contrariamente alla lenta progressione dei difetti associati ai tumori. La risultante perdita degli emicampi segue la regola generale secondo cui i difetti del campo visivo, distalmente al chiasma, si trovano sul lato opposto rispetto alla lesione. Nelle lesioni della corteccia visiva si osserva una discordanza minima o assente, ma esse mostrano comunemente il fenomeno del risparmio maculare, dato che 5-10° del campo centrale vengono in genere conservati in quello che sarebbe altrimenti un deficit emianopico.

Bibliografia

- Arora KS, Jefferys JL, Maul EA et al 2012 The choroid is thicker in angle closure than in open angle and control eyes. *Inv Ophthalmol Vis Sci* 53:7813-18.
An investigation of some of the factors affecting choroidal thickness measured in vivo.
- Boote C, Dennis S, Huang YF et al 2005 Lamellar orientation in human cornea in relation to mechanical properties. *J Struct Biol* 149:1-6.
The quantification by X-ray scattering of the arrangement of collagen fibres in the human corneal stroma.
- Charman WN 2008 The eye in focus: accommodation and presbyopia. *Clin Exp Optom* 91:207-25.
A summary of the various mechanisms of accommodation and the reasons for the decline of accommodative amplitude with age.
- Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE et al 1990 Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol* 292:497-523.
The first description of the distribution of rods and cones in the human retina using modern methods.
- Dacey DM, Liao H-S, Peterson BB et al 2005 Melanopsin-expressing ganglion cells in primate retina signal colour and irradiance and project to the LGN. *Nature* 433:749-54.
Although directly light-sensitive melanopsin-containing retinal ganglion cells were first described in rodents, this is the first description of their occurrence in primates.
- Kolb H, Linberg KA, Fisher SK 1992 Neurons of the human retina – a Golgi study. *J Comp Neurol* 318:147-87.
The most comprehensive description of the morphology of neural cell types in the human retina.
- Reichenbach A, Bringmann A 2013 New functions of Müller cells. *Glia* 61:651-78.
A review of the many functions of Müller cells, some of them only recently proposed.
- Strauss O 2005 The retinal pigment epithelium in visual function. *Phys Rev* 85:845-81.
A review of the many functions of the retinal pigment epithelium and their role in various disease processes.
- Wallman J, Winawer J 2004 Homeostasis of eye growth and the question of myopia. *Neuron* 43:447-68.
A review of the mechanisms of emmetropization and the causes of myopia.
- Wang D, Qi M, He M et al 2012 Ethnic differences of anterior chamber area and volume and its association with angle width. *Inv Ophthalmol Vis Sci* 53:3139-44.
An optical coherence tomography (OCT) investigation showing differences in the morphology of the anterior chamber between Caucasians and people with a Chinese heritage.



DORSO

35. Dorso	723	Postura ed ergonomia.....	764
Cute.....	723	Anatomia di superficie.....	765
Innervazione cutanea e dermatomeri.....	723	Punti di repere scheletrici.....	765
Vascolarizzazione cutanea e drenaggio linfatico.....	723	Processi spinosi vertebrali.....	765
Strati fasciali.....	723	Punti di repere scapolari.....	765
Fascia toracolombare.....	724	Punti di repere ossei pelvici	
Fascia cervicale profonda.....	724	posteriori e sacrococcigei.....	765
Ossa.....	725	Punti di repere muscolotendinei.....	766
Osso occipitale.....	725	Esame clinico.....	767
Parte squamosa.....	725	36. Sviluppo del dorso	768
Parte basilare.....	726	Segmentazione del mesoderma parassiale.....	768
Parti laterali (condilari).....	727	Sviluppo dei somiti.....	768
Ossificazione.....	727	Sviluppo degli sclerotomi.....	772
Colonna vertebrale.....	728	Dischi intervertebrali.....	773
Superficie anteriore.....	728	Sviluppo delle vertebre.....	773
Superficie laterale.....	728	Giunzione occipitocervicale.....	774
Superficie posteriore.....	728	Vertebre cervicali dalla terza alla settima.....	774
Curvature.....	729	Vertebre toraciche.....	776
Colonna vertebrale nell'anziano.....	730	Vertebre lombari.....	777
Vascolarizzazione e drenaggio linfatico.....	731	Osso sacro.....	777
Innervazione.....	732	Spina bifida.....	777
Vertebre: caratteristiche generali.....	732	Compressione del midollo e diastematomielia.....	777
Canale vertebrale.....	734	Imaging ecografico prenatale della schiena.....	778
Fori intervertebrali.....	734	Sviluppo dei dermomiotori.....	778
Vertebre cervicali.....	734	Muscolatura epiaassiale: muscoli dorsali del tronco.....	778
Vertebra cervicale tipica.....	734	Muscolatura ipoassiale:	
Atlante, C1.....	736	muscoli ventrolaterali del tronco.....	778
Epistrofeo, C2.....	737	Altre strutture derivanti dai somiti.....	778
Settima vertebra cervicale,		37. Midollo spinale e nervi spinali:	
vertebra prominente, C7.....	738	anatomia macroscopica	780
Vertebre toraciche.....	738	Midollo spinale.....	780
Vertebre toraciche in generale.....	738	Radici dorsali e ventrali.....	780
Vertebre lombari.....	740	Meningi.....	782
Vertebre lombari in generale.....	740	Dura madre.....	782
Osso sacro.....	741	Spazio epidurale.....	782
Coccige.....	746	Spazio subdurale.....	783
Legamenti della colonna vertebrale.....	746	Aracnoide.....	783
Legamento longitudinale anteriore.....	746	Pia madre.....	783
Legamento longitudinale posteriore.....	746	Strato intermedio.....	783
Legamenti gialli.....	747	Rivestimenti e rapporti delle radici	
Legamenti interspinosi.....	748	e dei nervi nel canale radicolare.....	783
Legamento sopraspinato.....	748	Liquor cefalorachidiano (LCR).....	784
Legamenti intertrasversari.....	748	Nervi spinali.....	784
Instabilità legamentosa.....	748	Radici e gangli spinali.....	785
Articolazioni.....	748	Radici ventrali (anteriori).....	785
Articolazioni intervertebrali.....	748	Radici dorsali (posteriori).....	785
Articolazioni tra i corpi vertebrali.....	748	Aspetto e orientamento	
Giunzioni tra le faccette articolari (zigapofisi).....	751	delle radici nei livelli spinali.....	785
Articolazioni craniovertebrali.....	751	Gangli spinali	
Articolazioni occipitoatlantoidee.....	751	(gangli della radice dorsale).....	785
Articolazioni atlantoepistrofiche.....	753	Nervi spinali propri.....	785
Varianti nelle articolazioni craniovertebrali.....	754	Nervi meningei.....	786
Articolazioni lombosacrali.....	754	Componenti funzionali dei nervi spinali.....	786
Articolazione sacrococcigea.....	755	Varianti delle radici e dei nervi spinali.....	786
Articolazioni intercoccigee.....	755	Rami dei nervi spinali.....	786
Muscoli.....	755	Rami spinali cervicali dorsali.....	787
Movimenti della colonna vertebrale.....	762	Rami spinali toracici dorsali.....	787
Ruolo della muscolatura.....	763	Rami spinali lombari dorsali.....	787
Muscoli che producono movimenti vertebrali.....	763	Rami spinali sacrali dorsali.....	788
Fattori coinvolti nella stabilità.....	763	Ramo spinale coccigeo dorsale.....	788

SEZIONE 4 DORSO

Vascolarizzazione del midollo spinale, delle radici e dei nervi spinali.....	788	Effetti del trauma.....	790
Arterie.....	788	Trauma a carico del midollo spinale e della colonna vertebrale.....	790
Arterie midollari segmentali.....	788	Trauma del midollo spinale senza anomalie radiologiche: "SCIWORA".....	791
Arterie intramidollari.....	790	Lesioni delle radici, dei nervi e dei gangli spinali.....	791
Ischemia del midollo spinale.....	790	Base anatomica del dolore di natura spinale....	792
Vene.....	790	Lesioni del cono e della cauda equina.....	792
Vene segmentali.....	790		

Dorso

La maggior parte dei disturbi clinici del dorso si manifesta come lombalgia, che può essere associata a dolore, debolezza o intorpidimento all'arto inferiore; perciò storicamente si è sempre data molta importanza all'anatomia della regione inferiore (lombosacrale) del dorso. In questo capitolo, il termine "dorso" indicherà l'intera regione posteriore del tronco e del collo. La regione ha una grande importanza clinica, ma la sua anatomia è stata spesso trascurata. La recente comprensione della dettagliata topografia di ossa e tessuti molli del dorso lombosacrale è dovuta soprattutto al lavoro di Bogduk (2005).

I tessuti molli del dorso comprendono la cute e il pannicolo adiposo sottocutaneo, i sottostanti piani fasciali e la muscolatura. I muscoli profondi, "veri" o epiaissiali, giacciono all'interno di compartimenti nel loro stesso "rivestimento" fasciale. L'intelaiatura ossea nella quale si inseriscono i muscoli e le fasce include non solo elementi dello scheletro assiale (colonna vertebrale e osso occipitale), ma anche elementi dei cingoli pettorale e pelvico, e le coste. L'osso occipitale è descritto di seguito, la scapola a pagina 821, le coste a pagina 968 e la pelvi a pagina 1415.

CUTE

La cute del dorso è spessa e altamente protettiva, ma possiede una ridotta capacità discriminativa sensitiva. La fascia superficiale è spessa e corredata di un notevole pannicolo adiposo nella maggior parte delle regioni del dorso. La sua inserzione ai piani fasciali profondi è forte lungo la linea mediana, specialmente nel collo, ma diventa più debole lateralmente. La cute della regione posteriore del collo è più spessa di quella della regione anteriore del collo, ma più sottile di quella della regione posteriore del tronco. Quantità, struttura e distribuzione dei peli variano in base a sesso, etnia e caratteristiche individuali; tuttavia, sono state tracciate zone pilifere ben definite (Fig. 35.1).

Le linee di tensione cutanea decorrono orizzontalmente nelle regioni cervicale e lombosacrale, ma si dispongono a forma di cerchi adiacenti nella regione toracica (Fig. 35.2).

INNERVAZIONE CUTANEA E DERMATOMERI

La cute del dorso è innervata dai rami dorsali (posteriori primari) dei nervi spinali (si vedano Fig. 37.6 e pagina 787, dove i rami dorsali sono trattati in dettaglio). Nelle regioni cervicale e toracica superiore (fino a T6) la cute è innervata dai rami mediali dei rami dorsali, mentre nelle regioni toracica inferiore, lombare e sacrale è innervata dai rami laterali dei rami dorsali. L'intera regione innervata da tali rami dorsali è mostrata nella Figura 37.12. I nervi spinali coinvolti sono da C2 a C5, da T2 a L3, da S2 a S4 e Co1. Lo schema dei loro dermatomeri è mostrato nella Figura 35.3. Vi è circa mezzo segmento di sovrapposizione tra questi dermatomeri cutanei; peraltro, i dermatomeri innervati dai rami dorsali non corrispondono esattamente con quelli innervati dai rami ventrali e inoltre differiscono leggermente per larghezza e posizione.

VASCOLARIZZAZIONE CUTANEA E DRENAGGIO LINFATICO

La cute del dorso del tronco riceve la vascolarizzazione arteriosa principalmente dai rami muscolocutanei delle arterie intercostali posteriori, lombari e sacrali laterali (Fig. 35.4), che accompagnano i rami cutanei dei loro rispettivi rami dorsali. Inoltre, vi è un'ulteriore irrorazione proveniente dai peduncoli vascolari dominanti dei muscoli superficiali (estrinseci) del dorso. La cute che riveste la scapola è vascolarizzata da rami delle arterie soprascapolare, scapolare dorsale e sottoscapolare. La cute della nuca è vascolarizzata principalmente dalle arterie occipitali e cervicali

profonde. L'arteria cervicale superficiale o cervicale trasversa vascolarizza la cute della regione inferiore della nuca (Cormack e Lamberty 1994).

Le vene drenano il sangue della cute della nuca nelle tributarie delle vene occipitali e cervicali profonde. La cute del dorso del tronco drena nel sistema azygos attraverso le tributarie delle vene intercostali posteriori e lombari.

La linfa dalla cute della nuca viene drenata nei linfonodi occipitali, laterocervicali profondi e ascellari (Fig. 35.5). Dal dorso del tronco, il drenaggio va ai linfonodi ascellari posteriori (sottoscapolari) e ai linfonodi inguinali laterosuperficiali.

STRATI FASCIALI

I principali strati fasciali nelle regioni assiale e parassiale del tronco e del collo sono la fascia toracolombare, la fascia cervicale profonda e le porzioni prevertebrale, endotoracica, retroperitoneale e posteriore della fascia endopelvica (gli ultimi quattro strati costituiscono il piano prevertebrale continuo). Altre importanti strutture con componenti fasciali sono il legamento nucale e l'aponeurosi del muscolo erettore della colonna (si veda oltre).

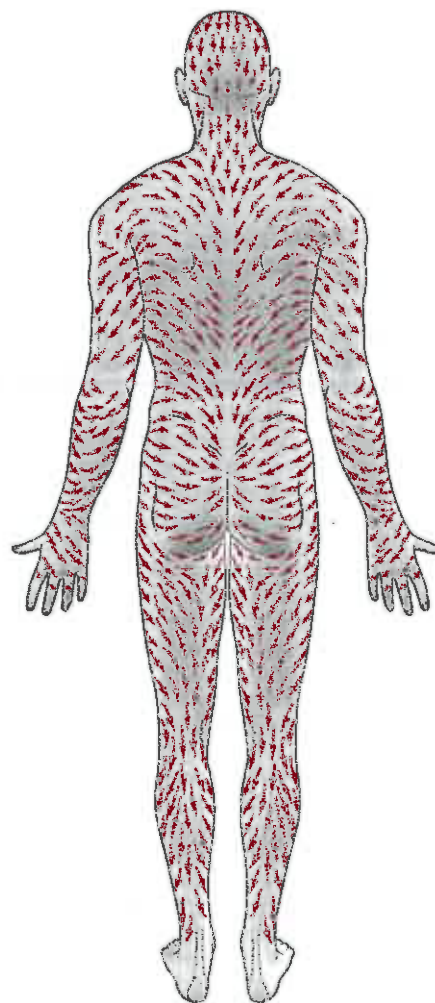


Fig. 35.1 Zone pilifere sulla superficie dorsale del corpo. (Da Wood Jones F [ed] 1949 Buchanan's Manual of Anatomy, 8th edn. London: Baillière Tindall and Cox, con autorizzazione.)



Fig. 35.2 Linee di tensione cutanea sul dorso del tronco e sulla testa. (Per gentile concessione di Kraissl CL, *Plast Reconstruct Surg* 8: 1-28, 1951, Lippincott Williams and Wilkins.)

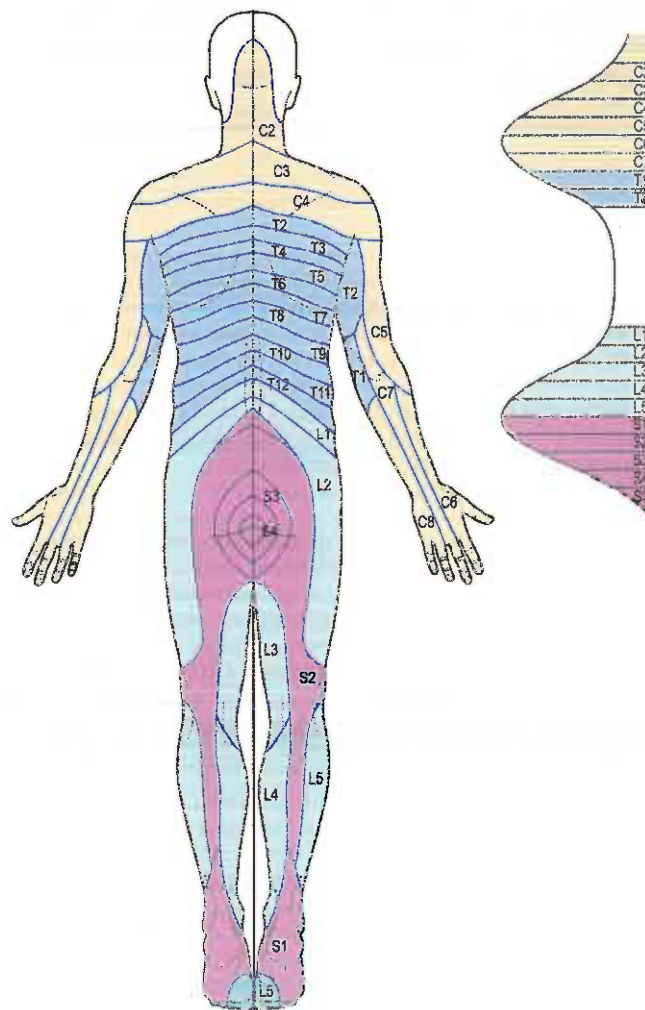


Fig. 35.3 Dermatomeri sulla superficie dorsale del corpo. Il diagramma mostra la distribuzione regolare dei dermatomeri negli arti superiori e inferiori dell'embrione. Le mappe della distribuzione dei dermatomeri sono utili in neurologia clinica come guida per identificare la sede di patologie in pazienti con deficit sensoriali periferici, ma si deve notare che si tratta di approssimazioni. (Adattata da Moffat DB 1993 *Lecture Notes on Anatomy*, 2nd edn. Oxford: Blackwell Scientific, con autorizzazione.)

FASCIA TORACOLOMBARE

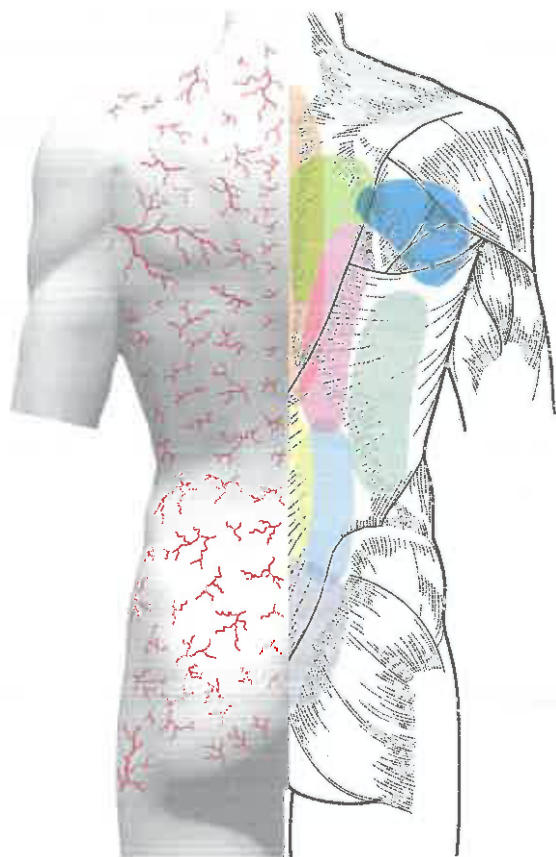
La fascia toracolombare (lombodorsale) riveste i muscoli profondi del dorso e del tronco. Superiormente, la fascia toracolombare decorre anteriormente al muscolo dentato posteriore superiore e continua con la lamina superficiale della fascia cervicale profonda nella regione posteriore del collo. Nella regione toracica la fascia toracolombare fornisce ai muscoli estensori della colonna vertebrale un sottile rivestimento fibroso e li separa dai muscoli che connettono la colonna vertebrale all'arto superiore. Medialmente la fascia toracolombare si inserisce nei processi spinosi delle vertebre toraciche e, lateralmente, negli angoli delle coste. Nella regione lombare la fascia toracolombare si dispone in tre strati (Fig. 35.6; si veda Fig. 54.1). Il foglietto posteriore si inserisce sui processi spinosi delle vertebre lombari e sacrali e sui legamenti sopraspinosi. Lo strato medio si inserisce medialmente nelle estremità dei processi trasversi lombari e nei legamenti intertrasversari, inferiormente nella cresta iliaca e superiormente nel margine inferiore della dodicesima costa e nel legamento lombocostale. Lo strato anteriore ricopre il muscolo quadrato dei lombi e si inserisce medialmente nelle superfici anteriori dei processi trasversi lombari, posteriormente nella porzione laterale del muscolo grande psoas; inferiormente, si inserisce nel legamento iliolombare e nella contigua porzione di cresta iliaca; superiormente, la fascia toracolombare forma il legamento arcuato laterale. Gli strati posteriore e medio si uniscono a formare un tenace rafe al margine laterale del muscolo erettore della colonna e al margine laterale del muscolo quadrato dei lombi, e sono raggiunti dallo strato anteriore per costituire l'origine aponeurotica del muscolo trasverso dell'addome. A livello sacrale, lo strato posteriore si inserisce nella spina iliaca posteriore superiore e nella cresta iliaca posteriore e si fonde con la sottostante aponeurosi del muscolo erettore della colonna. A livello lombare, Bogduk (2005) descrive due lamine nello strato posteriore, caratterizzate da un diverso orientamento delle fibre collagene in relazione alla differente funzione biomeccanica della fascia. Gli strati posteriore e medio della fa-

scia toracolombare e la colonna vertebrale formano un compartimento osteofasciale che racchiude il gruppo muscolare dell'ereettore della colonna.

È probabile che le inserzioni della fascia toracolombare, specialmente quelle che le danno continuità con la muscolatura della parete addominale, le conferiscano un importante ruolo nel movimento di sollevamento, anche se i dettagli esatti di questo apporto sono ancora oggetto di studio. La fascia toracolombare può giocare un ruolo importante anche nel trasferimento di carico tra il tronco e gli arti: la sua tensione è influenzata dall'azione dei muscoli grande dorsale, grande gluteo e ischiocrurali. Inoltre, la fascia toracolombare contiene terminazioni nervose nocicettive che possono causare alcune forme di lombalgia. Altri meccanismi correlati alle fasce toracolombare, considerati una possibile causa di lombalgia, includono deformazione tissutale da lesione o immobilità, che comporta un segnale propriocettivo alterato, eventuale aumento della sensibilità al dolore e aumentata sensibilità della fascia toracolombare in condizioni che interessano altri tessuti innervati dallo stesso nervo spinale (Willard et al. 2012).

FASCIA CERVICALE PROFONDA

Lo strato superficiale della fascia cervicale profonda forma la fascia profonda del triangolo posteriore del collo (si veda Fig. 21.4A). Si inserisce nella linea mediana della protuberanza occipitale esterna, nel legamento nucale e nel processo spinoso della settima vertebra cervicale,



- Arterie intercostali – rami cutanei dorsali mediali
- Arterie intercostali – rami cutanei dorsali laterali
- Arterie lombari – rami cutanei dorsali mediali
- Arterie lombari – rami cutanei dorsali laterali
- Arterie sacrali
- Arteria circonflessa della scapola – rami orizzontali e parascapolari
- Ramo profondo dell'arteria cervicale trasversa/arteria dorsale della scapola
- Ramo superficiale dell'arteria cervicale trasversa/arteria cervicale superficiale
- Rami perforanti muscolocutanei del muscolo grande dorsale che originano dalle arterie intercostali e lombari

Fig. 35.4 Regioni della vascolarizzazione arteriosa cutanea sul dorso del tronco. (Da Cormack GC, Lamberty BGH 1994 *The Arterial Anatomy of Skin Flaps*. Edinburgh: Churchill Livingstone, con autorizzazione.)

e si divide per avvolgere il muscolo trapezio da entrambi i lati. Inferiormente, la porzione posteriore dello strato superficiale della fascia cervicale profonda si inserisce con il trapezio nella spina e nell'acromion della scapola.

OSSA

OSSO OCCIPITALE

L'osso occipitale costituisce gran parte della porzione posteriore e basale del cranio (Fig. 35.7). L'osso occipitale, a forma di trapezio e concavo internamente, racchiude il grande foro occipitale. L'osso occipitale è distinto in quattro parti: basilare (basioccipitale), che è la parte quadrangolare davanti al grande foro occipitale; squamosa, che è la parte piatta allargata localizzata posterosuperiormente al grande foro occipitale; e due laterali (condilari o esoccipitali), una su ogni lato del grande foro occipitale. La parte condilare è anteromediana e più larga posteriormente, con un diametro anteroposteriore maggiore rispetto al diametro trasverso.

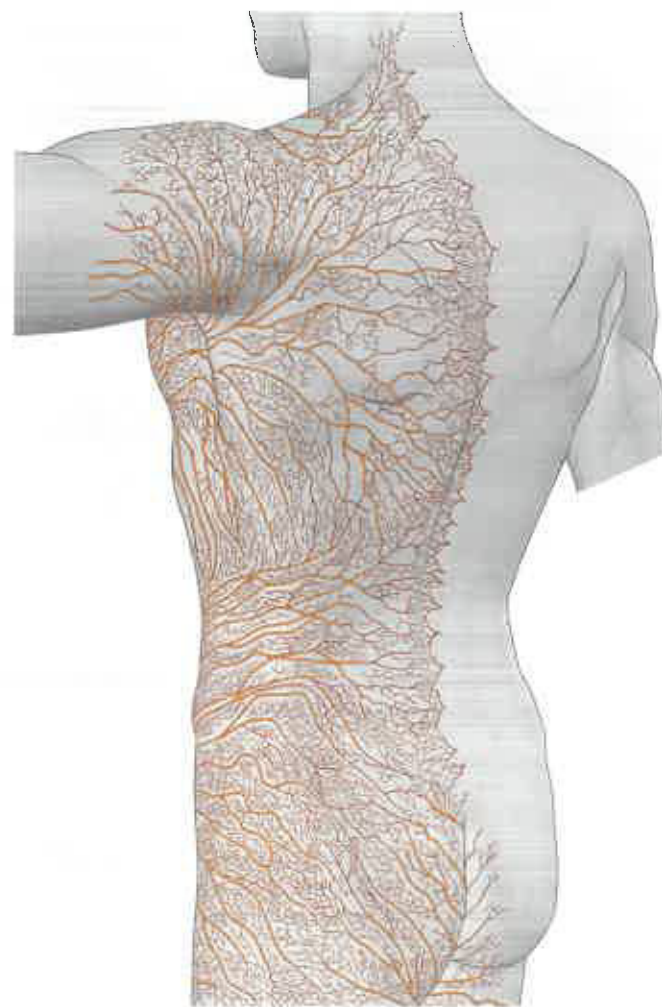


Fig. 35.5 Vasi linfatici cutanei sul dorso del tronco. (Per gentile concessione di Romanes GJ [ed] 1964 *Cunningham's Textbook of Anatomy*, 10th edn. London: Oxford University Press.)

L'osso occipitale offre inserzione a numerosi muscoli del collo e della parte rostrale del dorso (muscolo lungo della testa; muscoli retto anteriore della testa, retto laterale della testa, posteriore maggiore e minore della testa; muscolo obliquo superiore della testa; muscolo semispinale della testa; muscolo splenio della testa; muscolo occipitofrontale; muscolo trapezio; muscolo sternocleidomastoideo) e si articola con la prima vertebra cervicale nell'articolazione occipitoatlantoidea.

Parte squamosa

La parte squamosa è una superficie ossea piatta localizzata posterosuperiormente al grande foro occipitale, convessa esternamente e concava internamente. Sulla superficie esterna si trova la protuberanza occipitale esterna, a metà tra l'apice e il grande foro occipitale. Da questa protuberanza, due linee curve si dirigono lateralmente da entrambi i lati. Quella superiore, appena accennata e spesso quasi impercettibile, è la linea nucale alta, mentre quella inferiore è la linea nucale superiore. L'aponeurosi epicranica si inserisce sulla porzione mediale della linea nucale alta. La cresta occipitale mediana esterna è spesso poco marcata: discende dalla protuberanza occipitale esterna fino al grande foro occipitale. Dal punto mediano della cresta occipitale, la linea nucale inferiore si dirige lateralmente da entrambi i lati.

La superficie interna della parte squamosa è divisa in quattro profonde fosse da una protuberanza occipitale interna dalla conformazione irregolare e da alcune propaggini sagittali e orizzontali, non lineari, che si dipartono dalla stessa protuberanza. Le due fosse superiori sono triangolari e si adattano ai poli occipitali degli emisferi cerebrali; le fosse inferiori sono quadrangolari e sagomate per ospitare gli emisferi

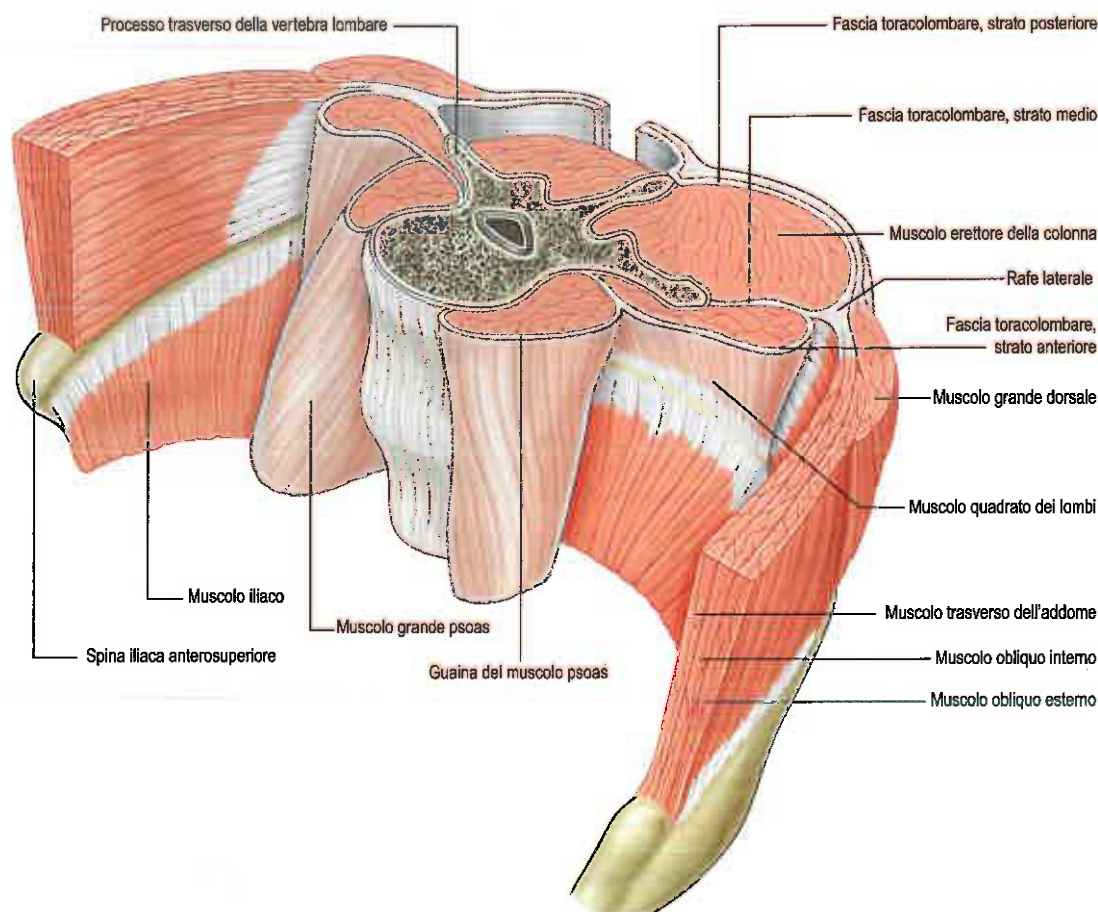


Fig. 35.6 Muscoli e fasce della parete addominale posteriore.

cerebellari. L'ampio solco dai bordi alti, il solco sagittale superiore, sale dalla protuberanza occipitale interna fino all'angolo superiore della parte squamosa. La porzione posteriore della falce cerebrale si inserisce al margine del solco sagittale superiore. Dalla protuberanza occipitale interna discende la prominente cresta occipitale interna, che si biforca in prossimità del grande foro occipitale e dà inserzione alla falce del cervelletto. In questa posizione, a volte doppio, si trova il seno occipitale. All'estremità inferiore della cresta occipitale interna può essere presente una piccola fossa vermiana; se presente, la fossa vermiana è occupata da parte del verme cerebellare inferiore. Dalla protuberanza occipitale interna si estende lateralmente su ciascun lato un ampio solco per il seno trasverso; il tentorio del cervelletto si inserisce ai margini di questi solchi. Il solco destro in genere è più ampio di quello sinistro e si immette nel solco del seno sagittale superiore, mentre il sinistro solitamente riceve il seno retto. La posizione della confluenza dei seni è indicata da una depressione su un lato della protuberanza occipitale interna.

La posizione della fontanella posteriore fetale coincide con la giunzione tra l'angolo superiore della parte squamosa dell'osso occipitale e l'angolo occipitale dell'osso parietale su ogni lato. Gli angoli laterali della parte squamosa sono segnati internamente dalle estremità dei solchi trasversi e si proiettano tra le ossa parietali e quelle temporali. I margini lambdoidei si estendono dagli angoli superiori a quelli laterali e sono dentellati per potersi articolare con i margini occipitali delle ossa parietali nella sutura lambdoidea. I margini mastoidei si estendono dagli angoli laterali ai processi giugulari, articolandosi con le parti mastoidee delle ossa temporali. Nei pressi della sutura lambdoidea può presentarsi una serie di ossa suturali (ossicini), ad esempio l'"interparietale" (osso Inca, od ossicino di Goethe).

Inserzioni muscolari La parte occipitale del muscolo occipito-frontale si inserisce nella porzione laterale della linea nucale alta (si veda Fig. 35.7C). Il muscolo trapezio si inserisce nel terzo mediale della linea nucale superiore e nella protuberanza occipitale esterna. Il muscolo sternocleidomastoideo si inserisce nella metà laterale della

linea nucale superiore, con il muscolo splenio della testa appena al di sotto del terzo laterale della medesima linea. Il muscolo semispinale della testa si inserisce nella porzione mediale della regione compresa tra le linee nucale superiore e inferiore; il muscolo obliquo superiore della testa si inserisce nella porzione laterale di questa regione. Il muscolo grande retto posteriore della testa si inserisce nella porzione laterale della linea nucale inferiore e nell'osso immediatamente sottostante, mentre il muscolo piccolo retto posteriore della testa si inserisce nella porzione mediale della linea nucale inferiore e nella regione di osso compresa tra la suddetta linea e il grande foro occipitale.

Parte basilare

La parte basilare si estende anterosuperiormente al grande foro occipitale. Nel cranio giovane presenta una superficie irregolare che si articola con il corpo dell'osso sfenoide per mezzo di una cartilagine di transizione (sincondrosi sfeno-occipitale). Questa lamina ossifica completamente entro il 25° anno, periodo in cui l'osso occipitale e l'osso sfenoide risultano fusi.

La superficie inferiore presenta un piccolo tubercolo faringeo, davanti al grande foro occipitale a circa 1 cm, che dà inserzione al rafe faringeo fibroso. Una piccola depressione subito anteriore al condilo occipitale talvolta può essere rimpiazzata da un piccolo tubercolo precondilare. La membrana occipitoatlantoidea anteriore si inserisce nel margine anteriore del grande foro occipitale.

La superficie superiore ha la forma di un ampio solco che, dal grande foro occipitale, devia in alto e in avanti direttamente nella parte basilare dello sfenoide; queste ossa formano, insieme, il clivo. I margini laterali si articolano in basso con la parte petrosa delle ossa temporali.

Inserzioni muscolari Il muscolo lungo della testa si inserisce anterolateralmente al tubercolo faringeo e il muscolo retto anteriore della testa si inserisce sulla piccola fossetta anteriore al condilo occipitale (si veda Fig. 35.7C).

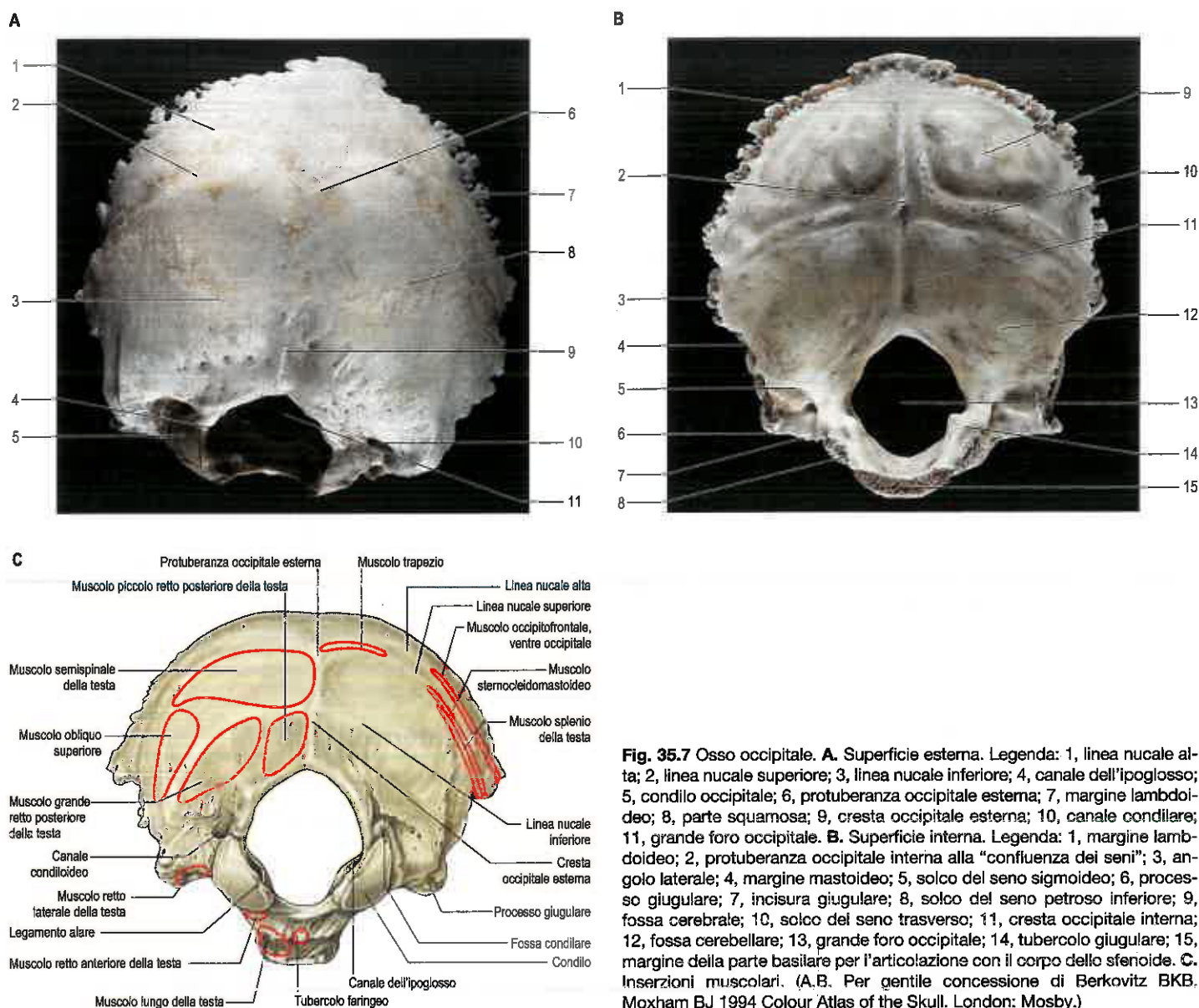


Fig. 35.7 Osso occipitale. **A.** Superficie esterna. Legenda: 1, linea nucale alta; 2, linea nucale superiore; 3, linea nucale inferiore; 4, canale dell'ipoglosso; 5, condilo occipitale; 6, protuberanza occipitale esterna; 7, margine lambdoideo; 8, parte squamosa; 9, cresta occipitale esterna; 10, canale condilare; 11, grande foro occipitale. **B.** Superficie interna. Legenda: 1, margine lambdoideo; 2, protuberanza occipitale interna alla "confluenza dei seni"; 3, angolo laterale; 4, margine mastoideo; 5, solco del seno sigmoideo; 6, processo giugulare; 7, incisura giugulare; 8, solco del seno petroso inferiore; 9, fossa cerebrale; 10, solco del seno trasverso; 11, cresta occipitale interna; 12, fossa cerebellare; 13, grande foro occipitale; 14, tubercolo giugulare; 15, margine della parte basilare per l'articolazione con il corpo dello sfenoide. **C.** Inserzioni muscolari. (A,B. Per gentile concessione di Berkovitz BKB. Moxham BJ 1994 Colour Atlas of the Skull. London: Mosby.)

Parti laterali (condilari)

Le parti laterali (condilari) dell'osso occipitale fiancheggiano il grande foro occipitale. Sulla superficie inferiore sono presenti i condili occipitali per l'articolazione con le faccette articolari superiori della prima vertebra (atlante). I condili sono ovali o reniformi, i loro lunghi assi convergono anteromedialmente. Le superfici articolari, convesse, sono rivolte inferolateralmente. Talvolta sono compresse e un condilo può dividersi in due parti (come possono esserlo anche le corrispondenti superfici dell'atlante). In posizione mediale rispetto a ciascuna faccetta articolare, un tubercolo dà inserzione a un legamento alare. Il canale dell'ipoglosso (condilare anteriore), che è localizzato anteriormente al di sopra di ciascun condilo, inizia internamente appena al di sopra della porzione anterolaterale del grande foro occipitale e prosegue anterolateralmente. Il canale dell'ipoglosso può essere parzialmente o interamente diviso da un frammento osseo e contiene il nervo ipoglosso e il ramo meningeo dell'arteria faringea ascendente. Una fossa condilare, dietro ciascun condilo, si adatta al margine posteriore della faccetta superiore dell'atlante durante l'iperestensione del cranio. Il pavimento a volte è perforato da un canale condilare posteriore per la vena sigmoidea emissaria. Una lamina quadrilatera, il processo giugulare, decorre lateralmente alla metà posteriore di ciascun condilo e partecipa alla formazione della porzione posteriore del foro giugulare. Anteriormente, il processo giugulare presenta una rientranza, l'incisura giugulare, che può in parte essere divisa da un piccolo processo intragiugulare che

decorre anterolateralmente. Talvolta un processo paramastoideo decorre inferiormente e può anche articolarsi con il processo trasverso dell'atlante. Lateralmente, il processo giugulare presenta un'impervia regione quadrangolare o triangolare che si articola con la superficie giugulare dell'osso temporale per mezzo di una cartilagine che inizia a ossificare intorno ai 25° anno.

Un tubercolo giugulare ovale sovrasta il canale dell'ipoglosso sulla superficie superiore del condilo occipitale. La porzione posteriore spesso presenta un solco superficiale per i nervi glossofaringeo, vago e accessorio. Un profondo solco contenente la parte terminale del seno sigmoideo curva anteromedialmente intorno a un processo uncinato, terminando nell'incisura giugulare. Il canale condilare posteriore si apre nella fossa cranica posteriore nei pressi dell'estremità mediale del solco.

Inserzioni muscolari Il muscolo retto laterale della testa si inserisce in una regione rugosa sulla superficie inferiore del processo giugulare (si veda Fig. 35.7C).

Ossificazione

Sopra la linea nucale alta, la parte squamosa dell'osso occipitale si sviluppa per ossificazione membranosa da due centri (uno su ciascun lato) a partire all'incirca dal 2° mese di vita fetale. Questa parte di osso occipitale può rimanere separata come osso interparietale. La restante parte di osso occipitale ossifica da cartilagine. Al di sotto della linea nu-

cale alta, la parte squamosa ossifica a partire da due centri che compaiono a partire dalla 7ª settimana e si congiungono prontamente. Le due componenti della parte squamosa si congiungono al 3° mese di vita postnatale, anche se la linea della loro congiunzione è osservabile alla nascita. La rimanente cartilagine dell'osso occipitale ossifica a partire da cinque centri; durante l'8ª settimana di vita ne compaiono due su ciascun lato delle parti laterali, e uno per la parte basilare intorno alla 6ª settimana di vita. Alla nascita l'osso occipitale è costituito da quattro parti separate (Fig. 35.8), una parte basilare, due parti laterali e una parte squamosa, tutte unite da cartilagine a formare un anello intorno al grande foro occipitale. Le parti squamosa e laterale si saldano tra a partire loro dal 2° anno di vita. Le parti laterali si saldano con la parte basilare durante il 3° e il 4° anno di vita, ma la completa saldatura può ritardare fino al 7° anno.

COLONNA VERTEBRALE

La colonna vertebrale è un insieme di singole ossa, o vertebre, unite tra loro in modo da formare un asse curvo (Fig. 35.9). Attraverso le vertebre articolate decorre una serie continua di fori vertebrali, posteriormente ai loro corpi, che, nell'insieme, costituiscono il canale vertebrale, il quale contiene il midollo spinale, le radici dei nervi spinali, la vascolarizzazione e i rivestimenti (Fig. 35.10; si veda Fig. 37.2). Una serie di fori intervertebrali laterali (pari) tra vertebre adiacenti ospita i nervi spinali e i loro rispettivi vasi. I collegamenti tra le vertebre includono articolazioni intersomatiche cartilaginee e faccette articolari sinoviali accoppiate (zigapofisi), insieme a un complesso di legamenti, muscoli e fasce sovrastanti. I muscoli direttamente coinvolti nei movimenti vertebrali e inseriti alla colonna giacciono perlopiù posteriormente. Diversi grandi muscoli che producono gran parte dei movimenti spinali giacciono distanti dalla colonna e non vi si inseriscono direttamente, come ad esempio la muscolatura della parete addominale anterolaterale. I movimenti della colonna vertebrale e i muscoli coinvolti sono descritti oltre. La colonna vertebrale nel suo complesso è vascolarizzata e innervata secondo i principi anatomici generali considerati di seguito.

La morfologia della colonna vertebrale è influenzata esternamente da fattori meccanici e ambientali, e internamente da fattori genetici, metabolici e ormonali. Tutti questi fattori influenzano la capacità della colonna di reagire alle forze dinamiche della vita quotidiana, quali compressione, trazione e taglio. Queste forze dinamiche possono variare in intensità e sono largamente influenzate da occupazione, locomozione e postura.

La colonna vertebrale nell'adulto solitamente è costituita da 33 segmenti vertebrali. Ciascun segmento presacrale (tranne i primi due segmenti cervicali) è separato da quello adiacente da un disco intervertebrale fibrocartilagineo. Le funzioni della colonna sono quelle di sostenere il tronco, proteggere il midollo spinale e i nervi, e fornire inserzione per i muscoli. È anche un'importante sede di emopoiesi nel corso della vita. La lunghezza totale nell'uomo è di circa 70 cm e

nella donna di circa 60 cm. I dischi intervertebrali contribuiscono per circa un quarto a questa lunghezza nei giovani adulti, anche se vi sono variazioni giornaliere. L'8% circa della lunghezza corporea totale è dovuta alla colonna cervicale, il 20% a quella toracica, il 12% a quella lombare e l'8% alla regione sacrococcigea. Anche se, normalmente, le vertebre sono distribuite in 7 cervicali, 12 toraciche, 5 lombari, 5 sacrali e 4 coccigee, questo numero è soggetto a frequenti variazioni; sono state segnalate variazioni in numero tra le 32 e le 35 ossa. La demarcazione dei gruppi attraverso le loro caratteristiche morfologiche può risultare poco chiara: sulla settima vertebra cervicale possono infatti trovarsi faccette costali toraciche, che la fanno apparire come una vertebra toracica addizionale; processi articolari simili a quelli lombari possono riscontrarsi sull'ultima vertebra toracica; la quinta vertebra lombare può essere interamente o parzialmente incorporata nel sacro. Il risultato di queste variazioni nella transizione tra i tipi vertebrali è che si possono contare dalle 23 alle 25 vertebre mobili presacrali.

Superficie anteriore

La superficie anteriore della colonna vertebrale è costituita dalle porzioni anteriori dei corpi vertebrali e dei dischi intervertebrali (si veda Fig. 35.9A). Contrae importanti rapporti anatomici a tutti i livelli e dovrebbe essere considerata nella sua interezza. Prende parte alla formazione di diverse regioni di transizione e di giunzione clinicamente rilevanti, inclusi la regione prevertebrale/retrofaringea del collo, la cavità toracica, il diaframma e la cavità pelvica. La superficie anteriore della colonna vertebrale è ricoperta centralmente dal legamento longitudinale anteriore, che forma un piano fasciale con le fasce prevertebrale ed endotoracica e con il tessuto areolare sottoperitoneale della parete addominale posteriore. Infezioni e altri processi patologici possono diffondersi lungo questo piano fasciale.

Superficie laterale

La superficie laterale della colonna vertebrale è arbitrariamente separata dalla faccia posteriore dai processi articolari nelle regioni cervicale e lombare e dai processi trasversi nella regione toracica (si veda Fig. 35.9C). Anteriormente la faccia laterale è formata dai lati dei corpi delle vertebre e dei dischi intervertebrali. I fori intervertebrali ovali, dietro i corpi e tra i peduncoli, sono più piccoli a livello cervicale e toracico superiore e aumentano progressivamente di dimensioni nelle regioni toracica e lombare superiore. Il foro intervertebrale lombosacrale (L5/S1) è il più piccolo dei fori lombari. I fori mettono in comunicazione il lume del canale vertebrale e i tessuti molli paravertebrali (a volte è descritto uno "spazio paravertebrale"), e possono essere importanti nella diffusione di tumori e altri processi patologici. La superficie laterale della colonna vertebrale contrae importanti rapporti anatomici, alcuni dei quali variano considerevolmente tra i due lati.

Superficie posteriore

La superficie posteriore della colonna vertebrale è costituita dalle superfici posteriori delle lamine e dai processi spinosi, dai legamenti loro associati e dalle faccette articolari (si veda Fig. 35.9B). È coperta dai muscoli profondi del dorso.

Difetti strutturali degli elementi ossei posteriori

Tra gli elementi posteriori possono presentarsi deformità e deficienze ossee a diversi livelli. Le lamine possono essere parzialmente o totalmente assenti, o possono essere interessate da soli processi spinosi, senza anomalie dei soprastanti tessuti molli (spina bifida occulta). Si può verificare un difetto nell'unione dell'osso ai processi articolari superiore e inferiore (parte interarticolare): questa condizione è detta spondilolisi e può essere acquisita oppure derivare da una frattura acuta o da stress. Se tali difetti sono bilaterali, la colonna diventa instabile a quel livello e possono verificarsi spostamenti anteriori della porzione di colonna superiore (cranialmente) al difetto: questa condizione è detta spondilolistesi. Anche anomalie delle lamine ossee, o degenerazioni delle faccette articolari, possono portare a simili spostamenti. Malformazioni del canale vertebrale derivanti da spondilolistesi grave possono arrecare

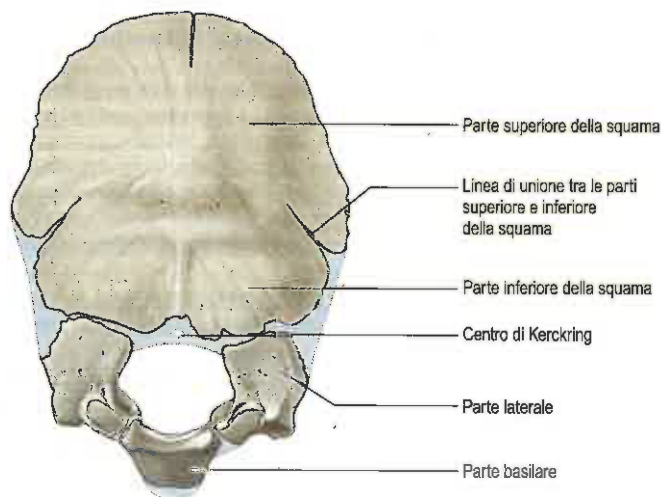


Fig. 35.8 Osso occipitale nel neonato, superficie esterna. Le parti del condrocranio non ancora ossificate sono segnate in azzurro.

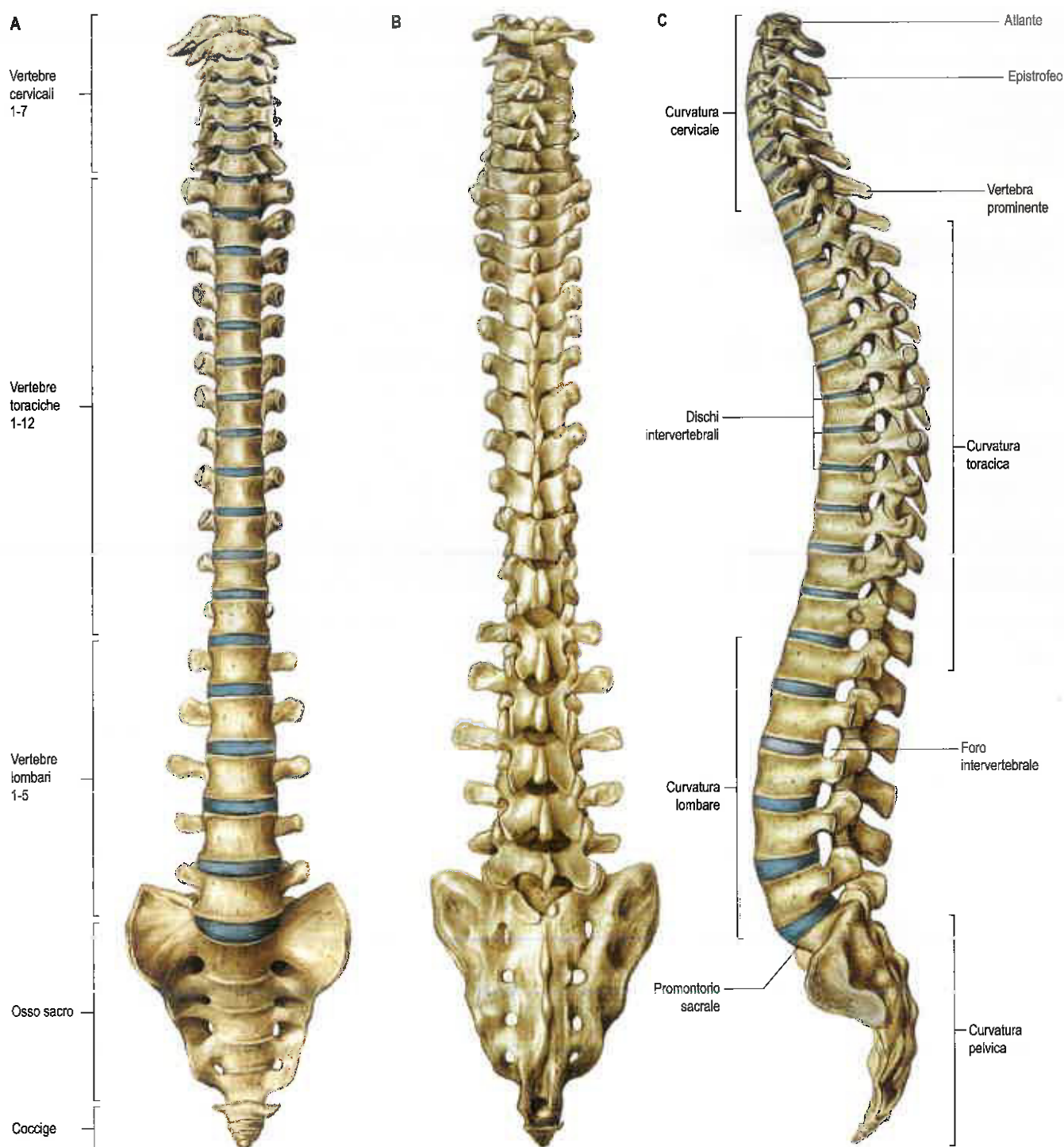


Fig. 35.9 Colonna vertebrale. **A.** Veduta anteriore. **B.** Veduta posteriore. **C.** Veduta laterale. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

re compressione neurale con conseguente danno. Molto più di rado, difetti ossei possono verificarsi in altri distretti degli elementi posteriori, ad esempio i peduncoli.

Si possono osservare i rapporti anatomici di tutte le superfici della colonna vertebrale a vari livelli nelle illustrazioni delle sezioni orizzontali (assiali) (si veda Fig. 35.31B).

Curvature

Curvature embrionali e fetali

Il corpo embrionale appare piegato. Esso presenta curve primarie toraciche e pelviche convesse dorsalmente. Lo sviluppo funzionale dei muscoli porta alla precoce comparsa sul piano sagittale di curvature

spinali secondarie cervicali e lombari. La curvatura cervicale compare alla fine del periodo embrionale e riflette lo sviluppo funzionale dei muscoli deputati all'estensione della testa, un'importante componente del "riflesso di prensione palmare".

Studi radiografici di feti umani di età compresa tra le 8 e le 23 settimane mostrano che la curvatura cervicale secondaria è quasi sempre presente. È anche stato dimostrato un appiattimento lombare entro l'8ª settimana. Studi ultrasonografici sostengono l'importanza del ruolo che ha il movimento nello sviluppo di queste curvature. L'iniziale comparsa delle curve secondarie può essere accentuata dallo sviluppo della muscolatura postnatale e del sistema nervoso in una fase in cui la colonna vertebrale è altamente flessibile ed è capace di assumere quasi qualunque curvatura.

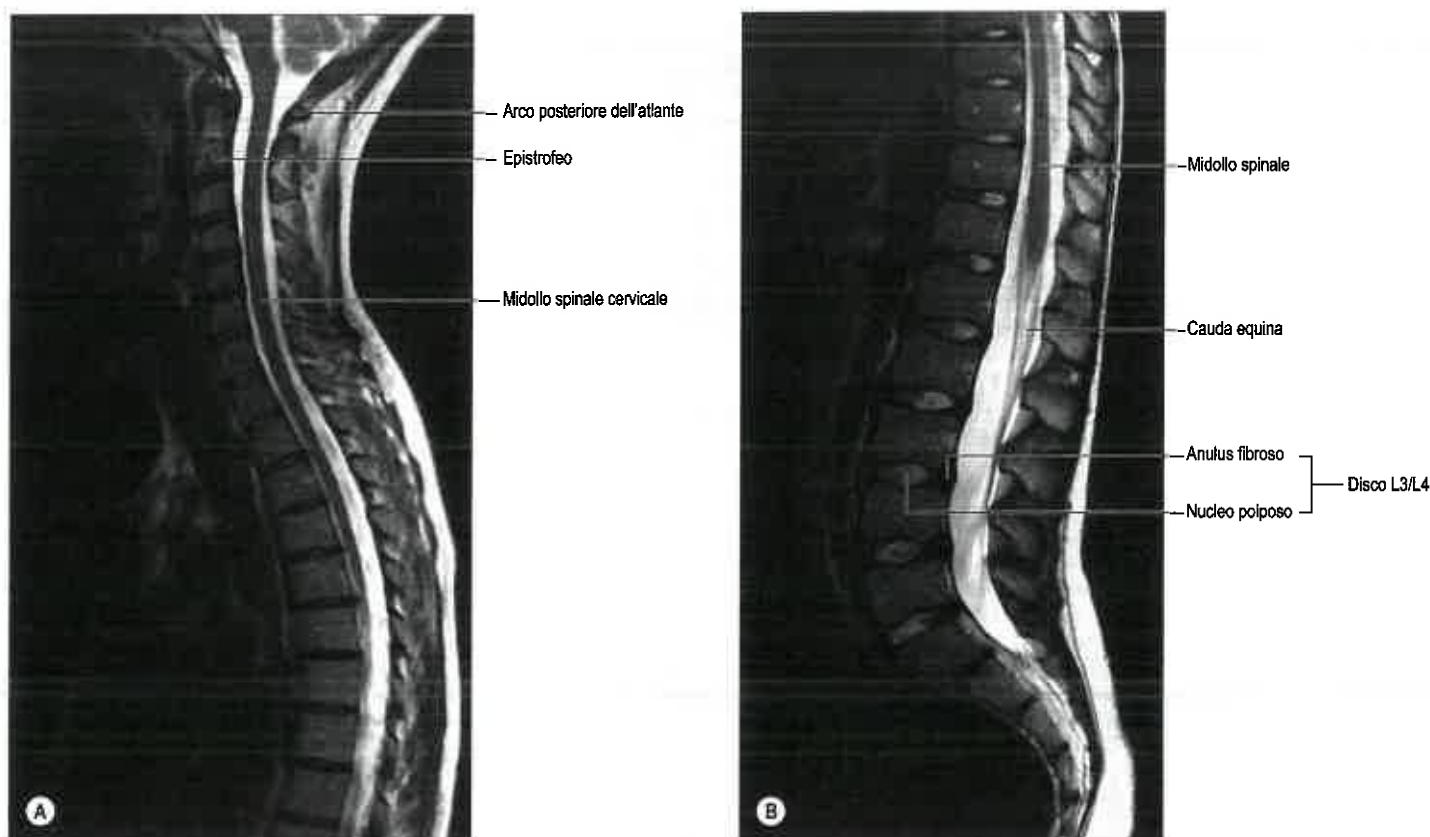


Fig. 35.10 Risonanza magnetica (RM) sagittale della colonna cervicale e toracica superiore (A) e della colonna toracica inferiore e lombare (B).

Curvature neonatali

Nel neonato, la colonna vertebrale non ha curvature fisse: è particolarmente flessibile e, se isolata dal resto del corpo, può essere facilmente curvata (flessa o estesa) fino a formare un semicerchio perfetto. Si può notare una leggera curvatura sacrale che si sviluppa non appena le vertebre sacrali ossificano e si saldano tra loro. La parte toracica della colonna vertebrale è la prima a sviluppare una curvatura relativamente fissa, concava anteriormente. In genere, un bambino può sostenere la sua testa a 3 o a 4 mesi, assumere una posizione seduta intorno ai 9 mesi e cominciare a camminare tra i 12 e i 15 mesi. Queste modificazioni funzionali esercitano una grande influenza sullo sviluppo delle curvature secondarie nella colonna vertebrale e nel cambiamento delle dimensioni delle vertebre, in particolare nella regione lombare. La curvatura lombare secondaria svolge un ruolo importante nel mantenimento del centro di gravità del tronco sulle gambe durante le prime fasi della deambulazione, ed è per questo motivo che le variazioni delle proporzioni corporee esercitano una grande influenza sulla successiva forma delle curvature nella colonna vertebrale.

Curvature nell'adulto

Negli adulti, la curvatura cervicale è una lordosi (convessa anteriormente) ed è la meno marcata. Si estende dall'atlante alla seconda vertebra toracica, con il suo apice tra la quarta e la quinta vertebra cervicale. Nelle curvature cervicali è stato descritto dimorfismo sessuale. La curvatura toracica è una cifosi (convessa dorsalmente). Si estende tra la seconda e l'undicesima e la dodicesima vertebra toracica, e il suo apice si trova tra la sesta e la nona vertebra toracica. Questa curvatura è dovuta all'aumentata altezza posteriore dei corpi delle vertebre toraciche. Anche la curvatura lombare è una lordosi. Essa è più ampia nella donna e si estende dalla dodicesima vertebra toracica all'angolo lombosacrale; vi è un'aumentata convessità degli ultimi tre segmenti dovuta a una maggiore altezza anteriore dei dischi intervertebrali e all'incuneamento posteriore dei corpi vertebrali. L'apice si trova a livello della terza vertebra lombare. La curvatura pelvica è concava anteroinferiormente e coinvolge le vertebre sacrali e coccigee. Si estende dall'articolazione lombosacrale all'apice del coccige.

La presenza di queste curvature significa che il profilo della sezione sagittale del tronco cambia con i livelli spinali. Il diametro anteroposte-

riore del torace è molto maggiore rispetto a quello del basso addome. Nella colonna vertebrale normale vi sono curvature ben marcate sul piano sagittale e nessuna curvatura laterale oltre a quella della regione toracica superiore, dove vi è spesso una leggera curvatura laterale, convessa a destra nei destrimani e a sinistra nei mancini. Curvature laterali compensatorie possono anche svilupparsi per opporsi a obliquità pelviche, come quelle imposte da arti inferiori di lunghezza diseguale. Curvature sagittali sono presenti nelle regioni cervicale, toracica, lombare e pelvica (si veda Fig. 35.9). Queste curvature si sono sviluppate come adattamento all'andatura bipede correlativamente con la rotazione del torace e della pelvi.

Colonna vertebrale nell'anziano

Negli anziani, le alterazioni nella struttura delle ossa legate all'età portano all'allargamento e all'accorciamento dei corpi vertebrali. Tali alterazioni sono più accentuate nelle donne. Le alterazioni ossee della colonna vertebrale sono accompagnate da alterazioni della quantità di collagene contenuto nei dischi intervertebrali e dalla diminuzione della funzionalità dei muscoli spinali. Ciò porta alla progressiva diminuzione della motilità vertebrale, in particolare della colonna lombare. Lo sviluppo nel periodo della senescenza di una gibbosità nella regione mediotoracica delle femmine, causata da osteoporosi legata all'età, accentua la cifosi toracica e la lordosi cervicale. Nel complesso, queste alterazioni della colonna vertebrale portano direttamente alla perdita di altezza dell'individuo.

Quando i dischi intervertebrali si disidratano, si verifica spesso un raddrizzamento della colonna cervicale con sviluppo di cifosi cervicale. Quest'ultima, insieme al restringimento del canale spinale, può aumentare il rischio di danno neurologico del midollo spinale cervicale, oltre che causare dolore.

Nelle vertebre mesolombari la larghezza del corpo aumenta con l'età. Negli uomini vi è una diminuzione relativa dell'altezza posteriore del corpo vertebrale rispetto a quella anteriore, mentre in entrambi i sessi la diminuzione dell'altezza anteriore dipende dalla larghezza. Twomey et al. (1983) notarono una riduzione della densità ossea dei corpi vertebrali lombari con l'invecchiamento, principalmente come conseguenza della riduzione delle trabecole trasverse (più marcata nel-

le donne a causa dell'osteoporosi postmenopausale), associata a un aumento del diametro e della concavità delle loro superfici juxtadiscali (placche).

I corpi vertebrali sono soggetti ad altre alterazioni. Gli osteofiti (speroni ossei) possono formarsi dal compatto osso corticale sulle superfici anteriori e laterali dei corpi. Anche se si verificano variazioni individuali, tali alterazioni compaiono nella maggior parte dei soggetti dai 20 anni in su. Esse sono frequenti soprattutto sulla faccia anteriore del corpo e non coinvolgono mai l'anello epifisario. Gli speroni osteofitici spesso sono asintomatici, ma possono provocare diminuzione dei movimenti della colonna.

Vascolarizzazione e drenaggio linfatico

Arterie

La colonna vertebrale, il suo contenuto e i tessuti molli associati sono tutti vascolarizzati da arterie derivanti dai rami dorsali delle arterie somatiche intersegmentali embrionali. L'arteria vertebrale interessata dipende dal livello della colonna. Tali vasi intersegmentali persistono nelle regioni toracica e lombare come arterie intercostali posteriori e arterie lombari. Nelle regioni cervicale e sacrale, le anastomosi longitudinali tra i vasi intersegmentali persistono come vasi longitudinali, che danno origine a rami spinali diretti alla colonna vertebrale. Nel collo le anastomosi postcostali vanno a costituire gran parte dell'arteria vertebrale, mentre le anastomosi post-trasverse formano gran parte dell'arteria cervicale profonda. L'arteria cervicale ascendente e l'arteria sacrale laterale sono parti persistenti dell'anastomosi precostale.

Nel torace e nell'addome lo schema arterioso primitivo è mantenuto dai rami accoppiati dell'aorta discendente che vascolarizzano la colonna vertebrale (Fig. 35.11A). In ciascun lato, il tronco principale dell'arteria (lombare o intercostale posteriore) passa intorno al corpo vertebrale, emettendo rami periostali primari ed equatoriali verso il corpo, e infine un ramo dorsale maggiore. Quest'ultimo emette un ramo spinale che entra nel foro intervertebrale, dopo aver vascolarizzato le faccette articolari, le superfici posteriori delle lamine, la muscolatura e la cute soprastanti. Vi è un'anastomosi libera tra i rami dorsoarticolari e quelli diretti ai tessuti molli, che si estende per diversi segmenti (Boelderl et al. 2002, Crock e Yoshizawa 1976). A livello cervicale e sacrale, le arterie a decorso longitudinale sopra descritte danno rami spinali diretti. I rami spinali sono le principali arterie che vascolarizzano tutti gli elementi ossei delle vertebre, i tessuti durali ed epidurali, e partecipano anche alla vascolarizzazione del midollo spinale e delle radici nervose per mezzo di rami radicolari. Non appena entrano nel canale vertebrale, le arterie spinali si dividono in rami postcentrali, prelaminaari e radicolari. I rami postcentrali, le arterie principali che vascolarizzano i corpi vertebrali e la periferia dei dischi intervertebrali, si anastomizzano sotto il legamento longitudinale posteriore al di sopra, al di sotto e lungo la linea mediana (Fig. 35.11B). Questa anastomosi vascolarizza anche i tessuti epidurali anteriori e la dura madre. La maggior parte degli archi vertebrali, i tessuti epidurali posteriori, la dura madre e il legamento giallo sono vascolarizzati dai rami prelaminaari e dai loro plessi anastomotici sulla parete posteriore del canale vertebrale. (Per ulteriori approfondimenti sulla vascolarizzazione arteriosa e sul drenaggio venoso della colonna vertebrale e del midollo spinale, si vedano Crock 1996 e Parke et al. 2011.)

Vene

Le vene della colonna vertebrale formano intricati plessi lungo l'intera colonna, esternamente e internamente al canale vertebrale (Fig. 35.12) (Groen et al. 2004). Entrambi i gruppi sono privi di valvole, si anastomizzano liberamente e si uniscono alle vene intervertebrali. Collegamenti si instaurano ampiamente tra questi plessi e le vene longitudinali all'inizio della vita fetale. Quando lo sviluppo è completo, i plessi drenano nel sistema cavale e azygos/lombare ascendente attraverso le vene vertebrali che accompagnano le arterie sopra descritte.

Le vene comunicano anche con i seni venosi della dura madre cranici e con le vene profonde del collo e della pelvi. I plessi venosi associati alla colonna vertebrale possono dilatarsi considerevolmente e formare percorsi alternativi di ritorno venoso in pazienti con importanti ostruzioni venose nel collo, nel torace o nell'addome. L'assenza di valvole permette l'ampia e, a volte, paradossale propagazione di patologie maligne e sepsi. Alterazioni di pressione nelle cavità corporee sono trasmesse a questi plessi venosi e, quindi, al liquor cefalorachidiano; tut-

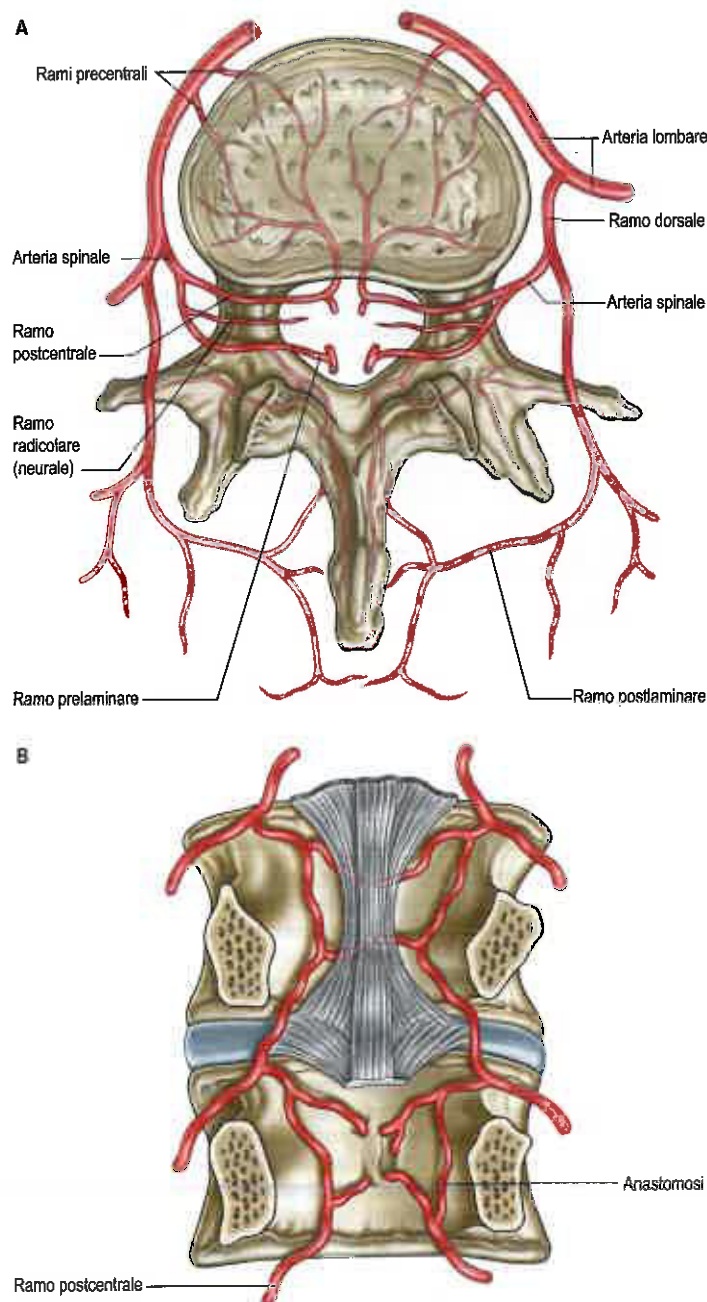


Fig. 35.11 Vascolarizzazione arteriosa delle vertebre e dei contenuti del canale vertebrale. **A.** Schema di ramificazione delle arterie segmentali lombari. **B.** Anastomosi arteriose tra i rami postcentrali delle arterie spinali all'interno del canale vertebrale.

tavia, il midollo stesso può essere protetto da tali congestioni per mezzo di valvole localizzate in piccole vene che drenano dal midollo spinale al plesso vertebrale interno.

Plessi venosi vertebrali esterni

I plessi venosi vertebrali esterni sono anteriori e posteriori. Anastomizzano liberamente e si sviluppano soprattutto nella regione cervicale. I plessi esterni anteriori sono anteriori ai corpi vertebrali, comunicano con le vene basivertebrali e intervertebrali e ricevono tributarie dai corpi vertebrali. I plessi esterni posteriori giacciono posteriormente alle lamine vertebrali e intorno ai processi spinosi, trasversi e articolari. Anastomizzano con i plessi interni e si uniscono alle vene vertebrali, intercostali posteriori e lombari.

Plessi venosi vertebrali interni

I plessi venosi vertebrali interni sono immersi nel grasso epidurale, sostenuti da una rete di fibre collagene (Chaynes et al. 1998). Questi canali a parete sottile ricevono tributarie dalle ossa, dal midollo osseo

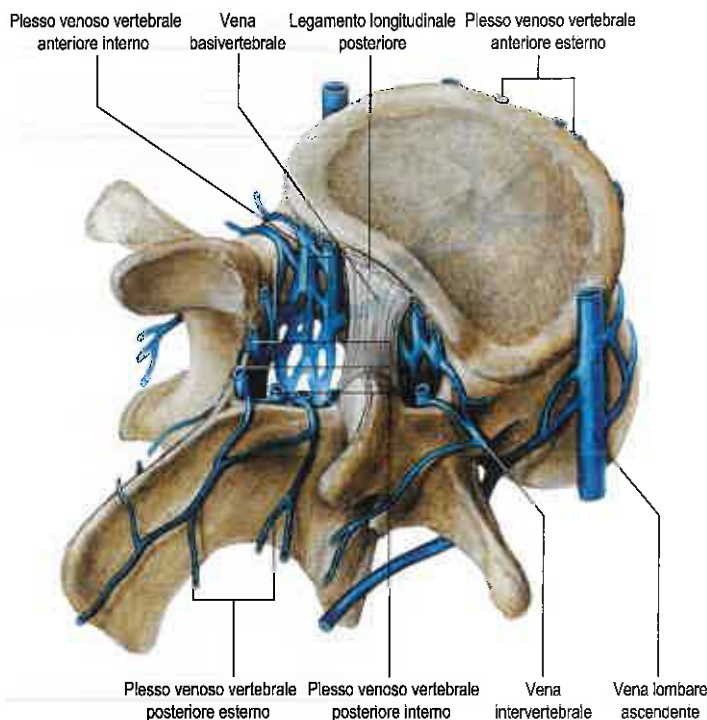


Fig. 35.12 Drenaggio venoso della colonna vertebrale. Si noti che la vena basivertebrale è mostrata al di sotto (anteriore a) del legamento longitudinale posteriore. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

rosso e dal midollo spinale. (Per il drenaggio venoso del midollo spinale, si vedano pag. 790 e Fig. 37.10.) Essi formano una rete più densa rispetto ai plessi esterni e sono posizionati verticalmente come quattro vasi longitudinali intercomunicanti, due anteriori e due posteriori.

I plessi anteriori interni sono grosse vene plessiformi sulle superfici posteriori dei corpi vertebrali e dei dischi intervertebrali. Fiancheggiano il legamento longitudinale posteriore, sotto il quale sono collegate da vasi trasversi in cui si aprono le grandi vene basivertebrale. I plessi posteriori interni, su ciascun lato davanti agli archi vertebrali e ai legamenti gialli, anastomizzano con i plessi posteriori esterni per mezzo delle vene che passano attraverso e tra i legamenti. I plessi interni comunicano vicino a ogni vertebra grazie ad anelli venosi. intorno al grande foro occipitale formano una densa rete che comunica con le vene vertebrali, i seni occipitali e sigmoidi, il plesso basilare, il plesso venoso del canale dell'ipoglosso e le vene emissarie condilari.

Vene basivertebrale

Le vene basivertebrale sono vene appaiate prive di valvole che drenano la parte spongiosa dei corpi vertebrali nei plessi venosi vertebrali interni ed esterni. In ogni segmento, le vene basivertebrale emergono orizzontalmente dai fori dei corpi vertebrali. Posteriormente drenano nei rami trasversi dei plessi vertebrali anteriori interni. Anteriormente drenano direttamente nel plesso venoso vertebrale anteriore esterno. Le vene basivertebrale si dilatano con l'invecchiamento.

Vene intervertebrali

I rami dei plessi anteriori interni drenano nelle vene retrocorporee che si congiungono ai plessi venosi posteriori interni a formare le vene intervertebrali. Queste vene, come dice il nome stesso, accompagnano i nervi spinali lungo i fori intervertebrali e drenano, in sequenza cranio-caudale, nelle vene vertebrali, intercostali posteriori, lombari e sacrali laterali. Le vene intercostali posterosuperiori possono drenare nel sistema cavale attraverso le vene brachiocefaliche, mentre le vene intercostali inferiori drenano nel sistema azygos. Le vene lombari sono collegate longitudinalmente davanti ai processi trasversi dalle vene lombari ascendenti, nelle quali possono terminare. In alternativa, possono proseguire intorno ai corpi vertebrali per drenare nella vena cava inferiore. Non si sa con certezza se le vene basivertebrale e intervertebrali contengano valvole vere e proprie, ma dati sperimentali suggeriscono

fortemente che il loro flusso sanguigno sia invertibile (Batson 1957). Ciò può spiegare come neoplasie pelviche, ad esempio il carcinoma prostatico, possano metastatizzare nei corpi vertebrali: le cellule si diffondono nei plessi vertebrali interni attraverso connessioni con le vene pelviche, quando il flusso sanguigno è temporaneamente invertito da un aumento della pressione intraddominale o da alterazioni posturali (Pearce 2006).

Drenaggio linfatico

Si ha una conoscenza limitata del drenaggio linfatico. In generale, vasi linfatici profondi tendono a seguire le arterie. La colonna vertebrale cervicale drena nei linfonodi cervicali profondi, la colonna vertebrale toracica (posteriore) nei linfonodi intercostali e la colonna vertebrale lombare nei linfonodi para- e retroaortici. La regione pelvica della colonna drena nei linfonodi sacrali laterali e iliaci interni.

Innervazione

L'innervazione della colonna vertebrale e dei relativi tessuti molli nella regione lombare è stata studiata in maniera molto dettagliata (si veda Fig. 35.43). In questa sede si citano in particolare gli studi di Bogduk (2005), al cui testo sulla colonna lombosacrale si rimanda il lettore interessato. Si veda anche Groen et al. (1990).

L'innervazione deriva dai nervi spinali, i quali si ramificano entro e appena oltre i fori vertebrali. Lo stimolo del sistema nervoso simpatico può giungere attraverso i rami comunicanti grigi o direttamente dai gangli simpatici toracici. I rami dei nervi spinali interessati sono il ramo dorsale e il ramo ricorrente meningeo o nervi senovertebrali (generalmente più di uno per ciascun livello) (si veda Fig. 37.5). Le terminazioni del ramo dorsale provvedono all'innervazione rispettivamente delle faccette articolari, del periostio, degli elementi ossei posteriori, nonché dei muscoli e della cute soprastanti. Non si conoscono ancora con certezza l'origine e la struttura delle ramificazioni dei nervi senovertebrali; tuttavia, si preferisce considerarli come rami ricorrenti dei rami ventrali. Ricevono lo stimolo del simpatico come descritto sopra, quindi rientrano nei fori intervertebrali per innervare le strutture che costituiscono le pareti del canale vertebrale, la dura madre e i tessuti molli epidurali. Il loro successivo decorso è descritto a pagina 785.

VERTEBRE: CARATTERISTICHE GENERALI

Una vertebra tipica ha un corpo ventrale, un arco vertebrale (neurale) dorsale, che si prolunga in processi simili a leve, e un foro vertebrale, il quale in vivo è occupato dal midollo spinale, dalle meningi e dai rispettivi vasi (Fig. 35.13).

Le superfici opposte di corpi adiacenti sono tenute insieme da dischi intervertebrali fibrocartilaginei. L'intera colonna di corpi vertebrali e dischi intervertebrali costituisce il forte ma flessibile asse del corpo e sostiene l'intero peso della testa e del tronco. La colonna vertebrale trasmette forze anche maggiori generate dai muscoli, che vi si inseriscono direttamente o indirettamente. I fori vertebrali formano il canale vertebrale per il midollo spinale e tra archi neurali adiacenti, accanto alle loro congiunzioni con i corpi vertebrali, i fori intervertebrali ospitano nervi spinali misti, nervi ricorrenti più piccoli e vasi sanguigni e linfatici.

Il corpo vertebrale cilindrico varia in dimensioni, forma e proporzioni nelle differenti regioni della colonna vertebrale. Le facce superiori e inferiori (discali) variano nella forma, da quasi piatte (ma non parallele) a sella, con una regione periferica liscia e rialzata, formata da un disco epifisario "anulare" all'interno del quale la superficie è ruvida. Queste differenze strutturali riflettono variazioni della struttura primitiva dei dischi intervertebrali. Sul piano orizzontale i profili della maggior parte dei corpi vertebrali sono convessi anteriormente ma concavi posteriormente, dove completano il foro vertebrale. La maggior parte dei profili sagittali è concava anteriormente ma piatta posteriormente. Sono presenti piccoli fori vascolari davanti e ai lati; posteriormente, si collocano piccoli fori arteriosi e un ampio orifizio irregolare (a volte doppio) per la fuoriuscita delle vene basivertebrale (Fig. 35.14). Il corpo vertebrale nell'adulto non cresce di pari passo con lo sviluppo del centro di ossificazione, ma include parti dell'arco neurale posterolateralmente.



Fig. 35.13 Quarta vertebra toracica, faccia superiore. Legenda: 1, osso derivato dall'epifisi anulare; 2, corpo vertebrale - osso derivato dal centrum; 3, peduncolo; 4, faccetta articolare superiore; 5, processo trasverso; 6, processo spinoso; 7, corpo vertebrale - osso derivato dall'arco neurale; 8, foro vertebrale; 9, faccetta costale; 10, lamina.

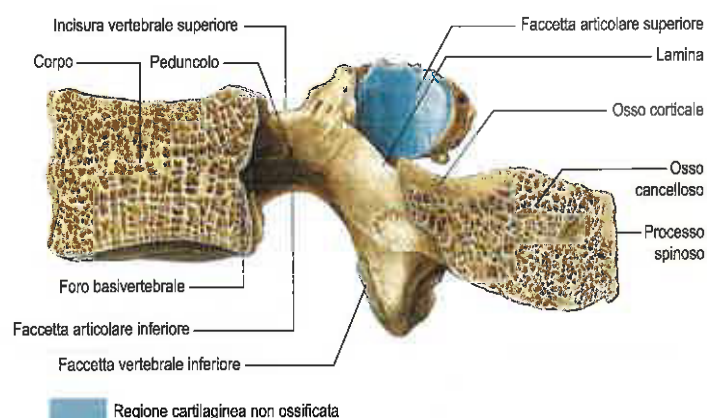


Fig. 35.14 Sezione sagittale mediana di una vertebra lombare. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

Guardando la colonna anteriormente, si nota un aumento della larghezza dei corpi vertebrali in senso craniocaudale dalla seconda vertebra cervicale alla terza vertebra lombare, associato a un aumento del peso da sostenere. L'aumento è lineare nella regione cervicale, ma non in quelle toracica e lombare. Nelle dimensioni dei corpi delle ultime due vertebre lombari si riscontrano alcuni cambiamenti, ma di lì in poi la larghezza diminuisce rapidamente fino all'apice del coccige. Nelle ultime due vertebre lombari le superfici delle facce superiore e inferiore dei corpi vertebrali sono inversamente proporzionali alle dimensioni dei peduncoli e dei processi trasversi.

L'arco vertebrale su ciascun lato ha una parte ventrale schiacciata verticalmente, il peduncolo, e una dorsale più larga, la lamina. Dalle loro giunzioni si dipartono coppie di processi articolari trasversi, superiori e inferiori. Vi è un processo spinoso mediano e dorsale.

I peduncoli sono brevi proiezioni dorsali, spesse e arrotondate che si dipartono dalla porzione superiore del corpo vertebrale, in corrispondenza della giunzione delle sue superfici laterale e dorsale; la concavità formata dal margine superiore curvo del peduncolo è meno profonda rispetto a quella del margine inferiore (si veda Fig. 35.14). Quando le vertebre si articolano per mezzo dei dischi intervertebrali e delle faccette articolari, le incisure intervertebrali risultanti costituiscono i fori intervertebrali. Il perimetro completo di un foro intervertebrale è costituito da incisure, facce dorsolaterali di parte degli adiacenti

corpi vertebrali e dischi intervertebrali, e la capsula sinoviale delle faccette articolari (si veda Fig. 35.15). Le lamine si continuano direttamente nei peduncoli: sono appiattite verticalmente e curve dorsomedialmente.

Lateralmente ai processi spinosi, docce vertebrali contengono i muscoli dorsali profondi. A livello cervicale e lombare questi solchi sono poco profondi e formati soprattutto dalle lamine. Nella regione toracica sono più profondi, più larghi e costituiti da lamine e processi trasversi. Le lamine sono larghe nella prima vertebra toracica, strette dalla seconda alla settima, si riallargano di nuovo dall'ottava all'undicesima, ma si restringono da lì in poi fino alla terza vertebra lombare.

Il processo spinoso (spina vertebrale) si proietta dorsalmente e spesso caudalmente dalla giunzione delle lamine. Le spine vertebrali variano considerevolmente in dimensioni, forma e direzione. Esse stanno approssimativamente sul piano mediano e si proiettano posteriormente, anche se in alcuni individui si può notare una leggera deviazione dei processi spinosi verso un lato. Le spine vertebrali agiscono come leve per i muscoli che controllano la postura e i movimenti attivi (flessione/estensione, flessione laterale e rotazione) della colonna vertebrale.

Le coppie di processi articolari (zigapofisi) superiori e inferiori emergono dall'arco vertebrale al livello della giunzione pedunculolaminare. I processi superiori si dirigono cranialmente, sostenendo le faccette dorsali, che possono anche avere un'inclinazione laterale o mediale in relazione al livello in cui si trovano. I processi inferiori decorrono caudalmente con le faccette articolari dirette ventralmente, anch'esse con inclinazione laterale o mediale dipendente dal livello vertebrale. Processi articolari di vertebre adiacenti, quindi, partecipano alla formazione di zigapofisi sinoviali o faccette articolari e costituiscono parte dei confini posteriori dei fori intervertebrali. Queste articolazioni consentono movimenti limitati tra le vertebre; la mobilità varia notevolmente a seconda del livello vertebrale.

I processi trasversi si dipartono dalla giunzione pedunculolaminare e si dirigono lateralmente facendo da leve per muscoli e legamenti, in particolare per quelli deputati alla rotazione e alla flessione laterale. Nella regione cervicale, i processi trasversi si trovano anteriormente sui processi articolari, lateralmente ai peduncoli e in mezzo ai fori intervertebrali. Nella regione toracica, i processi trasversi si trovano posteriormente ai peduncoli, molto più posteriori rispetto ai processi trasversi delle regioni cervicale e lombare. Nella regione lombare, i processi trasversi si trovano anteriormente ai processi articolari, ma posteriormente ai fori intervertebrali. Vi sono notevoli differenze nella struttura e nella lunghezza dei processi trasversi di regioni diverse. Nella regione cervicale, il processo trasverso dell'atlante è lungo e largo, e ciò consente ai muscoli rotatori di avere il massimo vantaggio meccanico. La larghezza varia di poco dalla seconda alla sesta vertebra cervicale, ma aumenta nella settima. Nelle vertebre toraciche, il primo processo trasverso è il più largo, dopodiché la larghezza diminuisce fino alla dodicesima vertebra, dove gli elementi trasversi sono di solito vestigiali. I processi trasversi si fanno più larghi nelle prime tre vertebre lombari, dopodiché diminuiscono in larghezza nella quarta e nella quinta vertebra lombare. Il processo trasverso della quinta vertebra lombare è il più robusto. Emerge direttamente dal corpo e dal peduncolo per garantire la trasmissione della forza alla pelvi attraverso il legamento ileolombare.

I processi trasversi toracici si articolano con le coste, ma ad altri livelli il processo trasverso nella sua struttura complessiva è composto da un processo trasverso "vero" e da un processo costiforme. I processi costiformi si sviluppano come parti basilari degli archi neurali negli embrioni dei mammiferi, ma diventano indipendenti solo in quanto coste toraciche. Nelle altre regioni essi restano poco sviluppati e si fondono con i "processi trasversi" dell'anatomia descrittiva (si veda Fig. 36.11).

Le vertebre internamente sono trabecolate e hanno un guscio esterno di osso compatto perforato da fori vascolari (si veda Fig. 35.14). Il guscio è sottile sulle superfici superiore e inferiore del corpo, ma diventa più spesso nell'arco e nei suoi processi. Il trabecolato interno contiene midollo osseo rosso e uno o due ampi canali ventrodorsali che contengono le vene basivertebrali. Gli adolescenti in età puberale presentano una densità ossea trabecolare maggiore rispetto ai bambini in età prepuberale.

Raramente sono stati trattati i dimorfismi sessuali nelle vertebre, ma Taylor e Twomey (1984) hanno descritto differenze radiologiche negli adolescenti constatando che i corpi vertebrali nella femmina hanno un

rapporto larghezza/profondità minore. Il diametro del corpo vertebrale è stato anche usato come base per stabilire il sesso durante l'analisi di materiale scheletrico (MacLaughlin e Oldale 1992).

Canale vertebrale

Il canale vertebrale si estende dal grande foro occipitale allo iato sacrale e segue le curve vertebrali. Nelle regioni cervicale e lombare, che mostrano una mobilità maggiore, è ampio e triangolare, mentre nella regione toracica, dove vi è minore movimento, è stretto e circolare. Queste variazioni concordano con i cambiamenti di diametro del midollo spinale e con i suoi rigonfiamenti. Nella regione lombare, le dimensioni del canale vertebrale diminuiscono gradualmente tra L1 e L5, con una larghezza relativa maggiore nella donna.

Per scopi clinici è utile suddividere il canale vertebrale in tre regioni: una centrale, compresa tra i margini mediali delle faccette articolari, e due laterali, sotto le faccette articolari e dentro i fori intervertebrali. Ciascuna regione laterale, che entra nel foro intervertebrale e lo supera, può essere ulteriormente suddivisa in regione subarticolare (recesso laterale), foraminale ed extraforaminale (MacNab e McCulloch 1990). La regione laterale così descritta forma il canale del nervo spinale (canale radicolare o canale della radice). La regione centrale del canale è leggermente più stretta della distanza interpeduncolare radiologica se il recesso laterale (piuttosto che la regione centrale) viene considerato come facente parte del canale radicolare.

Stenosi spinale

I restringimenti (stenosi) del canale vertebrale possono verificarsi su uno o più livelli spinali, colpendo soprattutto le regioni cervicale e lombare. Le stenosi possono colpire il canale centrale e i "canali radicolari" contemporaneamente o separatamente. Una forma acquisita di questa condizione colpisce principalmente il canale centrale; tuttavia, solitamente la stenosi è degenerativa, risultando dal restringimento di un disco intervertebrale e da alterazioni osteoartritiche delle faccette articolari. Quest'ultima combinazione di solito induce un restringimento del foro intervertebrale e del "canale radicolare", anche se il profilo della sezione del canale vertebrale in vertebre lombari stenotiche cambia caratteristicamente forma da campana a trifoglio. Il foro intervertebrale lombosacrale, che normalmente è il più piccolo della regione, è particolarmente soggetto a tali stenosi. Stenosi spinali gravi possono comprimere il midollo spinale e comprometterne la vascolarizzazione. Stenosi localizzate sul "canale radicolare" presentano compressione del nervo spinale, ma non i segni della tensione che caratterizzano l'allungamento delle radici nervose sopra un disco prolassato. L'ischemia dei nervi e delle radici può provocare danni maggiori rispetto alla vera e propria compressione fisica del tessuto neurale.

Fori intervertebrali

I fori intervertebrali sono le principali vie di uscita e di ingresso al canale vertebrale, e contraggono stretti rapporti con le principali articolazioni intervertebrali (esistono vie minori tra i margini mediani, spesso parzialmente fusi, dei legamenti gialli). La stessa organizzazione generale vale per tutta la colonna vertebrale, dall'epistrofeo al sacro, anche se vi sono alcune varianti regionali quantitative e strutturali. Per via della loro struttura, dei loro contenuti e della loro suscettibilità verso svariate alterazioni, i fori intervertebrali sono loci di grande importanza biomeccanica, funzionale e clinica. Le specializzazioni craniali a livello dell'epistrofeo e quelle a livello sacrale sono descritte con le singole ossa e articolazioni.

I limiti di un foro intervertebrale generico (Fig. 35.15) sono anteriormente, dall'alto verso il basso, la faccia posterolaterale del corpo vertebrale superiore, la faccia posterolaterale della sinfisi intervertebrale (incluso il disco) e una piccola porzione (variabile) posterolaterale del corpo della vertebra inferiore; superiormente, l'osso compatto dell'incisura vertebrale inferiore arcuata e profonda della vertebra superiore; inferiormente, l'osso compatto dell'incisura vertebrale superiore, poco profonda, della vertebra inferiore; e posteriormente una porzione della faccia ventrale della capsula fibrosa della faccetta articolare sinoviale. I fori intervertebrali cervicali sono caratterizzati dall'aver le incisure vertebrali superiori e inferiori di profondità quasi uguale che, di concerto con la direzione dei peduncoli, guardano anterolateralmente. Esternamente a essi e orientati nella stessa direzione, vi sono

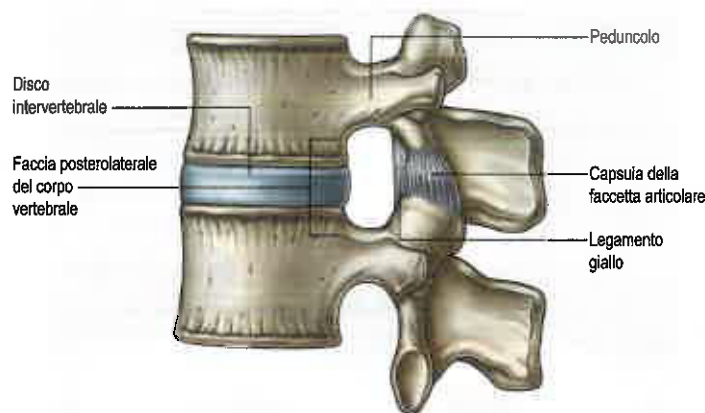


Fig. 35.15 Limiti di un foro intervertebrale.

i processi trasversi. I fori intervertebrali toracici e lombari sono rivolti lateralmente e i loro processi laterali sono posteriori. Inoltre, i confini anteroinferiori dal primo al decimo foro toracico sono costituiti dalle articolazioni tra la testa di una costa e le capsule di articolazioni sinoviali doppie (con emifaccette su vertebre adiacenti e il legamento interarticolare tra la cresta costale e la sinfisi intervertebrale). I fori lombari si trovano tra le due principali linee di inserzione vertebrale del muscolo grande psoas. Le pareti di ciascun foro sono interamente ricoperte di tessuto fibroso, che si suddivide in periostale (anche se la presenza di vero periostio a rivestire il canale vertebrale è oggetto di ipotesi [Newell 1999]), pericondrale, anulare e capsulare. Le regioni più laterali dei fori possono essere attraversate a diversi livelli da strette benderelle fibrose, i legamenti transforaminali (per approfondire questi legamenti, si veda Bogduk 2005). Il foro vero è la regione foraminale del canale del nervo spinale (il canale radicolare). Un foro contiene un segmento di nervo spinale misto a rivestimenti, da due a quattro nervi ricorrenti meningei (senovertebrali), un numero variabile di arterie spinali e connessioni venose plessiformi tra i plessi venosi vertebrali interni ed esterni. Tali strutture, i nervi in particolare, possono essere sottoposte a traumi o a una delle molte alterazioni che possono colpire i tessuti che ricoprono il foro. In particolare, irritazione e compressione nervosa possono essere dovute a prollasso del disco intervertebrale o a intrappolamento osseo dovuto alla diminuzione delle dimensioni del foro. Tale diminuzione può conseguire a osteoartrite della faccetta articolare, formazione di osteofiti, degenerazione discale e spondilolistesi degenerativa, che possono portare tutte a stenosi spinale laterale o foraminale.

VERTEBRE CERVICALI

Le vertebre cervicali (Figg. 35.16 e 35.17) sono le più piccole vertebre mobili e sono caratterizzate dalla presenza di un foro in ogni processo trasverso. La prima, la seconda e la settima hanno caratteristiche speciali e saranno descritte separatamente. La terza, la quarta e la quinta sono quasi identiche, e la sesta, pur avendo le caratteristiche generali di una tipica vertebra cervicale, presenta lievi differenze caratteristiche.

Vertebra cervicale tipica

Una tipica vertebra cervicale (Figg. 35.18 e 35.19) ha un piccolo corpo vertebrale relativamente largo. I peduncoli si dirigono posterolateralmente e le lunghe lamine posteromedialmente a racchiudere un ampio foro vertebrale approssimativamente triangolare; il canale vertebrale a questo livello accoglie il rigonfiamento cervicale del midollo spinale. I peduncoli si fissano a metà tra le superfici discali del corpo vertebrale, perciò le incisure vertebrali superiori e inferiori sono caratterizzate da profondità simile. Le lamine sono sottili e leggermente curve, con un bordo superiore sottile e un bordo inferiore leggermente più spesso. Il processo spinoso ("spina") è breve e bifido, con due tubercoli spesso di dimensioni diseguali. La giunzione tra lamina e peduncolo presenta un rigonfiamento lateralmente tra i processi articolari superiore e inferiore che forma un pilastro articolare ("massa laterale") su ciascun lato. Il processo trasverso è morfologicamente composito intorno al foro tra-

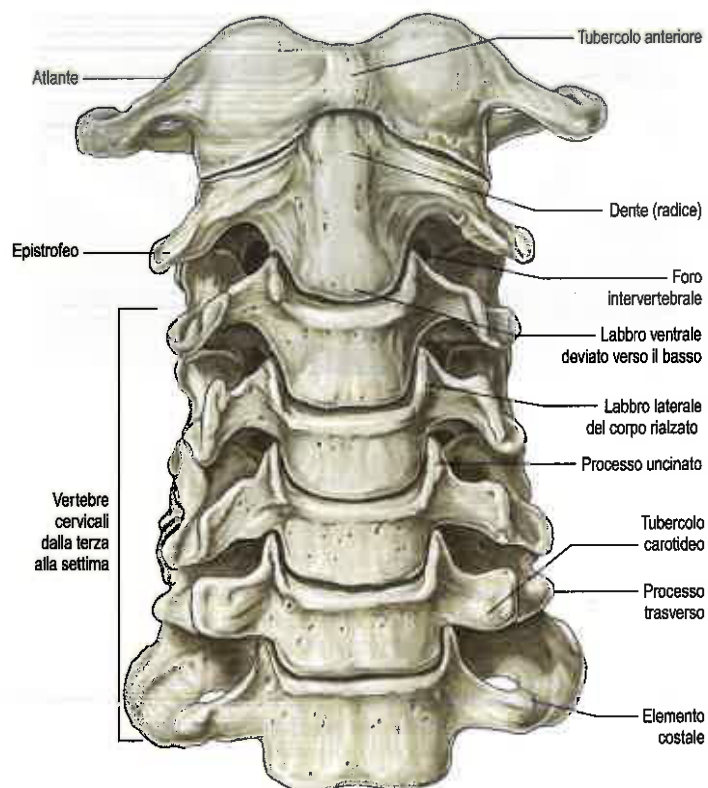


Fig. 35.16 Vertebra cervicale (veduta anteriore).

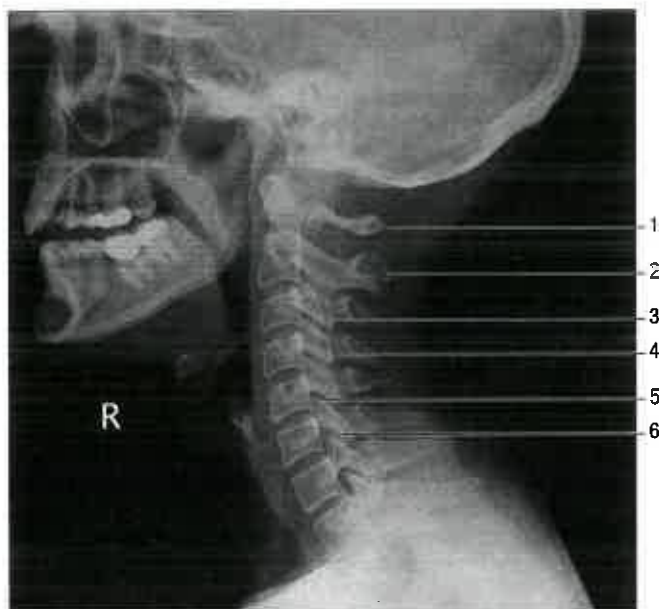


Fig. 35.17 Radiografia laterale della colonna cervicale. Legenda: 1, tubercolo posteriore di C1; 2, processo spinoso di C2; 3, processo articolare inferiore di C3; 4, lamina di C4; 5, faccetta articolare superiore di C6; 6, giunzione tra le faccette articolari (zigapofisi) di C6/C7.

sversario. Le barre dorsali e ventrali terminano lateralmente come i corrispondenti tubercoli. Lateralmente al foro intervertebrale, i tubercoli sono connessi per mezzo della lamella costale (o intertuberculare); questi tre elementi rappresentano da un punto di vista morfologico il capitello, il tubercolo e il collo di un elemento costale cervicale (si veda Fig. 36.11). L'unione della barra dorsale alla giunzione peduncololaminare rappresenta il processo trasverso propriamente detto, mentre l'unione della barra ventrale al corpo ventrale rappresenta il processo

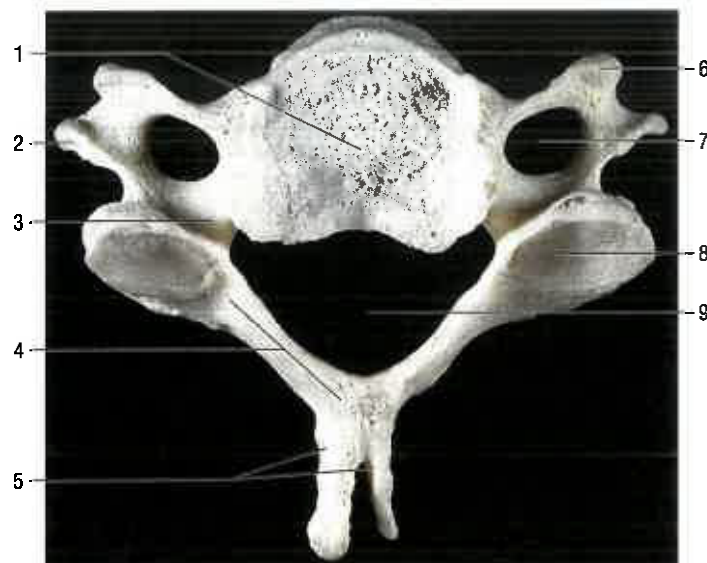


Fig. 35.18 Quarta vertebra cervicale, veduta superiore. Legenda: 1, corpo; 2, tubercolo posteriore del processo trasverso; 3, peduncolo; 4, lamina; 5, processo spinoso bifido; 6, tubercolo anteriore del processo trasverso; 7, foro trasversario; 8, faccetta articolare superiore; 9, foro vertebrale.



Fig. 35.19 Quarta vertebra cervicale, veduta laterale. Legenda: 1, processo uncinato; 2, corpo; 3, tubercolo anteriore del processo trasverso; 4, tubercolo posteriore del processo trasverso; 5, processo articolare superiore; 6, massa laterale; 7, lamina; 8, processo spinoso; 9, processo articolare inferiore.

capitellare. In tutte le vertebre cervicali, a eccezione della settima, il foro trasversario normalmente contiene l'arteria e la vena vertebrale e un ramo del ganglio cervicotoracico (nervo vertebrale).

Il corpo vertebrale ha una superficie anteriore convessa. Il margine discale dà inserzione al legamento longitudinale anteriore. La superficie posteriore è piatta o leggermente concava, e i suoi margini discali danno inserzione al legamento longitudinale posteriore. La regione centrale presenta diversi fori vascolari, due dei quali sono in genere relativamente ampi: sono i fori basivertebrali, che collegano le vene basivertebrali al plesso vertebrale interno anteriore. La superficie discale superiore ha forma di sella ed è costituita da labbra bordate, dette anche processi uncinati, che emergono da gran parte della circonferenza laterale del margine superiore del corpo vertebrale. Alla nascita, i processi uncinati sono strutture rudimentali, mentre nell'adulto si trovano generalmente sulle vertebre cervicali dalla terza alla settima. I processi uncinati della vertebra inferiore si articolano con le corrispondenti superfici smusse della faccia inferiore della vertebra superiore. Che le articolazioni uncovertebrali siano articolazioni sinoviali è oggetto di discussione sin dalla loro descrizione da parte di von Luschka nel 1858; la dimostrazione della presenza di sinoviociti nel tessuto della capsula articolare laterale di articolazioni uncovertebrali di soggetti anziani suggerisce che debbano essere considerate articolazioni sinoviali (Hartman 2014) (si veda Fig. 35.25). Anche la superficie discale inferiore è concava; la concavità è do-

vuta principalmente a un'ampia proiezione del margine anteriore che si sovrappone in parte alla superficie anteriore del disco intervertebrale. Le superfici discali delle vertebre cervicali sono così conformate per ridurre i movimenti di scivolamento sia laterali sia anteroposteriori durante i movimenti articolari. Le coppie di legamenti gialli si estendono dal margine superiore di ogni lamina inferiore fino alla rugosa metà inferiore della superficie anteriore della lamina superiore. La porzione superiore della superficie anteriore di ciascuna lamina è liscia, come le adiacenti superfici dei peduncoli, che sono in genere direttamente a contatto con la dura madre e con i rivestimenti delle radici cervicali con i quali possono aderire lassamente. Il processo spinoso della 6ª vertebra cervicale è più ampio e, spesso, non bifido.

Le faccette articolari superiori, piatte e ovoidali, sono dirette superiormente, mentre le corrispondenti faccette inferiori sono dirette soprattutto anteriormente e giacciono più vicine al piano coronale rispetto alle faccette superiori. Nei bambini l'angolo delle faccette articolari si riduce fino all'età di 10 anni, dopodiché resta invariato (Kasai et al. 1996). I rami dorsali dei nervi spinali cervicali piegano posteriormente, vicino alla faccia anterolaterale delle masse laterali, e possono risiedere in solchi superficiali, specialmente il terzo e il quarto paio. Il ganglio della radice dorsale di ciascun nervo spinale cervicale risiede tra le incisive vertebrali superiore e inferiore di vertebre adiacenti. Il grande ramo anteriore decorre posteriormente all'arteria vertebrale che giace sulla faccia superiore concava della lamella costale; la concavità delle lamelle aumenta dalla quarta fino alla sesta vertebra. I tubercoli anteriori dalla quarta alla sesta vertebra sono allungati e ruvidi per le inserzioni muscolari. Il tubercolo della sesta vertebra, detto tubercolo carotideo o di Chassaignac, è il più lungo. L'arteria carotide può essere forzatamente compressa nel solco formato dai corpi vertebrali e dai tubercoli anteriori più grandi, specialmente il sesto. I tubercoli posteriori sono arrotondati e posti più lateralmente che anteriormente; tutti tranne il sesto sono anche più caudali; il sesto tubercolo posteriore è all'incirca allo stesso livello del tubercolo anteriore.

Inserzioni muscolari Il legamento nucale e numerosi estensori profondi, inclusi i muscoli semispinali del torace e del collo, multifido e i muscoli spinali e interspinali, si inseriscono sui processi spinosi. Le inserzioni tendinee dei muscoli scaleno anteriore, lungo della testa e lungo del collo si inseriscono sui tubercoli anteriori della quarta, quinta e sesta vertebra cervicale. I muscoli splenio, lunghissimo e ileocostale del collo, il muscolo elevatore della scapola e i muscoli scaleno posteriore e medio si inseriscono nei tubercoli posteriori. Depressioni anterolaterali poco profonde sulla superficie anteriore del corpo ospitano le porzioni verticali del muscolo lungo del collo.

Ossificazione Le vertebre cervicali ossificano tutte secondo i normali schemi vertebrali descritti oltre. Nella colonna cervicale è comune una segmentazione incompleta ("vertebra a blocco") che la maggior parte delle volte coinvolge l'epistrofeo e la terza vertebra cervicale. Si osserva un generale gradiente caudocraniale nella crescita dei centri di ossificazione e nella chiusura delle sincondrosi nell'atlante e nell'epistrofeo (Karwacki e Schneider 2012).

Atlante, C1

L'atlante è la prima vertebra cervicale (Fig. 35.20) e sostiene la testa; è caratterizzato dalla mancanza del corpo, al posto del quale si trova il dente, una protuberanza craniale dell'epistrofeo. L'atlante è costituito da due masse laterali collegate tra loro da un arco anteriore breve e un arco posteriore più esteso. Il legamento trasverso mantiene il dente ancorato all'arco anteriore.

Il legamento trasverso divide il canale vertebrale in due compartimenti. Nella porzione anteriore, il canale è occupato per circa un terzo dal dente. Il comparto posteriore è occupato dal midollo spinale, che occupa circa metà di questo spazio (il midollo spinale, come il dente, occupa un terzo del canale), e dai suoi rivestimenti.

L'arco anteriore è leggermente convesso in avanti e presenta un ruvido tubercolo anteriore presso il quale si inserisce il legamento longitudinale anteriore (che a questo livello è cilindrico). I suoi margini superiore e inferiore danno inserzione alla membrana occipitoatlantoidea anteriore e alle porzioni laterali divergenti del legamento longitudinale anteriore. La superficie posteriore dell'arco anteriore presenta una faccetta concava, quasi circolare, per l'articolazione con il dente.

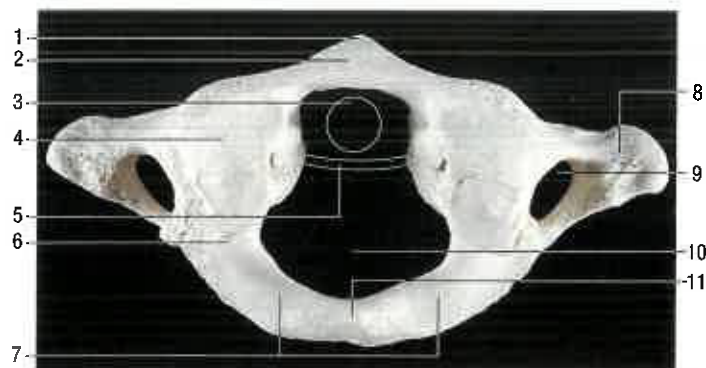


Fig. 35.20 Prima vertebra cervicale (atlante), veduta superiore. Legenda: 1, tubercolo anteriore; 2, arco anteriore; 3, contorno del dente; 4, faccetta articolare superiore, della massa laterale (in questo esemplare la faccetta è bipartita); 5, contorno del legamento trasverso; 6, solco per l'arteria vertebrale e C1 (al di sotto della sporgenza ossea dalla massa laterale); 7, arco posteriore; 8, processo trasverso; 9, foro trasversario; 10, foro vertebrale; 11, tubercolo posteriore.

Le masse laterali hanno una conformazione ovoidale i cui assi maggiori convergono anteriormente. Ciascuna massa laterale presenta una faccetta articolare superiore reniforme per il corrispondente condilo occipitale, che a volte è completamente diviso in una parte anteriore maggiore e una parte posteriore minore (Lang 1986). La faccetta articolare inferiore della massa laterale è di forma quasi circolare e piatta, oppure leggermente concava. Tale faccetta è orientata più obliquamente al piano trasverso rispetto alla faccetta superiore ed è rivolta in direzione più mediale e leggermente all'indietro. Sulla superficie mediale di ciascuna massa laterale è presente una regione irregolare che presenta fori vascolari e un tubercolo per l'inserzione del legamento trasverso. Negli adulti la distanza tra questi tubercoli è minore dello stesso legamento trasverso, con una lunghezza media di circa 16 mm.

L'arco posteriore costituisce i tre quinti della circonferenza dell'anello dell'atlante. La superficie superiore presenta un profondo solco per l'arteria vertebrale e per il plesso venoso immediatamente retrostante, ed è sorreggiata dalla massa laterale in maniera variabile; è anche attraversata dal I nervo spinale. Il margine superiore bordato dà inserzione alla membrana occipitoatlantoidea posteriore, e il margine inferiore, più piatto, alla coppia superiore di legamenti gialli. Il tubercolo posteriore è un rudimentario processo spinoso, ruvido per l'inserzione del legamento nucale.

I processi trasversi sono più lunghi di quelli delle vertebre cervicali a eccezione della settima (si veda Fig. 35.16). Essi agiscono come forti leve per i muscoli che effettuano minimi aggiustamenti per mantenere la testa in equilibrio. La larghezza massima dell'atlante è compresa tra i 74 e i 95 mm nei maschi e tra i 65 e i 76 mm nelle femmine, e questo rappresenta un utile criterio per l'assegnazione del sesso nei resti umani. L'apice del processo trasverso, che di solito è largo, piatto e palpabile tra il processo mastoideo e il ramo della mandibola, è omologo al tubercolo posteriore di una vertebra cervicale tipica; la restante parte del processo trasverso è formata dalla lamella costale. Talvolta è visibile un piccolo tubercolo anteriore sulla superficie anteriore della massa laterale. La lamella costale non sempre è presente, lasciando il foro trasversario aperto anteriormente.

Inserzioni muscolari Le porzioni oblique superiori del muscolo lungo del collo si inseriscono su ciascun lato del tubercolo anteriore. La superficie anteriore della massa laterale dà inserzione al muscolo retto anteriore della testa. Il muscolo piccolo retto posteriore della testa si inserisce subito lateralmente al tubercolo posteriore. Il muscolo retto laterale della testa si inserisce al processo trasverso superiormente, e il muscolo obliquo superiore della testa si trova posteriormente. Il muscolo obliquo inferiore della testa si inserisce lateralmente sull'apice, al di sotto del quale si collocano le guaine dei muscoli elevatore della scapola, splenio del collo e scaleno medio.

Ossificazione L'atlante comunemente ossifica da tre centri (Fig. 35.21). Intorno alla 7ª settimana, su ciascuna massa laterale ne compare uno che si estende gradualmente fino all'arco posteriore dove si uniscono tra il 3° e il 4° anno, di solito direttamente, talvolta tramite un centro separato. Alla nascita, l'arco anteriore è fibrocartilagineo e com-

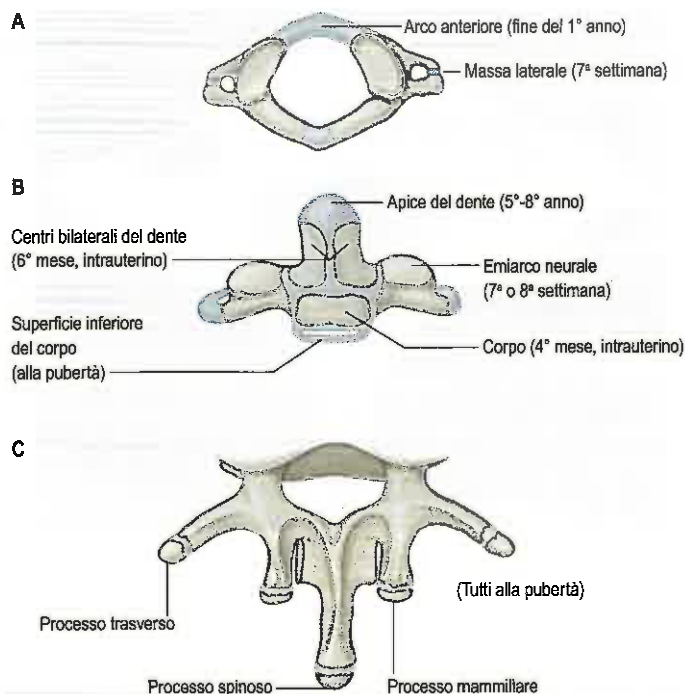


Fig. 35.21 Ossificazione della colonna vertebrale. **A.** Atlante. **B.** Epistrofeo. **C.** Vertebra lombare.

pare un centro separato intorno alla fine del 1° anno di vita. Questo si unisce alle masse laterali tra il 6° e l'8° anno; le linee di unione si estendono lungo le parti anteriori delle faccette articolari superiori. Occasionalmente l'arco anteriore si forma dall'estensione e dall'unione finale dei centri delle masse laterali e, a volte, da due centri laterali presenti nell'arco stesso.

La parte centrale dell'arco posteriore può mancare ed essere sostituita da tessuto fibroso. Speroni ossei originano spesso dai margini anteriore e posteriore del solco per il passaggio dell'arteria vertebrale. Talvolta sono indicati come ponticoli; occasionalmente convertono il solco in un foro, il foro arcuato o *posticus ponticus*, che può aumentare il rischio di lesione dell'arteria vertebrale durante procedure chirurgiche che interessano l'arco di C1 (Klimo et al. 2007). Più spesso il foro è incompleto superiormente. Raramente l'atlante può essere parzialmente o interamente assimilato (fuso) dall'occipitale.

Epistrofeo, C2

L'epistrofeo, la seconda vertebra cervicale (Figg. 35.22 e 35.23), funge da fulcro per la rotazione dell'atlante e della testa intorno al suo forte dente (processo odontoideo), che dalla superficie superiore del corpo si proietta cranialmente.

Il dente è di forma conica e ha una lunghezza media negli adulti di 15 mm. Il dente può essere leggermente inclinato, fino a 14°, posteriormente o, con minore frequenza, anteriormente rispetto al corpo dell'epistrofeo; può anche essere inclinato lateralmente fino a 10°. La superficie posteriore presenta un ampio solco per il legamento trasverso che è coperto da cartilagine. L'apice è appuntito, e da questo punto si diparte il legamento apicale. I legamenti alari si inseriscono sulle superfici posterolaterali quasi appiattite, sopra il solco del legamento trasverso. La superficie anteriore presenta una faccetta articolare ovoidale per l'arco anteriore dell'atlante ed è bucherellata da molti fori vascolari, più numerosi nei pressi dell'apice.

Il corpo è costituito da osso meno compatto rispetto al dente. Il corpo è composito ed è costituito dai centri dell'epistrofeo e dell'atlante parzialmente fusi e da un disco rudimentario (sincondrosi) interposto che di solito resta individuabile profondamente nel corpo dell'epistrofeo per tutta la vita. Su ciascun lato del dente sono presenti grandi faccette articolari di forma ovoidale in corrispondenza della giunzione tra corpo e arco neurale; tali faccette sono piatte o leggermente convesse per la loro articolazione con le masse dell'atlante. Le faccette giacciono su un piano anteriore rispetto a quello delle articolazioni intercentrali (di Luschka), con le quali sono, in parte, omologhe. Il margine antero-

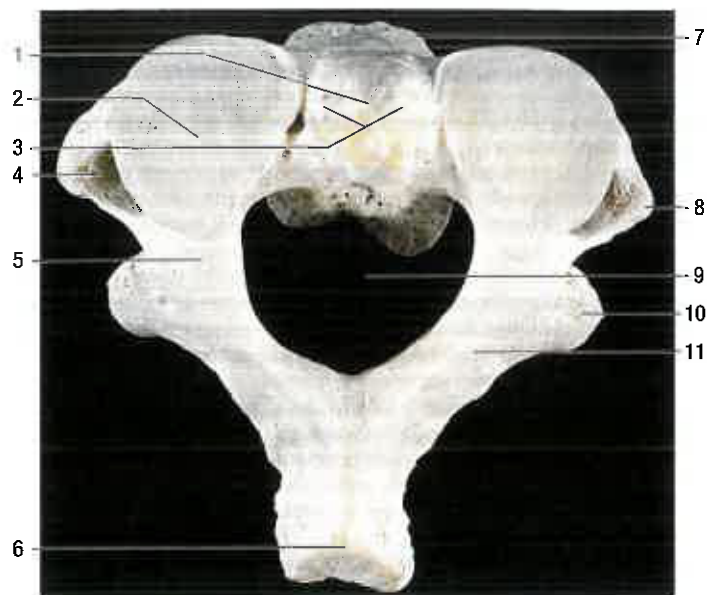


Fig. 35.22 Seconda vertebra cervicale (epistrofeo), veduta superiore. Legenda: 1, dente - inserzione del legamento apicale; 2, faccetta articolare superiore della massa laterale; 3, dente - inserzioni dei legamenti alari; 4, foro trasversario; 5, peduncolo; 6, processo spinoso; 7, corpo; 8, processo trasverso; 9, foro vertebrale; 10, processo articolare inferiore; 11, lamina.



Fig. 35.23 Seconda vertebra cervicale (epistrofeo), veduta laterale. Legenda: 1, dente - inserzione del legamento alare; 2, faccetta per l'arco anteriore dell'atlante; 3, solco del legamento trasverso dell'atlante; 4, faccetta articolare superiore; 5, massa laterale; 6, foro trasversario divergente; 7, corpo; 8, labbro ventrale del corpo; 9, lamina; 10, processo spinoso; 11, faccetta articolare inferiore; 12, processo trasverso.

re quasi triangolare in basso dà inserzione al legamento longitudinale anteriore. Posteriormente, sul margine inferiore si inseriscono il legamento longitudinale posteriore e la membrana tectoria.

I peduncoli sono robusti e la superficie superiore contiene parte delle faccette articolari superiori, le quali proiettano anche lateralmente e in basso sul processo trasverso. La superficie anterolaterale è scavata in profondità dall'arteria vertebrale, che decorre sotto la sottile porzione laterale della superficie inferiore della faccetta articolare superiore, che può assottigliarsi. La superficie inferiore di ciascun peduncolo presenta un'incisura intervertebrale inferiore liscia e profonda, che contiene il grosso involucro della radice del III nervo cervicale. La parte interarticolare del peduncolo è breve e giace tra il relativamente piccolo processo articolare posteroinferiore (che si trova presso la giunzione peduncolo-laminare e presenta una piccola faccetta rivolta anteriormente) e la superficie articolare superiore.

Il processo trasverso è appuntito, si proietta inferiormente e lateralmente, ed emerge dalla giunzione peduncololaminare e dalla faccia la-

terale della regione interarticolare del peduncolo. L'estremità arrotondata è omologa al tubercolo posteriore di una tipica vertebra cervicale. Il foro trasversario si dirige lateralmente seguendo la brusca curva laterale dell'arteria vertebrale sotto la faccetta articolare superiore. Presso la giunzione tra la lamella costale e il corpo possono essere presenti piccoli tubercoli anteriori.

Le lamine sono spesse e danno inserzione ai legamenti gialli. Il processo spinoso è grande, con una punta bifida e una base larga, concava inferiormente. Il legamento nucale si inserisce nell'incisura apicale.

Inserzioni muscolari La superficie anteriore del corpo presenta su ciascun lato una profonda depressione per l'inserzione della parte verticale del muscolo lungo del collo. I muscoli elevatore della scapola, scaleno medio e splenio del collo si inseriscono alle estremità dei processi trasversi; sulle loro superfici superiore e inferiore si inseriscono i muscoli intertrasversari. Dalle superfici laterali del processo spinoso origina il muscolo obliquo inferiore della testa, mentre il muscolo grande retto della testa si inserisce un po' più posteriormente. La concavità inferiore del processo spinoso riceve i muscoli semispinale e spinale del collo, il muscolo multifido più in profondità e i muscoli interspinali vicino l'apice.

Vascularizzazione arteriosa Dall'arteria vertebrale al livello del foro intervertebrale per il III nervo cervicale emergono piccoli rami che formano coppie di canali longitudinali anteriori e posteriori, i cui rami entrano nel dente dalla base e dall'apice. Il canale anteriore riceve anche numerose ramificazioni dai vicini rami dell'arteria carotide esterna, attraverso i rami diretti al muscolo lungo del collo e ai legamenti dell'apice; per questo motivo non si verifica necrosi avascolare dopo la frattura della base del dente.

Ossificazione L'epistrofeo ossifica da cinque centri primari e da due centri di ossificazione secondari (si veda Fig. 35.21). L'arco vertebrale ha due centri di ossificazione primari oltre a quello centrale, come in una vertebra tipica. I primi due compaiono intorno alla 7ª o 8ª settimana, quello centrale intorno al 4° o 5° mese. Il dente ossifica per gran parte da centri bilaterali, che compaiono intorno al 6° mese e si riuniscono prima della nascita a formare una massa conica, aperta profondamente sopra la cartilagine. Questa cartilagine cuneiforme forma l'apice del processo odontoidico, in cui è presente un centro che mostra una notevole variazione individuale sia nel tempo di comparsa sia nel tempo di fusione con la restante parte del dente; il più delle volte compare tra i 5 e gli 8 anni, e talvolta anche più tardi, fondendosi con la massa principale intorno al 12° anno di età. Si pensava che la cartilagine facesse parte della metà sclerotomica del primo segmento cervicale o proatlante. Si è anche ipotizzato che il centro di ossificazione apicale del dente derivi dal proatlante, che può anche contribuire alla formazione delle masse laterali dell'atlante. Il dente è separato dal corpo da un disco cartilagineo, la cui circonferenza ossifica mentre il centro resta cartilagineo anche in età avanzata. Nel disco possono ritrovarsi abbozzi delle adiacenti epifisi dell'atlante o dell'epistrofeo. Una sottile placca epifisaria si forma inferiormente al corpo alla pubertà.

L'ossificazione a volte può essere incompleta. In questi casi il centro cuneiforme apicale può non riuscire a fondersi con il dente, o il dente stesso può non riuscire a fondersi con il corpo, formando invece un os odontoidico. Ciò può essere dovuto a un trauma lieve occorso nella prima infanzia con rottura del dente in fase di sviluppo piuttosto che a un problema congenito (Klimo et al. 2007). L'interposizione del legamento trasverso può impedire la saldatura di fratture della base del dente. L'ipoplasia del dente di solito è accompagnata da assimilazione occipitoatlantoidea e da invaginazione basilare. Le anomalie del dente sono comuni e possono provocare sublussazione atlantoepistrofica. In alcune displasie scheletriche vi è un'alterata ossificazione, per cui il dente ossifica separatamente e con grande ritardo rispetto al centro dell'atlante. Ciò è probabilmente conseguenza di un'alterata mobilità degli abbozzi cartilaginei; la normale ossificazione può essere ripristinata tramite saldatura chirurgica.

Settima vertebra cervicale, vertebra prominente, C7

La settima vertebra cervicale, vertebra prominente (Fig. 35.24), ha un lungo processo spinoso visibile all'estremità inferiore del solco nucale. Termina in un prominente tubercolo, presso il quale si inseriscono il legamento nucale e i muscoli sotto elencati. I robusti e prominenti pro-



Fig. 35.24 Settima vertebra cervicale, vista superiore. Legenda: 1, corpo; 2, faccetta articolare superiore; 3, processo articolare inferiore; 4, processo spinoso; 5, processo uncinato; 6, foro trasversario (in questo esemplare i fori sono asimmetrici); 7, processo trasverso; 8, peduncolo; 9, foro vertebrale; 10, lamina.

cessi trasversi si trovano posteriormente e lateralmente ai fori trasversari. Dentro i fori trasversari decorrono le vene vertebrali (ma non l'arteria vertebrale), ognuna delle quali è spesso divisa da frammenti ossei. La lamella costale è relativamente sottile e può in parte mancare. Essa presenta un solco superiormente per il passaggio del ramo anteriore del VII nervo cervicale e di solito presenta un piccolo tubercolo anteriore. Il tubercolo posteriore è prominente. La membrana sovrapleurica si inserisce al margine anteriore del processo trasverso.

La lamella costale del processo trasverso può essere separata come una costa cervicale. I fori trasversari possono essere asimmetrici; talvolta, se la lamella costale non è sviluppata, uno dei fori è assente.

Inserzioni muscolari I muscoli trapezio, spinaie della testa, semispinale del torace, multifido e interspinali si inseriscono tutti sul tubercolo del processo spinoso. Il margine anteriore del processo trasverso dà inserzione al muscolo piccolo scaleno (pleurale), se presente. Il primo paio di muscoli elevatori delle coste si inserisce sul processo trasverso.

Ossificazione I centri di ossificazione per i processi costali compaiono intorno al 6° mese e si fondono nel corpo e nei processi trasversi tra il 5° e il 6° anno; i processi costali possono rimanere separati e svilupparsi anterolateralmente come coste cervicali. Possono anche presentarsi, occasionalmente, centri di ossificazione separati nei processi costali di quarta, quinta e sesta vertebra cervicale.

VERTEBRE TORACICHE

Vertebre toraciche in generale

Le faccette costali laterali sono presenti nei corpi delle vertebre toraciche e in tutti i processi trasversi, tranne gli ultimi due o tre, che possiedono anche faccette articolari (Fig. 35.25). Le faccette articolari si articolano rispettivamente con la testa della costa (faccetta costocapitolare) e con i tubercoli (faccetta costotubercolare).

Il corpo ha caratteristicamente una forma cilindrica (Fig. 35.26) tranne che nella regione del foro vertebrale e i diametri trasverso e anteroposteriore sono pressoché uguali. Su ciascun lato sono presenti due faccette costali (che in realtà sono emifaccette): il paio superiore, che in genere è più grande, si trova presso il margine superiore, davanti ai peduncoli, mentre il paio inferiore si trova presso il margine inferiore davanti alle incisure vertebrali. Il foro vertebrale (si veda Fig. 35.22) è piccolo e circolare, di conseguenza i peduncoli non divergono come avviene nelle vertebre cervicali; il midollo spinale toracico è più piccolo e più circolare rispetto al midollo spinale cervicale. Le lamine sono brevi, spesse e larghe, e si sovrappongono dall'alto verso il basso. Il processo spinoso è inclinato verso il basso. I sottili e quasi piatti processi articolari superiori si

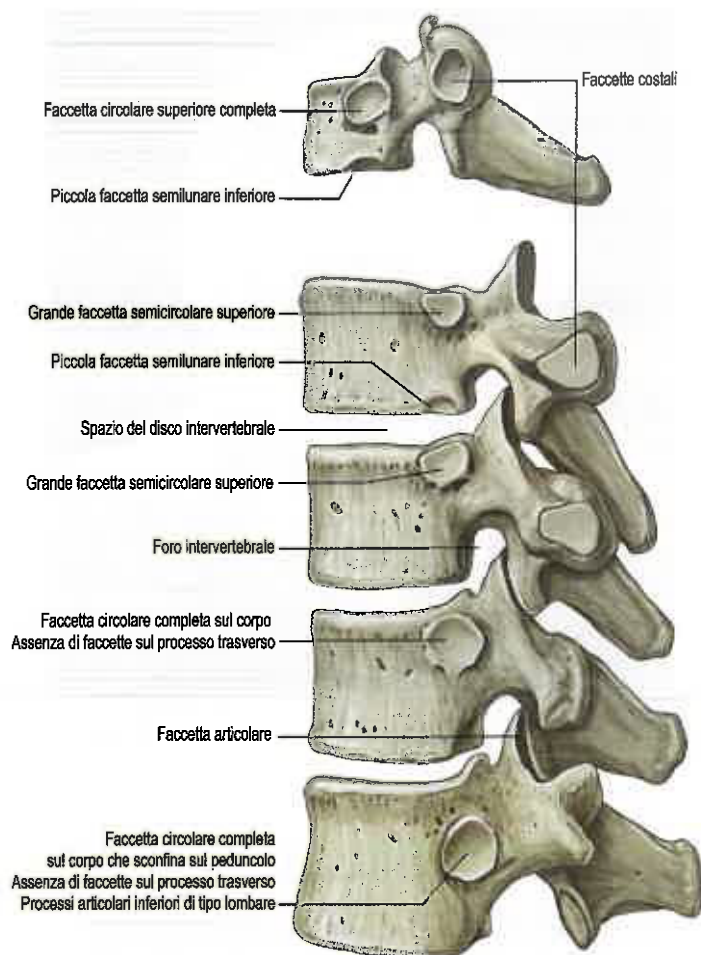


Fig. 35.25 Prima, nona, decima, undicesima e dodicesima vertebra toracica, veduta laterale.



Fig. 35.26 Quarta vertebra toracica, veduta laterale. Legenda: 1, corpo; 2, emifaccette costocapitolari; 3, faccetta articolare superiore; 4, processo trasverso; 5, faccetta costotuberculare; 6, peduncolo; 7, processo articolare inferiore; 8, processo spinoso.

dipartono dalle giunzioni peduncololaminari e guardano posteriormente e leggermente superolateralmente. I processi articolari inferiori si proiettano in basso dalle lamine e le loro faccette articolari sono dirette in avanti e leggermente superomedialmente. Anche i grandi e clavati processi trasversi si dipartono dalle giunzioni peduncololaminari. Decorrono posterolateralmente e presentano, vicino all'estremità, faccette anteriori ovali per l'articolazione con il tubercolo della costa corrispondente.

I corpi delle vertebre toraciche superiori cambiano gradualmente passando dalla tipologia cervicale a quella toracica, mentre nelle vertebre toraciche inferiori passano dalla tipologia toracica a quella lombare. Il corpo della prima vertebra è tipicamente cervicale, essendo il suo diametro trasverso quasi doppio rispetto a quello anteroposteriore; il corpo della seconda vertebra mantiene una forma cervicale, ma i suoi due diametri differiscono meno. Il corpo della terza vertebra è il più piccolo e ha una faccia anteriore convessa, diversamente da quelle appiattite delle prime due vertebre toraciche. I corpi rimanenti aumentano di dimensione e, a causa dell'aumento del diametro anteroposteriore, quello della quarta vertebra è caratterizzato da una particolare forma a cuore. I corpi vertebrali dalla quinta all'ottava aumentano il diametro anteroposteriore, mentre quello trasverso resta pressoché invariato. Questi quattro corpi vertebrali, in sezione trasversale, sono asimmetrici, essendo i loro lati sinistri appiattiti dalla pressione esercitata dall'aorta toracica. Le rimanenti vertebre subiscono rapidi incrementi di tutti i diametri, al punto che il dodicesimo corpo vertebrale ricorda quello di una tipica vertebra lombare. Queste variazioni possono dare ragione del maggiore grado di flessione-estensione presente alle estremità cervicale e lombare della colonna vertebrale toracica.

I legamenti longitudinali anteriore e posteriore sono inseriti sui margini dei corpi vertebrali. I legamenti capsulari e raggiati delle articolazioni costovertebrali sono inseriti intorno ai margini delle faccette costali.

Le dimensioni e gli angoli dei peduncoli toracici variano progressivamente dalla colonna toracica superiore in direzione distale, e si osserva un aumento dello spessore in senso caudale. Questi rapporti di variazione hanno una rilevanza significativa per il posizionamento di viti peduncolari in procedure di chirurgia spinale (Wood 2013). L'incisura vertebrale superiore è riconoscibile solo nella prima vertebra toracica, mentre l'incisura vertebrale inferiore è sempre profonda. I legamenti gialli si inseriscono nei margini superiori e sulle superfici anteriori delle lamine.

I processi trasversi toracici si rimpiccioliscono procedendo caudalmente. Nelle prime cinque o sei vertebre toraciche le faccette costali sono concave e guardano anterolateralmente, mentre a livelli inferiori le faccette sono più piatte e guardano superolateralmente e leggermente in avanti. Il legamento costotrasversario si inserisce nella superficie anteriore medialmente alla faccetta; il legamento costotrasversario laterale si inserisce nel suo apice tuberculato e il legamento costotrasversario superiore si inserisce nel suo margine inferiore.

I processi spinosi toracici dalla quinta all'ottava vertebra (la cui spina è la più lunga e la più obliqua) si sovrappongono. I legamenti sovrappinati e interspinosi si inseriscono nei processi spinosi.

Prima, nona, decima, undicesima e dodicesima vertebra toracica

La prima, la nona, la decima, l'undicesima e la dodicesima vertebra toracica mostrano ulteriori caratteristiche atipiche. Il corpo della prima vertebra toracica (si veda Fig. 35.25) ricorda quello di una vertebra cervicale, sia nella forma sia nella sua caratteristica "bordatura" posterolaterale che costituisce i margini anteriori dell'incisura vertebrale superiore. Vi sono faccette costali superiori di forma circolare per l'articolazione con l'intera faccetta presente sulla testa della prima costa. Le faccette costali inferiori più piccole e di forma semilunare si articolano con un'emifaccetta sulla testa della seconda costa. La faccetta costale superiore spesso è incompleta; in questi casi la prima costa si articola con la settima vertebra cervicale e con il disco intervertebrale intercorrente. Spesso sotto la faccetta è presente un breve e profondo solco. Il lungo e spesso processo spinoso è orizzontale e, in genere, prominente quanto il processo spinoso della settima vertebra cervicale. La nona vertebra toracica (si veda Fig. 35.25) spesso non si articola con il decimo paio di coste; in questi casi le emifaccette inferiori sono mancanti. La decima vertebra toracica (si veda Fig. 35.25) si articola solo con il decimo paio di coste, di conseguenza sui corpi sono presenti solo le faccette costali superiori. Queste solitamente sono grandi e di forma semilunare, ma sono di forma ovale quando il decimo paio di coste non si articola con la nona vertebra e con il disco intervertebrale ricorrente. Il processo trasverso può presentare o meno una faccetta per il tubercolo della decima costa. L'undicesima vertebra toracica (si veda Fig. 35.25) si articola solo con le teste dell'undicesimo paio di coste. Le faccette costali circolari sono vicine al margine superiore del corpo

e si estendono fino ai peduncoli. Sui piccoli processi trasversi non sono presenti faccette articolari. I processi spinosi toracici numero undici e dodici sono triangolari, con apici smussi, margine inferiore orizzontale e margine superiore obliquo. La dodicesima vertebra toracica (si veda Fig. 35.25) si articola con le teste del dodicesimo paio di coste tramite le faccette circolari che si trovano al di sotto del margine superiore e si estendono fino ai peduncoli. Il corpo è ampio e la vertebra presenta caratteristiche lombari. Il processo trasverso è sostituito da tre piccoli tubercoli: il superiore è il più grande, si dirige verso l'alto e corrisponde a un processo mammillare lombare, pur non giacendo abbastanza vicino al processo articolare superiore; il tubercolo laterale è l'omologo di un processo trasverso; il tubercolo inferiore è l'omologo di un processo lombare accessorio. In alcuni soggetti il processo superiore e quello inferiore sono particolarmente lunghi.

Di solito, a livello dell'undicesima vertebra toracica (talvolta alla decima o alla dodicesima) cambia l'orientamento dei processi articolari, da toracico a lombare. Nelle vertebre di transizione i processi articolari superiori sono di tipo toracico e guardano posterolateralmente, mentre gli inferiori sono convessi in senso trasversale e guardano anterolateralmente. Le vertebre di transizione segnalano un improvviso cambiamento nella mobilità: da prevalentemente di rotazione a prevalentemente di flessione-estensione.

Inserzioni muscolari Il muscolo lungo del collo origina dai primi tre corpi vertebrali toracici, lateralmente al legamento longitudinale anteriore, e i muscoli grande psoas e piccolo psoas originano dai lati del dodicesimo corpo vertebrale toracico presso il suo margine inferiore. I margini superiori e inferiori dei processi trasversi danno inserzione ai muscoli intertrasversari o ai loro residui vestigiali fibrosi. Le superfici posteriori dei processi trasversi danno inserzione ai muscoli profondi del dorso, mentre i muscoli elevatori delle coste si inseriscono posteriormente sull'apice. I muscoli trapezio, grande e piccolo romboide, grande dorsale, dentati posteriori superiore e inferiore e molti muscoli profondi del dorso si inseriscono nei processi spinosi. I muscoli rotatori si inseriscono nelle facce posteriori delle lamine.

Ossificazione Le vertebre toraciche ossificano tutte secondo i normali schemi vertebrali descritti oltre.

VERTEBRE LOMBARI

Vertebre lombari in generale

Le cinque vertebre lombari si distinguono per la loro grande dimensione e per l'assenza di faccette costali e di fori trasversari. Il corpo è più ampio trasversalmente (Fig. 35.27; si veda Fig. 35.31B). Il foro vertebrale è triangolare, più ampio rispetto ai livelli toracici ma più piccolo rispetto ai livelli cervicali. I peduncoli sono brevi. Il processo spinoso è pressoché orizzontale, quadrangolare e ispessito lungo i margini posteriore e inferiore. I processi articolari superiori presentano faccette articolari concave, verticali rivolte posteromedialmente, con un processo mammillare ruvido sul loro margine posteriore (Fig. 35.28A). I processi articolari inferiori hanno faccette articolari convesse, verticali che guardano anterolateralmente. I processi trasversi sono lunghi e sottili, a eccezione del quinto paio, il più robusto. Un piccolo processo accessorio segna la faccia posteroinferiore della radice di ciascun processo trasverso. Il processo accessorio e quello mammillare sono collegati da un esile legamento, il legamento mamilloaccessorio, che talvolta ossifica e sotto il quale decorre il ramo mediale del ramo dorsale primario del nervo spinale (Bogduk 2005).

Da ciascun corpo presso il margine superiore emergono posterolateralmente robuste coppie di peduncoli. Le incisive vertebrali superiori sono poco marcate, mentre le inferiori sono profonde. Le lamine sono larghe e brevi, ma non si sovrappongono quanto quelle delle vertebre toraciche. Il quinto processo spinoso è il più piccolo e il suo apice è spesso arrotondato e devia verso il basso. I primi processi articolari superiori lombari sono molto distanti da quelli inferiori, mentre la distanza è ridotta nella quarta vertebra e trascurabile nella quinta. Le faccette articolari sono rispettivamente concave (le superiori) e convesse (le inferiori), il che permette i movimenti di flessione, estensione, inclinazione laterale e alcuni gradi di rotazione. Esistono



Fig. 35.27 Prima vertebra lombare, vista superiore. Legenda: 1, corpo; 2, peduncolo; 3, processo trasverso; 4, processo accessorio; 5, processo spinoso; 6, processo mammillare; 7, foro vertebrale; 8, faccetta articolare superiore; 9, lamina; 10, faccetta articolare inferiore.

differenze legate al sesso circa l'angolo di inclinazione e l'escursione massima di inclinazione delle faccette articolari. Le faccette talvolta sono asimmetriche.

I processi trasversi, eccetto il quinto, sono schiacciati in senso antero-posteriore e si proiettano posterolateralmente. Il margine inferiore del quinto processo trasverso è angolato, decorre prima lateralmente e poi superolateralmente fino all'estremità smussa, e l'intero processo presenta un'inclinazione verso l'alto maggiore rispetto alla quarta vertebra. L'angolo del margine inferiore può costituire l'estremità dell'elemento costale, l'estremità laterale invece la punta del vero processo trasverso. I processi trasversi lombari crescono in lunghezza dal primo al terzo, quindi diminuiscono (Fig. 35.29). Il quinto paio è inclinato verso l'alto e posterolateralmente. L'elemento costale è incorporato nel processo trasverso maturo.

In media, il midollo spinale dell'adulto termina a livello del terzo medio del corpo della prima vertebra lombare; ciò significa che il primo foro vertebrale lombare generalmente contiene il cono midollare. Il midollo spinale può terminare al di sopra o al di sotto di questo livello (Saifuddin et al. 1998) (si vedano Fig. 35.59 e Cap. 37); i fori delle vertebre lombari inferiori contengono la cauda equina e le meningi spinali (Fig. 35.30; si veda Fig. 35.10B). Possono esservi variazioni nei diametri sagittale e coronale del canale vertebrale lombare sia all'interno della stessa popolazione sia tra diverse popolazioni normali.

La quinta vertebra lombare (Fig. 35.31) ha un massiccio processo trasverso che si continua con l'intero peduncolo e sconfina nel corpo. Il corpo è solitamente il più grande e anche il più scavato anteriormente, contribuendo così all'angolo lombosacrale.

Anomalie della segmentazione (sacralizzazione) verranno trattate di seguito nella sezione dedicata al sacro. Gli elementi costali della prima vertebra lombare possono formare una breve costa lombare, che solitamente si articola con il processo trasverso, ma non con il corpo vertebrale.

Inserzioni muscolari e fasciali I margini superiori e inferiori dei corpi vertebrali lombari danno inserzione ai legamenti longitudinali anteriore e posteriore. I corpi vertebrali superiori (tre a destra, due a sinistra) danno inserzione alla crura del diaframma lateralmente al legamento longitudinale anteriore. Posterolateralmente, il muscolo grande psoas si inserisce sui margini superiori e inferiori di tutti i corpi vertebrali, e tra di essi, gli archi tendinei danno a esso inserzione lungo i loro lati concavi (si veda Fig. 54.5). Lo strato posteriore della fascia toracolombar-

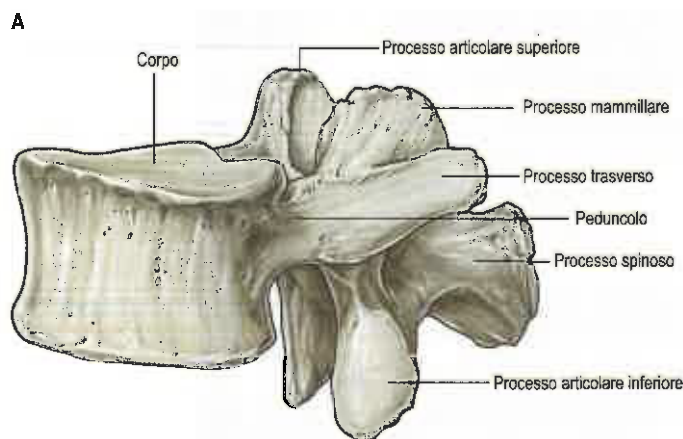


Fig. 35.28 Colonna vertebrale lombare. **A.** Tipica vertebra lombare, veduta laterale. **B.** Radiografia laterale, maschio di 24 anni. Legenda: 1, processo trasverso di L4; 2, peduncolo di L4; 3, dodicesima costa; 4, faccetta articolare superiore di L2; 5, processo spinoso di L3; 6, foro intervertebrale di L3/L4.

re, i muscoli erettori della colonna, la spinale del dorso, i multifidi, i muscoli e legamenti interspinali e i legamenti sovraspinali si inseriscono sui processi spinosi. Tutti i processi trasversi lombari presentano una cresta verticale sulla loro superficie anteriore, accanto all'estremità, la quale indica l'inserzione dello strato anteriore della fascia toracolombare e separa la superficie dei processi trasversi stessi in una regione laterale e una mediale per l'inserzione dei muscoli, rispettivamente grande psoas e quadrato dei lombi. Lo strato medio della fascia toracolombare si inserisce sugli apici dei processi trasversi; i legamenti arcuati mediale e laterale si inseriscono sulla cresta verticale della faccia anteriore del primo paio, mentre il legamento ileolombare si inserisce sugli apici del

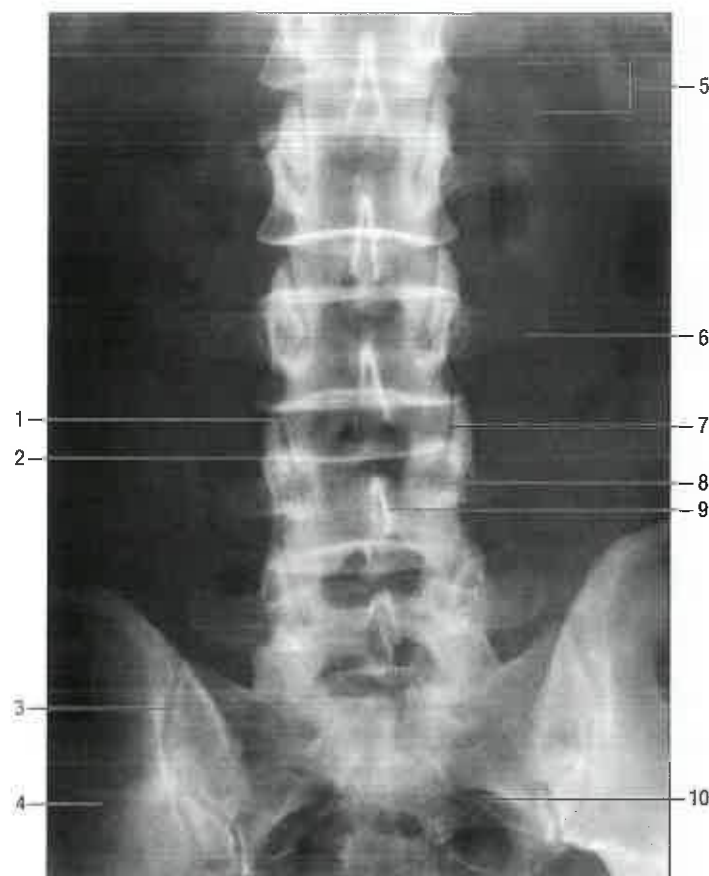


Fig. 35.29 Radiografia anteroposteriore della colonna lombosacrale in un maschio di 22 anni. Legenda: 1, processo articolare inferiore di L3; 2, processo articolare superiore di L4; 3, articolazione sacroiliaca destra; 4, ilio; 5, margine laterale del muscolo psoas; 6, processo trasverso di L3; 7, faccetta articolare; 8, peduncolo di L4; 9, processo spinoso di L4; 10, foro sacrale anteriore.

quinto paio. Posteriormente i processi trasversi sono rivestiti dai muscoli profondi del dorso, mentre le fibre del muscolo lunghissimo del torace si inseriscono in essi e nei loro processi accessori. I muscoli intertrasversari ventrali laterali si inseriscono nei loro margini superiori e inferiori, mentre quelli dorsali si inseriscono cranialmente nel processo accessorio e caudalmente nel margine superiore del processo trasverso. Il processo mammillare, omologo del tubercolo superiore della dodicesima vertebra toracica, dà inserzione ai muscoli multifido e intertrasversario mediale. Quest'ultimo si inserisce anche nel processo accessorio, il quale è talvolta difficile da individuare.

Ossificazione Le vertebre lombari ossificano secondo i normali schemi vertebrali descritti oltre, ma possiedono anche due centri ulteriori di ossificazione per i processi mammillari. Di solito sulle estremità degli elementi costali della quinta vertebra lombare compare una coppia di epifisi a scaglia (si veda Fig. 35.21C).

OSSO SACRO

Il sacro è un'ampia e triangolare fusione di cinque vertebre e forma la parete posterosuperiore della cavità pelvica (Cap. 72), incuneata tra le due ossa dell'anca (innominate). L'apice caudale smusso si articola con il coccige e la larga base superiore con la quinta vertebra lombare per formare l'angolo lombosacrale. Il sacro è sistemato obliquamente e curvato longitudinalmente, la superficie dorsale è convessa, mentre la superficie pelvica è concava; tale curvatura ventrale aumenta la capacità pelvica. Tra la base e l'apice si trovano le superfici dorsale, pelvica e laterali e il canale sacrale. Durante l'infanzia, le singole vertebre sacrali sono unite da cartilagine, e nelle ossa dell'adulto si mantengono molte delle caratteristiche vertebrali. Il sacro è costituito da osso trabecolato rivestito da un guscio di osso compatto di spessore variabile.

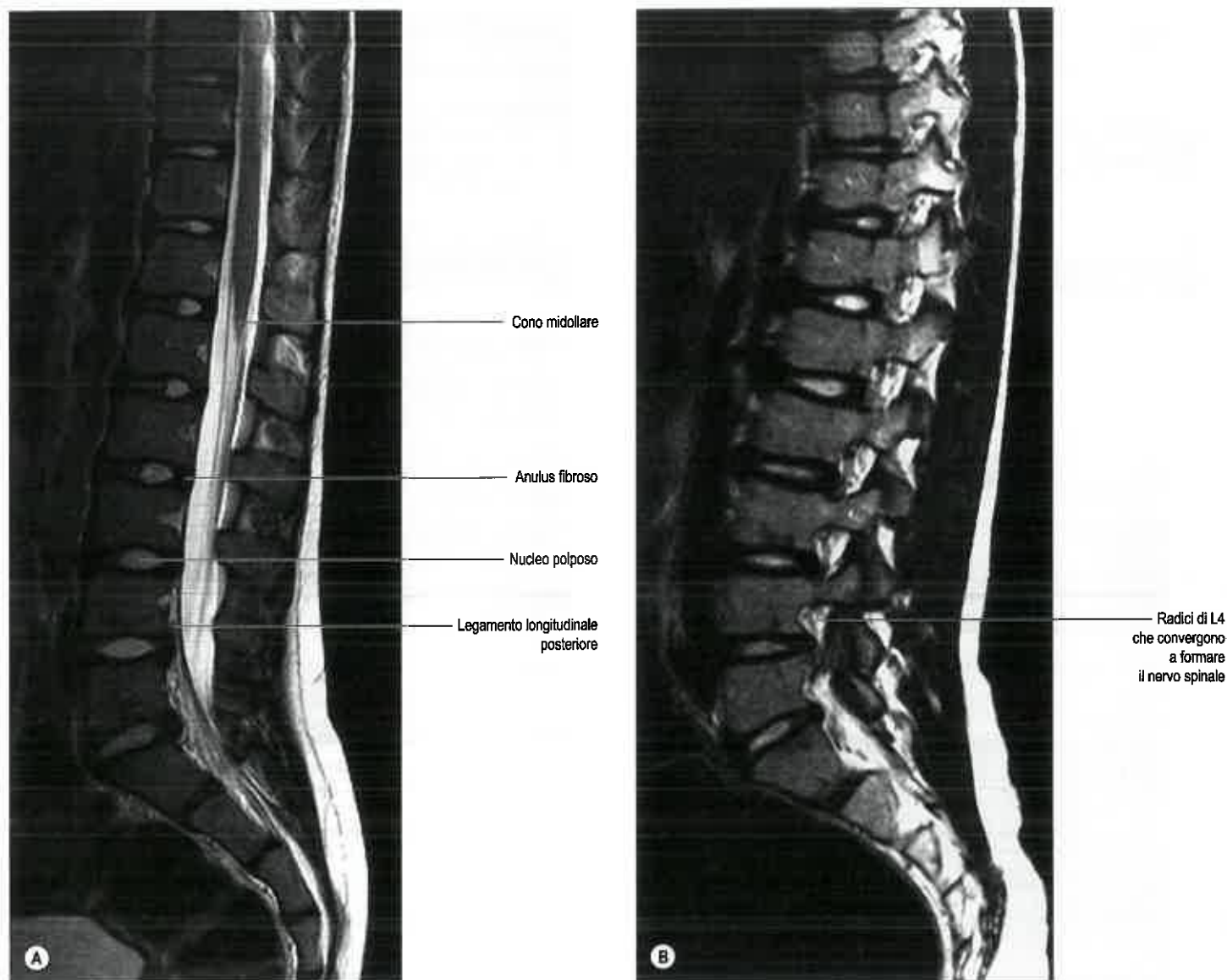


Fig. 35.30 Colonna vertebrale lombare. A. RM sagittale mediana. B. RM sagittale.

Base La base (Fig. 35.32) è la superficie superiore della prima vertebra sacrale, la meno modificata rispetto alla struttura vertebrale tipica. Il corpo è ampio e prevale il diametro trasverso; il margine che si proietta anteriormente è il promontorio sacrale. Il foro vertebrale è triangolare, i suoi peduncoli sono brevi e divergono posterolateralmente. Le lamine sono oblique e si inclinano verso il basso e posteromedialmente fino a incontrarsi in un tubercolo spinoso. I processi articolari superiori si proiettano cranialmente e presentano faccette articolari concave dirette posteromedialmente per l'articolazione con i processi articolari inferiori della quinta vertebra lombare. La porzione posteriore di ciascun processo si proietta all'indietro e la sua faccia laterale presenta una regione ruvida omologa al processo mammillare lombare.

Il processo trasverso è molto modificato e si presenta come una larga massa inclinata che si proietta lateralmente al corpo, ai peduncoli e ai processi articolari superiori. Esso si forma dalla fusione tra il processo trasverso, l'elemento costale e il resto della vertebra, e forma la superficie superiore della massa sacrale laterale, o ala.

Le fibre terminali dei legamenti longitudinali anteriore e posteriore si inseriscono nelle superfici ventrale e dorsale del primo corpo sacrale. I margini laminari superiori ricevono l'ultima coppia di legamenti gialli. L'ala è liscia superiormente, concava medialmente e scabra lateralmente, ed è rivestita quasi per intero dal muscolo grande psoas. La regione liscia è solcata obliquamente dal tronco lombosacrale. La regione che, invece, ha una conformazione irregolare riceve la fascia inferiore del legamento ileolombare, che giace lateralmente al V nervo spinale lombare e anteriormente al legamento sacroiliaco.

Superficie pelvica La superficie pelvica anteroinferiore (Fig. 35.33) è concava verticalmente e trasversalmente, ma il secondo corpo vertebrale sacrale può formare una convessità. Quattro coppie di fori sacrali pelvici comunicano con il canale sacrale attraverso i fori intervertebrali e danno passaggio ai rami ventrali dei primi quattro nervi spinali sacrali. La grande regione tra i fori destri e quelli sinistri, che è costituita dalle facce pelviche piatte dei corpi vertebrali sacrali, mostra segni della loro fusione con le quattro creste trasverse. Le strisce longitudinali tra i fori sono gli elementi costali che si fondono con le vertebre. Lateralmente ai fori, gli elementi costali si congiungono; posteriormente, si uniscono ai processi trasversi a formare la parte laterale del sacro, che si espande alla base nell'ala.

I primi tre rami sacrali ventrali emergono dai fori sacrali pelvici e passano anteriormente al muscolo piriforme. I tronchi simpatici discendono attigui all'osso, medialmente ai fori, così come i vasi sacrali mediani seguendo la linea mediana. Lateralmente ai fori, i vasi sacrali laterali sono aderenti all'osso. Le superfici ventrali di primo, secondo e parte del terzo corpo vertebrale sacrale sono coperte da peritoneo parietale e incrociate obliquamente, a sinistra della linea mediana, dall'inserzione del mesocolon sigmoideo. Il retto contrae rapporti con le superfici pelviche delle vertebre sacrali dalla terza alla quinta e con la biforcazione dell'arteria rettale superiore tra il retto e la terza vertebra sacrale.

Superficie dorsale La faccia posterosuperiore della superficie dorsale presenta una cresta sacrale mediana rialzata, interrotta con quattro (talvolta tre) tubercoli spinosi che rappresentano i processi spinosi sacrali fusi tra loro (Fig. 35.34).

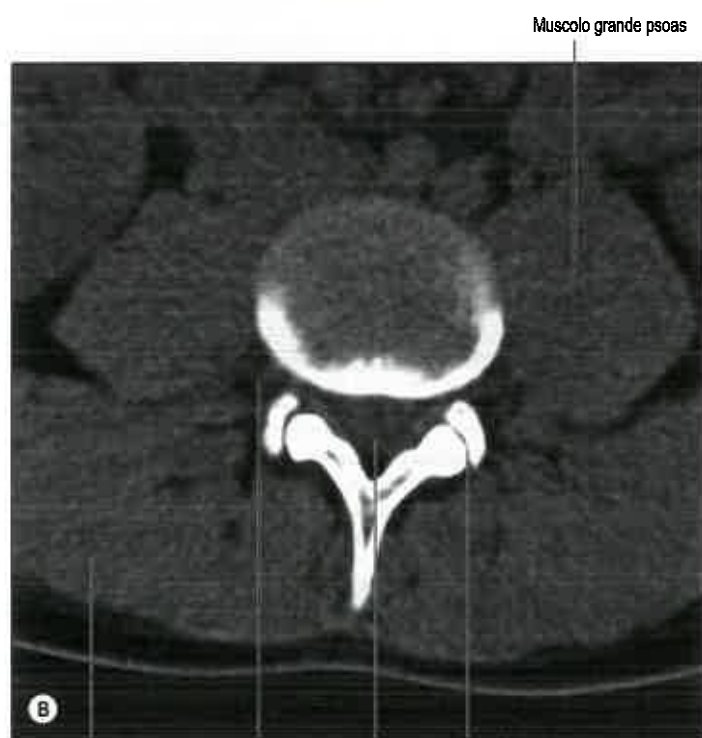
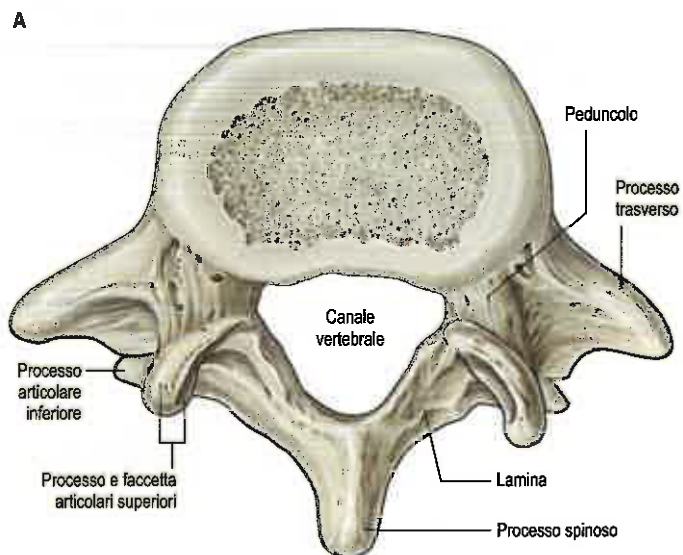


Fig. 35.31 Vertebre lombari. **A.** Quinta vertebra lombare, veduta superiore. **B.** Scansione TC assiale ad alta risoluzione della colonna lombare a livello della quarta vertebra lombare.

Inferiormente al quarto (o al terzo) tubercolo vi è uno iato sacrale arcuato sulla parete posteriore del canale sacrale. Questo iato è dato dalla mancata unione lungo la linea mediana delle lamine della quinta vertebra sacrale; ne risulta che la superficie posteriore del corpo di tale vertebra è esposta sulla superficie dorsale del sacro. Ai lati della cresta mediana, la superficie posteriore è formata da lamine fuse, lateralmente alle quali vi sono quattro coppie di fori sacrali dorsali. Come i fori pelvici, essi sfociano nel canale sacrale attraverso i fori intervertebrali, e ciascuno di essi offre passaggio al ramo dorsale del nervo spinale sacrale. Medialmente ai fori e verticalmente al di sotto di ciascun processo articolare della prima vertebra sacrale, vi osserva una fila di quattro piccoli tubercoli, che nell'insieme formano la cresta sacrale intermedia. Questi vengono talvolta chiamati tubercoli articolari e rappresentano processi articolari contigui fusi tra loro. I processi articolari inferiori della quinta vertebra sacrale sono liberi e si



Fig. 35.32 Osso sacro, veduta superiore (base). Legenda: 1, corpo di S1; 2, ala posterosuperiore (elemento del processo trasverso); 3, processo articolare superiore; 4, canale sacrale; 5, processo spinoso di S1; 6, ala anterosuperiore (elemento costale); 7, lamina.

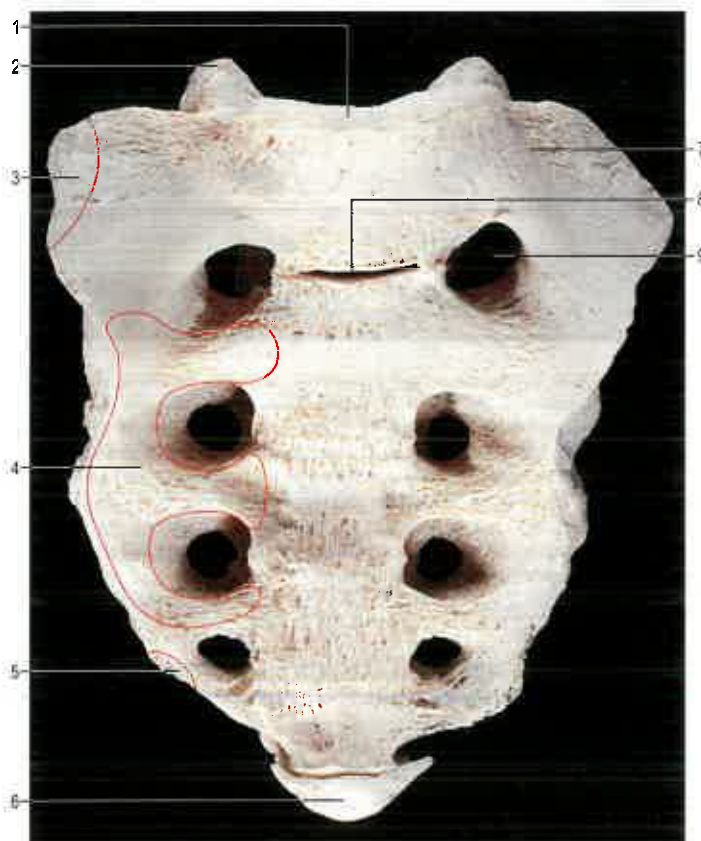


Fig. 35.33 Osso sacro, superficie anteriore (pelvica). Legenda: 1, margine superiore del corpo di S1 (promontorio sacrale); 2, processo articolare superiore di S1; 3, inserzione del muscolo iliaco; 4, inserzione del muscolo piriforme; 5, inserzione del muscolo coccigeo; 6, coccige; 7, ala; 8, articolazione intervertebrale S1-S2 non del tutto fusa; 9, primo foro sacrale pelvico.

proiettano verso il basso ai lati dello iato sacrale come corna del sacro, collegate alle corna del coccige dai legamenti intercornuali. La cresta laterale ai fori sacrali dorsali è la cresta sacrale laterale che è formata da processi trasversi fusi tra loro, i cui apici appaiono come una fila di tubercoli trasversi. Questa cresta ha un aspetto irregolare e può essere interrotta.

I primi tre rami dorsali dei nervi spinali sacrali perforano il muscolo multifido emergendo dai fori dorsali.

Superficie laterale La superficie laterale (Fig. 35.35A) è la fusione di processi trasversi ed elementi costali. È larga superiormente e si restringe rapidamente nella sua porzione inferiore. La larga porzione superiore presenta una superficie auricolare per l'articolazione con l'ileo, e la regione posteriore a questa è irregolare e profondamente solcata da inserzioni di legamenti. La superficie auricolare, derivata dagli elementi

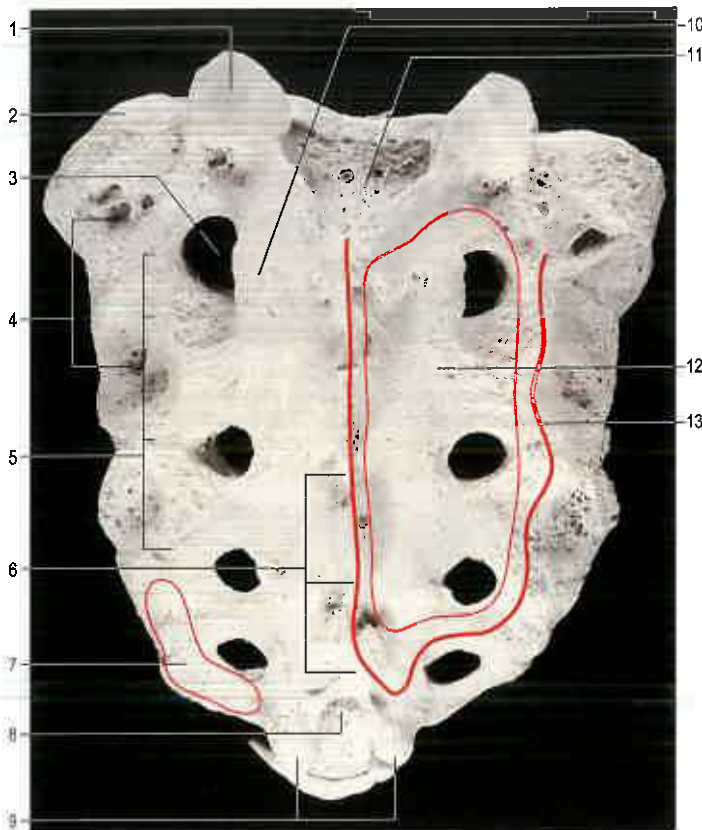


Fig. 35.34 Osso sacro, superficie posteriore (dorsale). Legenda: 1, faccetta articolare superiore di S1; 2, ala; 3, primo foro sacrale dorsale; 4, inserzioni dei legamenti sacroiliaci interossei; 5, cresta laterale e tubercoli trasversi; 6, cresta mediana e processi spinosi; 7, inserzione del muscolo grande gluteo; 8, lato sacrale; 9, corna; 10, cresta intermedia e tubercolo articolare (processo articolare inferiore); 11, superficie posteriore del corpo di S1 che forma la parete anteriore del canale sacrale; 12, regione di inserzione del muscolo multifido (delimitata dalla linea sottile); 13, inserzione dell'aponeurosi del muscolo erettore della colonna (linea spessa).

costali, è come una lettera L capovolta. Il braccio più breve, craniale, è limitato alla prima vertebra sacrale; il braccio caudale discende fino alla metà della terza vertebra sacrale. Per il resto, la superficie laterale non si articola e si riduce in ampiezza. Caudalmente essa curva medialmente al corpo della quinta vertebra sacrale all'angolo laterale inferiore, oltre il quale la superficie diventa un sottile margine laterale. A volte si presenta una variabile faccetta articolare sacrale accessoria, posteriormente alla superficie auricolare.

La superficie auricolare è coperta da cartilagine ialina ed è formata interamente da elementi costali: mostra rialzamenti craniali e caudali e una depressione intermedia, posteriormente alla quale nell'anziano è visibile un terzo rialzamento. La superficie diventa sempre più corrugata con l'età. La regione di aspetto irregolare dietro la superficie articolare presenta due o tre depressioni marcate per l'inserzione di forti legamenti sacroiliaci interossei. Al di sotto della superficie articolare i legamenti sacrotuberose e sacrospinosi si inseriscono tra il muscolo grande gluteo dorsalmente e il muscolo coccigeo ventralmente.

Apice L'apice è la faccia inferiore del quinto corpo vertebrale sacrale e presenta una faccetta ovale per l'articolazione con il coccige.

Canale sacrale il canale sacrale (Fig. 35.35B) è costituito dai fori vertebrali sacrali e ha una sezione triangolare (si veda Fig. 35.32). La sua apertura superiore, visibile sulla superficie della base, appare obliqua. In posizione eretta il sacro è inclinato cranialmente; tale inclinazione prende il nome di inclinazione sacrale. Le pareti laterali presentano quattro fori intervertebrali, attraverso i quali il canale si continua con i fori sacrali dorsali e pelvici. La sua apertura caudale è lo iato sacrale. Il canale contiene la cauda equina, il filo terminale e le meningi spinali. Di fronte alla

porzione centrale dell'osso sacro, gli spazi subaracnoideo e subdurale si chiudono; a questo livello le radici spinali sacrali inferiori e il filo terminale perforano l'aracnoide e la dura madre. Il filo terminale e i suoi rivestimenti meningei emergono al di sotto dello iato sacrale e proseguono verso il basso lungo la superficie dorsale della quinta vertebra sacrale e dell'articolazione sacrococcigea, fino a raggiungere il coccige. Anche il quinto paio di nervi spinali sacrali emerge dallo iato medialmente alle corna sacrali e solca le facce laterali della quinta vertebra sacrale.

Inserzioni muscolari La superficie pelvica dal secondo al quarto segmento dà inserzione al muscolo piriforme, al muscolo iliaco superolateralmente e al muscolo coccigeo inferolateralmente. La superficie dorsale dà inserzione lungo una regione a forma di U, costituita da tubercoli spinosi e trasversi, all'aponeurosi del muscolo erettore della colonna che copre il muscolo multifido, il quale occupa la regione racchiusa tra queste strutture (si veda Fig. 35.34). Nel margine laterale sotto la superficie auricolare, si inseriscono il muscolo grande gluteo dorsalmente e il muscolo coccigeo ventralmente ai legamenti sacrotuberose e sacrospinosi.

Ossificazione L'ossificazione dei segmenti sacrali ricorda quella tipicamente vertebrale (Fig. 35.36). Centri di ossificazione primari per il centrum e per ciascun emiarco vertebrale compaiono tra la decima e la ventesima settimana. Centri di ossificazione primari per gli elementi costali dei primi tre o più segmenti appaiono superolateralmente ai fori sacrali pelvici, tra il 6° e l'8° mese di vita fetale. Gli elementi costali si uniscono ai rispettivi emiarci vertebrali tra il 2° e il 5° anno di vita e gli elementi congiunti così formati si uniscono anteriormente con il centrum e posteriormente con i loro elementi opposti corrispondenti intorno all'8° anno di vita. In seguito, le superfici superiori e inferiori di ciascun corpo sacrale sono coperte da placche epifisarie di cartilagine ialina separate tra loro da precursori fibrocartilaginei dei dischi intervertebrali. Lateralmente, i seguenti elementi costali e archi vertebrali congiunti sono separati da cartilagine ialina; un'epifisi cartilaginea, a volte suddivisa in porzioni superiore e inferiore, si sviluppa su ciascuna superficie auricolare e laterale adiacente. Dopo la pubertà gli archi vertebrali saldati e gli elementi costali delle vertebre adiacenti iniziano a fondersi dal basso verso l'alto. Nel contempo si sviluppano singoli centri di ossificazione epifisarie per le superfici superiori e inferiori dei corpi, i tubercoli spinosi, i tubercoli trasversi e gli elementi costali.

I centri di ossificazione epifisarie costali compaiono alle estremità laterali delle cartilagini ialine tra elementi costali adiacenti; due centri di ossificazione anteriori e due posteriori compaiono in ciascun intervallo tra la prima, la seconda e la terza vertebra sacrale. Da questi centri l'ossificazione si espande alle placche epifisarie auricolari. Centri di ossificazione epifisarie costali, posti anteriormente, compaiono presso ciascun rimanente intervallo, e da questi l'ossificazione si espande fino alla placca epifisaria che ricopre la porzione inferiore della superficie laterale del sacro. I corpi vertebrali sacrali si uniscono ai loro margini adiacenti dopo il 20° anno di vita, ma la porzione centrale, maggiore, di ciascun disco intervertebrale non ossifica per circa metà della vita od oltre.

Varianti Il sacro può contenere sei vertebre, a causa dello sviluppo di elementi sacrali addizionali o dell'inclusione della quinta vertebra lombare o della prima vertebra coccigea. L'inclusione della quinta vertebra lombare (sacralizzazione) è spesso incompleta e si limita a un solo lato. Nel grado minore di anomalia, il processo trasverso della quinta vertebra lombare è ampio e si articola con il sacro, a volte per mezzo di un'articolazione sinoviale, al livello dell'angolo posterolaterale della base. La riduzione dei costituenti sacrali è meno comune, ma può verificarsi la lombo-sacralizzazione della prima vertebra sacrale, dove resta parzialmente o completamente separata. Quando le masse laterali si fondono, i corpi delle prime due vertebre sacrali possono rimanere dissociati. La parete dorsale del canale sacrale a volte può mancare a causa di un imperfetto sviluppo delle lamine e dei processi spinosi. L'orientamento delle faccette articolari sacrali superiori presenta un'ampia variabilità, così come la curvatura sagittale del sacro. L'asimmetria (tropismo) delle faccette articolari superiori altera i rapporti tra i piani delle due faccette articolari lombosacrali.

Dimorfismi sessuali nel sacro I dimorfismi sessuali nel sacro sono descritti alle pagine 1423-1424.

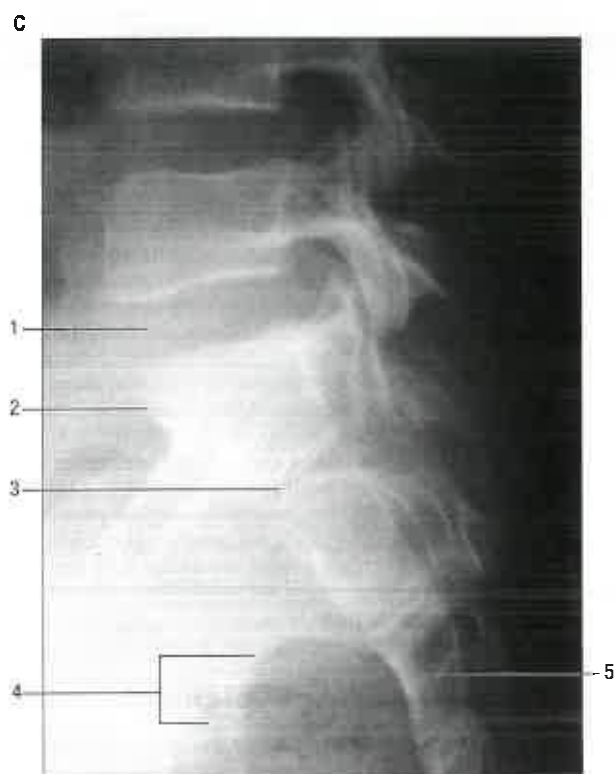
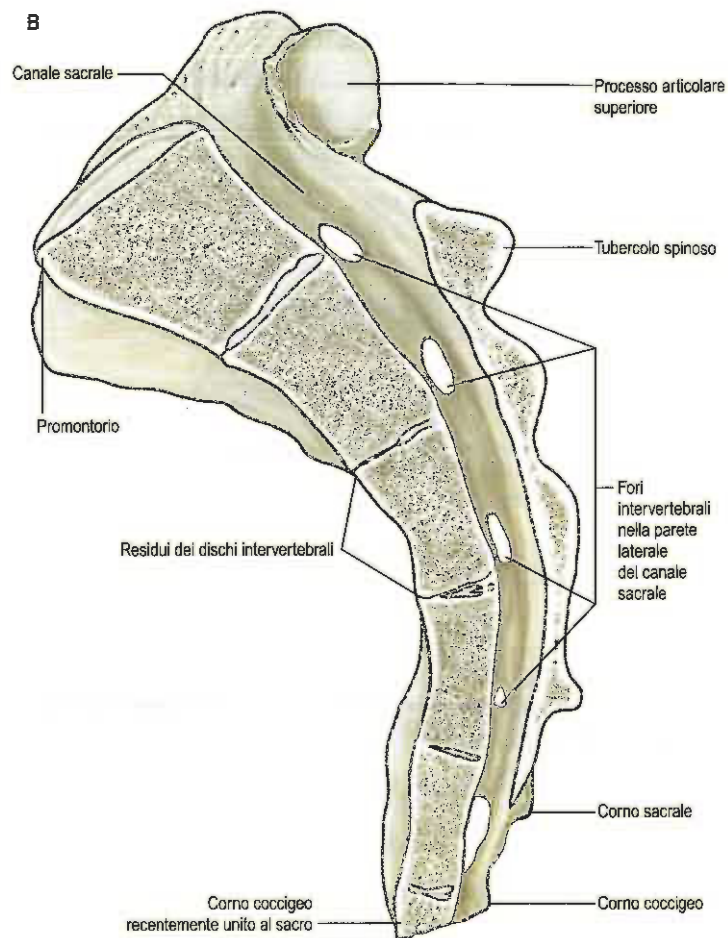
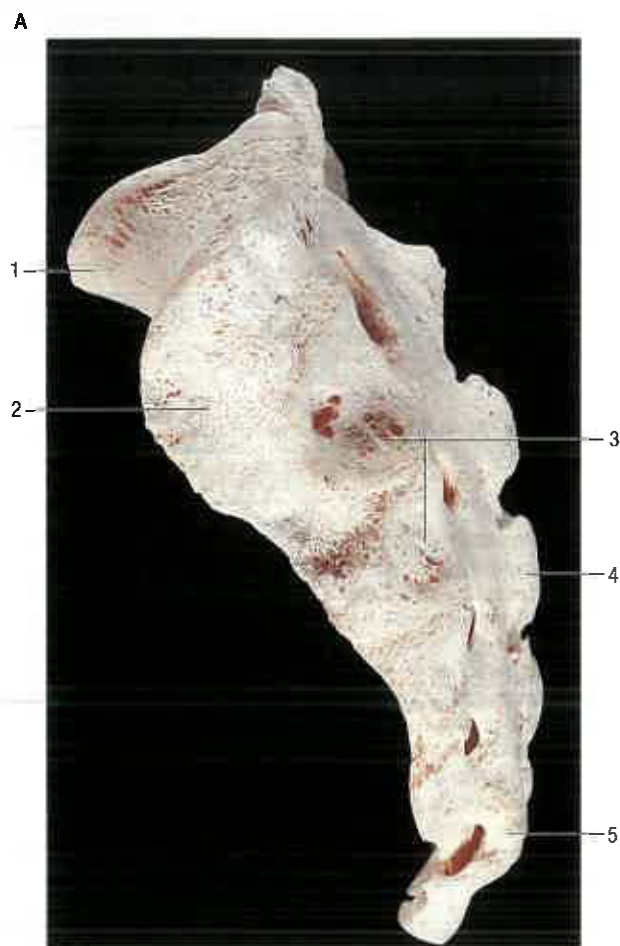


Fig. 35.35 **A.** Osso sacro, veduta laterale. Legenda: 1, promontorio; 2, superficie auricolare (articolare); 3, inserzioni dei legamenti sacroiliaci interossei; 4, processo spinoso; 5, corno sacrale (sinistro). **B.** Sezione sagittale mediana del sacro. **C.** Radiografia laterale della giunzione lombosacrale in un maschio di 14 anni. Legenda: 1, disco intervertebrale L5-S1; 2, promontorio sacrale; 3, disco intervertebrale S1-S2; 4, grandi incisive ischiatiche; 5, S3.

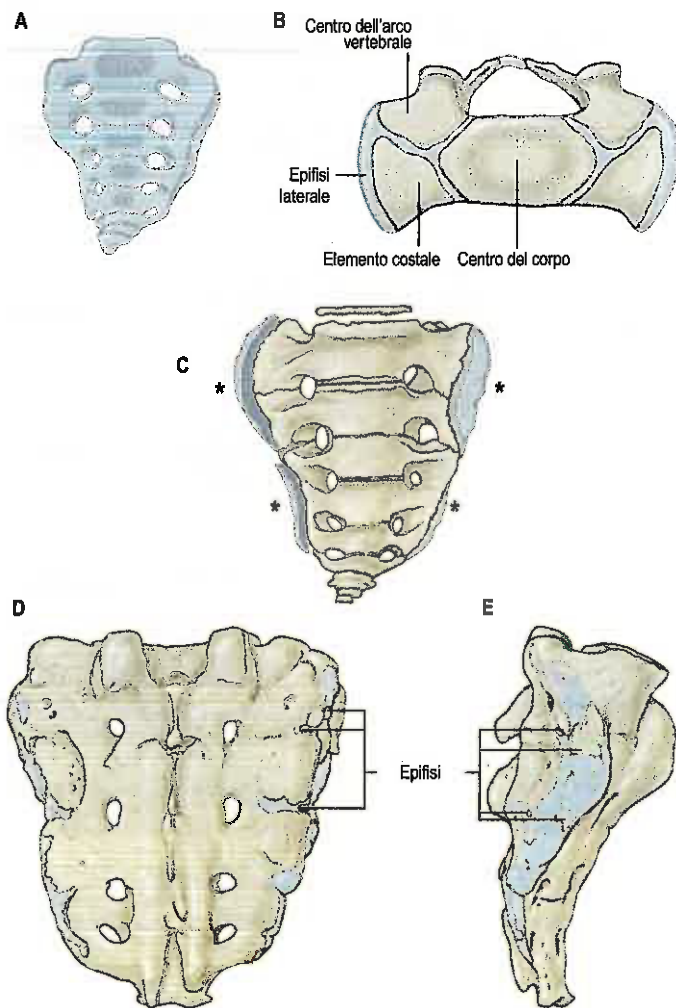


Fig. 35.36 Ossificazione del sacro e del coccige. **A.** Alla nascita. **B.** Base del sacro in un bambino di circa 4 anni. **C.** A 25 anni: le placche epifisarie di ciascuna superficie laterale sono indicate da asterischi. **D, E.** Epifisi dei processi costali e trasverso del sacro a 18 anni.

COCCIGE

Il coccige (**Fig. 35.37**) è un piccolo osso triangolare, spesso asimmetrico. In genere è costituito da quattro vertebre rudimentali fuse tra loro, anche se il numero può variare da tre a cinque, e talvolta la prima è separata dalle altre. L'osso è proiettato verso il basso e ventralmente dall'apice sacrale; la superficie pelvica è inclinata verso l'alto e in avanti, mentre la superficie dorsale verso il basso e indietro. L'orientamento cambia con la mobilità e varia da individuo a individuo.

La base o superficie superiore della prima vertebra coccigea ha una faccetta articolare ovale per l'apice sacrale. Posterolateralmente, due corna coccigee si proiettano verso l'alto per articolarsi con le corna sacrali; esse sono omologhe ai peduncoli e ai processi articolari superiori delle altre vertebre. Un processo trasverso rudimentale si proietta superolateralmente da ciascun lato del primo corpo vertebrale coccigeo e può articolarsi o fondersi con l'angolo sacrale inferolaterale, completando il quinto foro sacrale.

Le vertebre coccigee dalla seconda alla quarta diminuiscono di dimensioni e di solito sono semplici noduli fusi tra loro. Essi rappresentano corpi vertebrali rudimentali, sebbene la seconda possa presentare tracce di processi trasversi e di peduncoli.

Lo spazio tra il corpo della quinta vertebra sacrale e le corna articola costituisce, su entrambi i lati, un foro intervertebrale che dà passaggio al V nervo spinale sacrale. Il ramo dorsale decorre posteriormente al processo trasverso rudimentario, mentre il ramo ventrale decorre anterolateralmente tra il processo trasverso e il sacro.

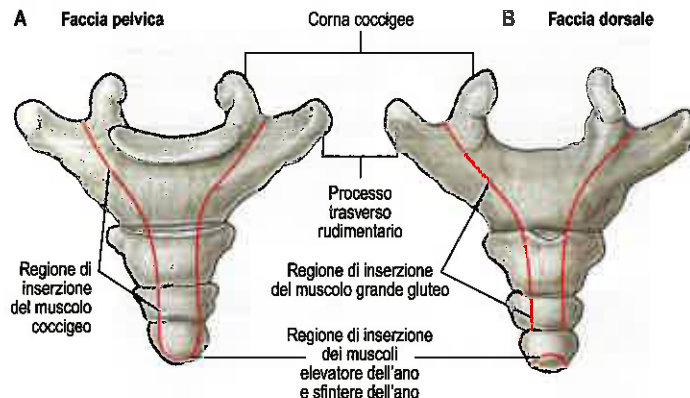


Fig. 35.37 Coccige. **A.** Veduta anteriore (pelvica). **B.** Veduta posteriore (dorsale).

Inserzioni di muscoli e legamenti Le regioni laterali della superficie pelvica, compresi i processi trasversi rudimentali, danno inserzione ai muscoli elevatori dell'ano e coccigei. Il legamento sacrococcigeo anteriore si inserisce sul fronte del primo, a volte anche del secondo, corpo vertebrale coccigeo (si veda **Fig. 72.9A**). Le corna danno inserzione ai legamenti intercornuali. Il legamento sacrococcigeo laterale collega i processi trasversi all'angolo sacrale inferolaterale. Il muscolo grande gluteo si inserisce alla superficie dorsale, e sia il muscolo elevatore dell'ano sia il muscolo sfintere esterno dell'ano si inseriscono all'estremità del coccige. La regione mediana dà inserzione ai legamenti sacrococcigei posteriori superficiali e profondi; il superficiale decorre lungo i margini dello iato sacrale, a volte chiudendo il canale sacrale. Il filo terminale, che è localizzato tra i due legamenti, si fonde a essi sul dorso della prima vertebra coccigea.

Ossificazione I segmenti coccigei ossificano da un centro di ossificazione primario. Il centro di ossificazione per il primo segmento compare alla nascita e le sue corna ossificano poco dopo da centri separati. I segmenti rimanenti ossificano ad ampi intervalli fino al 20° anno od oltre. I segmenti si congiungono lentamente: l'unione tra il primo e il secondo segmento è spesso ritardata fino al 30° anno. Spesso il coccige si fonde con il sacro in età avanzata, soprattutto nelle donne.

LEGAMENTI DELLA COLONNA VERTEBRALE

LEGAMENTO LONGITUDINALE ANTERIORE

Il legamento longitudinale anteriore (**Fig. 35.38B**) è un forte nastro che si estende lungo le superfici anteriori dei corpi vertebrali. Esso è più largo caudalmente, più stretto e robusto nella regione toracica piuttosto che in quelle cervicale e lombare, ed è anche relativamente più stretto e robusto davanti ai corpi vertebrali piuttosto che a livello delle sinfisi intervertebrali. Si estende dalla porzione basilare dell'osso occipitale al tubercolo anteriore di C1 sino alla faccia anteriore del corpo di C2, quindi procede caudalmente fino alla faccia anteriore della porzione superiore del sacro. Le sue fibre longitudinali aderiscono tenacemente ai dischi intervertebrali, alle cartilagini di rivestimento e ai margini dei corpi vertebrali adiacenti, e si inseriscono lassamente al terzo medio dei corpi vertebrali, dove i legamenti riempiono le loro concavità anteriori, appiattendolo il profilo vertebrale. A questi livelli le fibre legamentose si intrecciano con il sottostante periostio, il pericondrio e la periferia dell'*anulus fibroso*. Il legamento longitudinale anteriore presenta diversi strati. Le fibre più superficiali sono le più lunghe e si estendono su tre o quattro vertebre, le intermedie si estendono su due o tre vertebre e le più profonde da un corpo vertebrale al successivo. Lateralmente, vertebre adiacenti sono collegate da brevi fibre.

LEGAMENTO LONGITUDINALE POSTERIORE

Il legamento longitudinale posteriore (**Fig. 35.39**) giace sulle superfici posteriori dei corpi vertebrali nel canale vertebrale, si inserisce tra il cor-

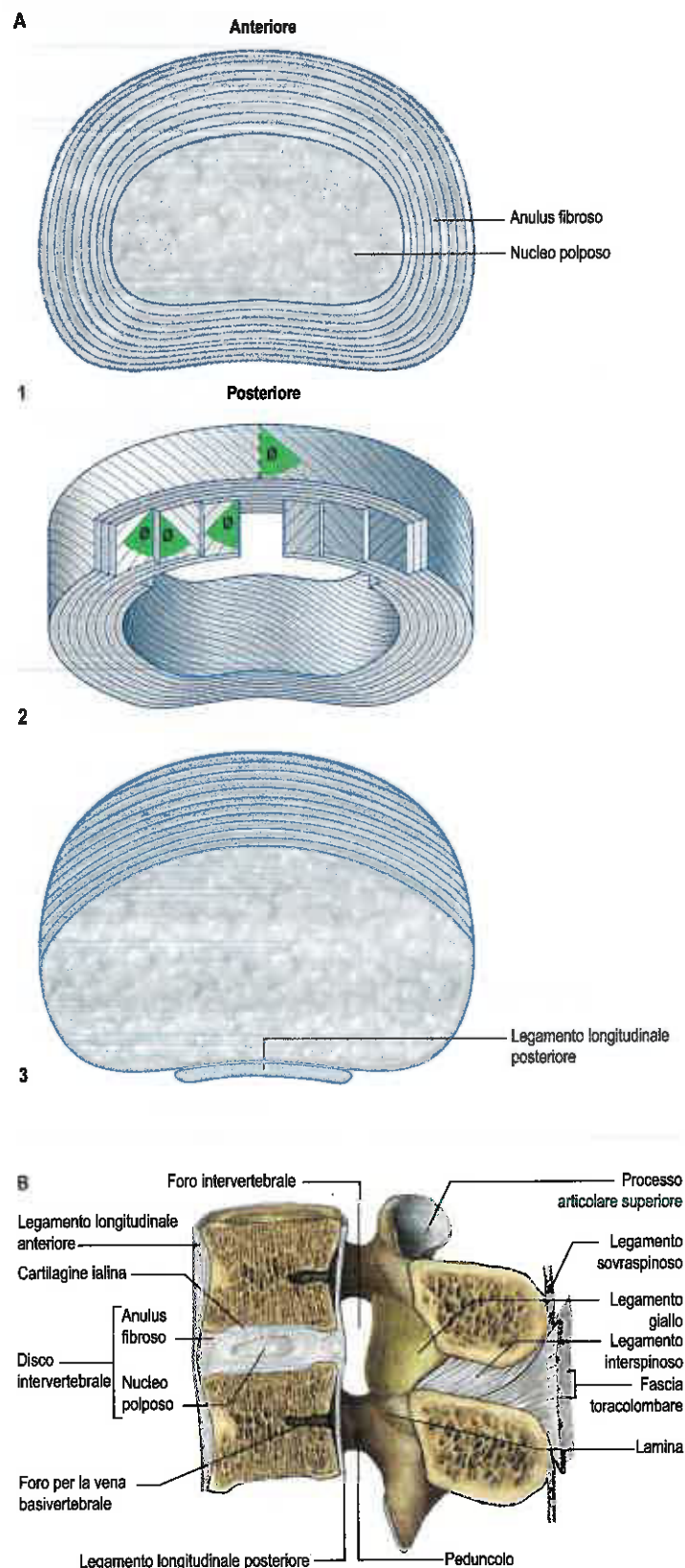


Fig. 35.38 A. Principali caratteristiche strutturali di un disco intervertebrale. Per motivi di chiarezza, il numero di lamine fibrocartilaginee è stato notevolmente ridotto. Si noti l'obliquità alternata dei fascicoli di collagene nelle lamine adiacenti. Legenda: 1, disco lombare; 2, struttura dettagliata dell'anulus fibroso; $\theta = 65^\circ$ circa; 3, disco cervicale. **B.** Sezione sagittale mediana della colonna vertebrale lombare superiore che mostra i dischi e i legamenti. (A. Da Bogduk N 1997 *Clinical Anatomy of the Lumbar Spine and Sacrum*, 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone. B. Da Waschke J, Paulsen F [eds], *Sobotta Atlas of Human Anatomy*, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

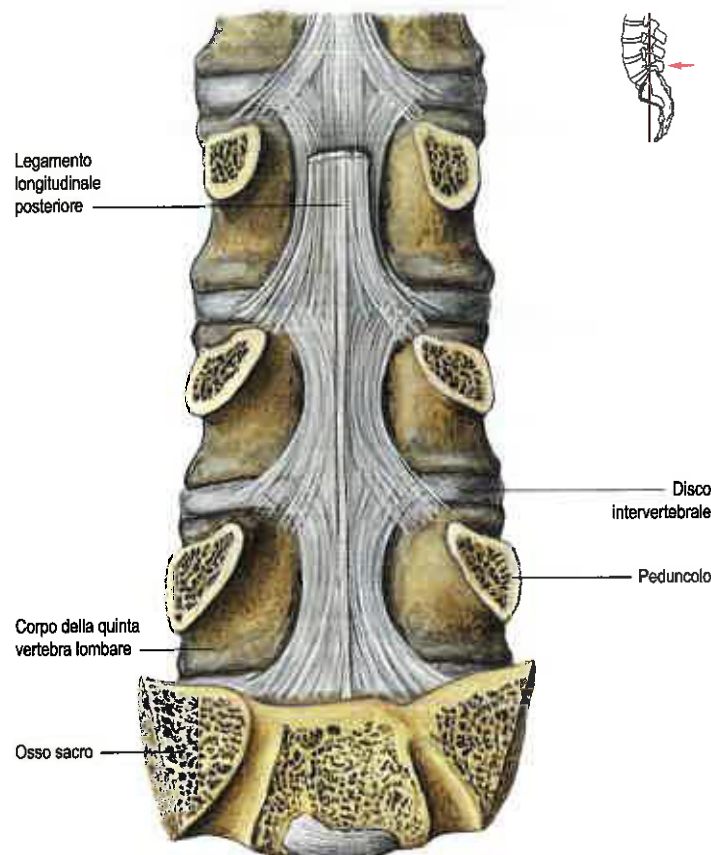


Fig. 35.39 Legamento longitudinale posteriore della regione lombare. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], *Sobotta Atlas of Human Anatomy*, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

po di C2 e il sacro, e continua in alto nella membrana tectoria. Le fibre lisce e lucide che si inseriscono nei dischi intervertebrali, nelle cartilagini ialine di rivestimento e nei margini dei corpi vertebrali adiacenti sono separate tra le inserzioni dalle vene basivertebrali e dai canali venosi che le drenano nei plessi vertebrali interni anteriori. A livello cervicale e toracico superiore il legamento è ampio e di larghezza uniforme, ma a livello toracico inferiore e lombare è dentellato, stretto sui corpi vertebrali e ampio sui dischi intervertebrali. Le sue fibre superficiali si estendono lungo tre o quattro vertebre, mentre le fibre più profonde si estendono lungo vertebre adiacenti come legamenti perivertebrali, i quali sono vicini all'anulus fibroso del disco intervertebrale, con il quale si fondono nell'adulto. Gli strati del legamento longitudinale posteriore e i rapporti del legamento con le membrane associate nello spazio epidurale sono ampiamente trattati da Loughenbury et al. (2006).

LEGAMENTI GIALLI

I legamenti gialli (si veda Fig. 35.38B; Fig. 35.40) collegano le lamine di vertebre adiacenti nel canale vertebrale. Le loro inserzioni si estendono dalle capsule delle faccette articolari al punto in cui le lamine si fondono per formare i processi spinosi. Qui i loro margini posteriori si incontrano e in parte si uniscono: lo spazio che si crea ospita le vene che connettono i plessi venosi vertebrali interni a quelli esterni posteriori. Il loro tessuto predominante è tessuto elastico giallo, le cui fibre quasi perpendicolari discendono dalla superficie anteroinferiore di una lamina alla superficie posteriore e al margine superiore della lamina sottostante. La superficie anteriore dei legamenti è coperta da una liscia membrana di rivestimento fine e continua (Newell 1999). I legamenti sono sottili, ampi e lunghi nella regione cervicale, più robusti in quella toracica e ancora più robusti a livello lombare. Essi impediscono la separazione delle lamine durante la flessione spinale, prevenendo brusche contratture; inoltre, facilitano il recupero della postura eretta dopo la flessione, prevenendo, probabilmente, la lesione dei dischi intervertebrali.

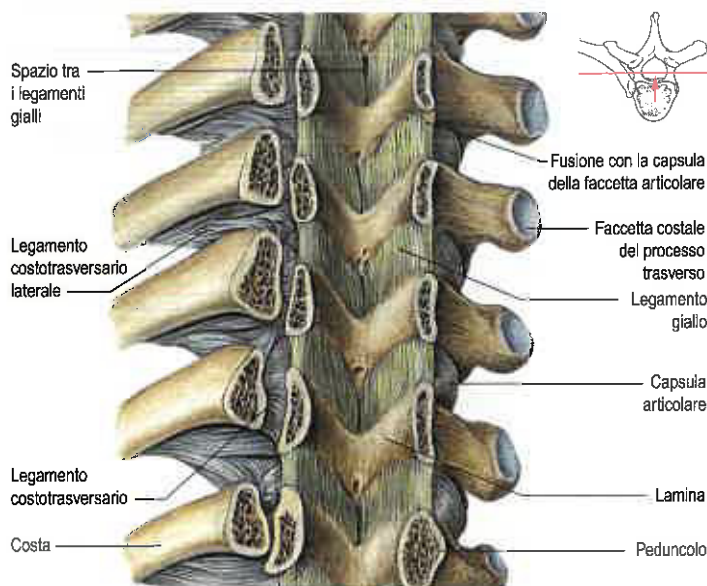


Fig. 35.40 Legamenti gialli e legamenti costotrasversari, faccia ventrale. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

La morfologia e l'istologia del legamento giallo sono state studiate nella regione toracolombare (Viejo-Fuertes et al. 1998). A livello macroscopico, il legamento giallo è formato da due strati, uno superficiale e uno profondo, le cui fibre decorrono in direzione opposta. Lo strato superficiale è innervato dai rami mediali delle radici dorsali dei nervi spinali. Lo strato profondo è innervato dai nervi senovertebrali.

LEGAMENTI INTERSPINOSI

I legamenti interspinosi (si veda Fig. 35.38B) collegano i margini di processi spinosi consecutivi; si estendono ventralmente fino al legamento giallo e, dorsalmente, fino al legamento sopraspinato, se presente (si veda oltre). I legamenti interspinosi differiscono strutturalmente a livello toracico, lombare e cervicale. I legamenti interspinosi toracici sono stretti e allungati, mentre a livello lombare sono spessi e quadrangolari, e si presentano come coppie appaiate: il legamento sinistro è separato dal destro solo mediante una fessura stretta o virtuale. Nei legamenti lombari, le fibre collagene decorrono obliquamente in basso e in direzione ventrale, e solo le fibre più profonde sono veramente legamentose. Le fibre più dorsali derivano dai tendini del muscolo lunghissimo del dorso che affondano nello spazio interspinoso per inserirsi sul margine superiore del processo spinoso piuttosto che sull'estremità. A livello cervicale non sono evidenti legamenti interspinosi caratteristici, dove essi sono rappresentati dal setto mediano del legamento passante tra i processi spinosi cervicali.

LEGAMENTO SOPRASPINATO

Il legamento sopraspinato (si veda Fig. 35.38B) è un forte cordone fibroso che connette le estremità dei processi spinosi da C7 a L3 o L4, dove di solito è assente. Le fibre più superficiali si estendono sopra tre o quattro vertebre, le intermedie sopra due o tre, le più profonde collegano processi spinosi adiacenti e continuano nel legamento interspinoso. Gran parte del legamento è formata da tendini di muscoli che si inseriscono sulla linea mediana posteriore, come ad esempio i muscoli semispinale, lunghissimo, trapezio e grande dorsale. Solo le fibre più superficiali non hanno alcun collegamento con i muscoli. Al di sotto di L4 il legamento è sostituito dalle fibre decussanti del muscolo grande dorsale.

LEGAMENTI INTERTRASVERSARI

I legamenti intertrasversari decorrono tra processi trasversi adiacenti. A livello cervicale sono costituiti da poche fibre irregolari ampiamen-

te rimpiazzate dai muscoli intertrasversari: nella regione toracica sono costituiti da cordoni intimamente intrecciati con i muscoli adiacenti; nella regione lombare essi sono sottili e membranosi. Per approfondire l'anatomia dei legamenti intertrasversari lombari, si veda Bogduk (2005).

INSTABILITÀ LEGAMENTOSA

Anche in assenza di patologie ossee conclamate, possono verificarsi danni ai legamenti deputati al controllo della stabilità della colonna. Questa condizione è riscontrabile in particolare nella patologia infiammatoria della colonna cervicale superiore, dove l'artrite reumatoide può indebolire o distruggere i legamenti da cui dipende la stabilità atlantoepistrotica. Il legamento trasverso dell'atlante è più forte del dente dell'epistrofeo, che quindi di solito si frattura prima della rottura del legamento. I legamenti alari sono più deboli e la combinazione dei movimenti di flessione e rotazione della testa può portare al distacco di uno o entrambi i legamenti alari; la rottura di un lato comporta un aumento pari a circa un terzo dell'ampiezza di rotazione nel lato opposto. L'indebolimento patologico dei legamenti trasversi e di quelli adiacenti o delle articolazioni atlantoepistrotiche laterali provoca una sublussazione atlantoepistrotica, che può essere causa di lesione del midollo spinale. Il danno legamentoso può anche verificarsi nelle lesioni spinali, soprattutto a livello cervicale.

La lassità nello sviluppo dei legamenti può portare anche a problemi di instabilità, soprattutto in caso di traumi: questa combinazione è probabilmente responsabile dell'instabilità rotazionale atlantoepistrotica. La lassità dei legamenti della colonna cervicale può essere una variante normale nei bambini e causa difficoltà diagnostiche. In radiografie della colonna cervicale superiore in bambini di età inferiore agli 8 anni, un'ingannevole sublussazione apparente ("pseudosublussazione") può derivare da una combinazione di lassità legamentosa e anormale orientamento delle faccette articolari. Generalmente questo si verifica tra C2 e C3, ma occasionalmente può essere osservato tra C3 e C4. Le caratteristiche cliniche e radiologiche dovrebbero facilitare una diagnosi corretta.

ARTICOLAZIONI

Tutte le vertebre da C2 a S1 contraggono articolazione per mezzo di articolazioni cartilaginee secondarie (sinfisi) tra corpi vertebrali, per mezzo di articolazioni sinoviali tra i loro processi articolari, per mezzo di articolazioni fibrose tra le lamine e i loro processi trasversi e spinosi. Nella regione cervicale, da C3 a C7, sono state descritte a ogni livello articolazioni tra i processi uncinati o neurocentrali del corpo vertebrale inferiore e il margine laterale smusso del corpo vertebrale superiore. Queste piccole "articolazioni" uncovertebrali o neurocentrali sono assenti alla nascita, non contengono sinovia e sono probabilmente scavate nei dischi intervertebrali (Fig. 35.41).

ARTICOLAZIONI INTERVERTEBRALI

Articolazioni tra i corpi vertebrali

Le articolazioni tra i corpi vertebrali sono sinfisi. Caratteristicamente i corpi vertebrali sono uniti dai legamenti longitudinali anteriore e posteriore e da dischi intervertebrali fibrocartilaginei che si interpongono tra lamine di cartilagine ialina (placche vertebrali).

Superfici articolari: dischi intervertebrali I dischi intervertebrali sono il legame principale tra le superfici adiacenti dei corpi vertebrali da C2 al sacro. Tranne che nelle sedi delle articolazioni uncovertebrali (neurocentrali) di Luschka, i contorni dei dischi corrispondono con quelli dei corpi adiacenti. Lo spessore varia tra le diverse regioni e tra i singoli dischi. I dischi sono costituiti da un *anulus* fibroso lamellare esterno e da un nucleo polposo interno (si veda Fig. 35.38A[1]).

Nelle regioni cervicale e lombare i dischi sono più spessi anteriormente, contribuendo così alla convessità anteriore della colonna vertebrale. Nella regione toracica essi sono quasi uniformi e la concavità anteriore è dovuta in gran parte ai corpi vertebrali. I dischi sono più sottili

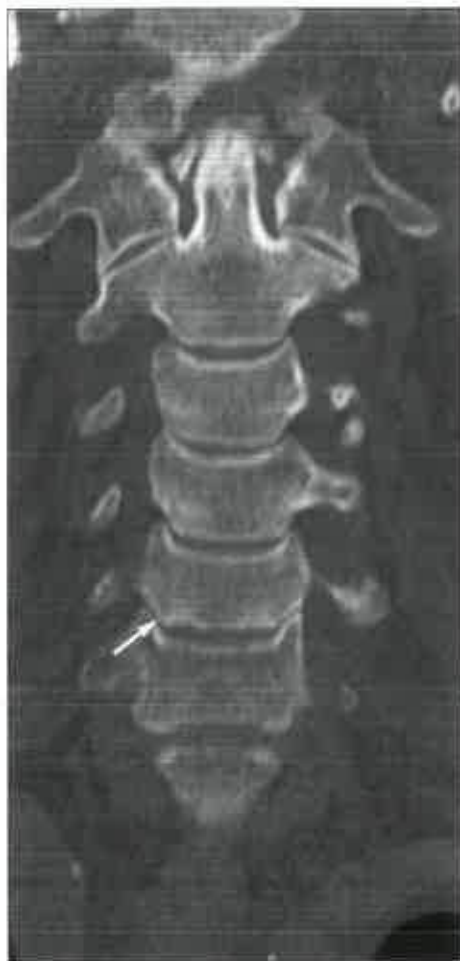


Fig. 35.41 Ricostruzione di TC coronale: si noti l'"articolazione" uncovertebrale (freccia).

nella regione toracica superiore e più spessi nella regione lombare. Essi aderiscono a strati sottili di cartilagine sulle superfici vertebrali superiore e inferiore: le placche vertebrali. Queste ultime non raggiungono la periferia dei corpi vertebrali ma sono racchiuse da un anello apofisario. Le placche contengono cartilagine ialina e fibrocartilagine: la componente fibrocartilaginea giace più vicino al disco e talvolta non viene considerata parte della placca stessa. Le componenti fibrocartilaginee delle placche sopra e sotto il nucleo polposi formano, insieme alle lamelle più interne dell'*anulus* fibroso, una sfera appiattita di collagene che circonda e racchiude il nucleo (Fig. 35.42). La percentuale complessiva di fibrocartilagine nella placca aumenta con l'età. I dischi prendono inserzione anche sui legamenti longitudinali anteriore e posteriore, ma quelli della regione toracica sono collegati anche lateralmente da legamenti intra-articolari alle teste delle coste che si articolano con le vertebre adiacenti. I dischi intervertebrali costituiscono circa un quarto della lunghezza della colonna vertebrale postepistrotica; le regioni cervicale e lombare apportano un contributo maggiore rispetto alla regione toracica e quindi sono più flessibili.

Anulus fibroso L'*anulus* fibroso ha una ristretta zona esterna costituita da fibre collagene e una zona interna fibrocartilaginea più ampia. Le sue lamelle, che sono convesse perifericamente se viste in sezione verticale, sono cerchi incompleti. La concavità verticale interna delle lamelle si adatta alla superficie del nucleo polposi. In tutti i quadrati dell'*anulus*, circa la metà delle lamelle è incompleta; la proporzione aumenta nella regione posterolaterale. La natura esatta della sostanza interlamellare è ancora dubbia. Posteriormente, le lamelle si uniscono in modo complesso. Le fibre nella restante parte di ciascuna lamella sono parallele e decorrono obliquamente tra le vertebre a 65° circa dall'asse verticale (si veda Fig. 35.38A[2]). Le fibre delle lamelle successive si incrociano obliquamente in direzioni opposte, limitandone così la rotazione. L'obliquità delle fibre nelle zone più profonde varia nelle diverse lamelle. Le fibre posteriori talvolta possono essere prevalentemente verticali, il che probabilmente le predispone all'erniazione.

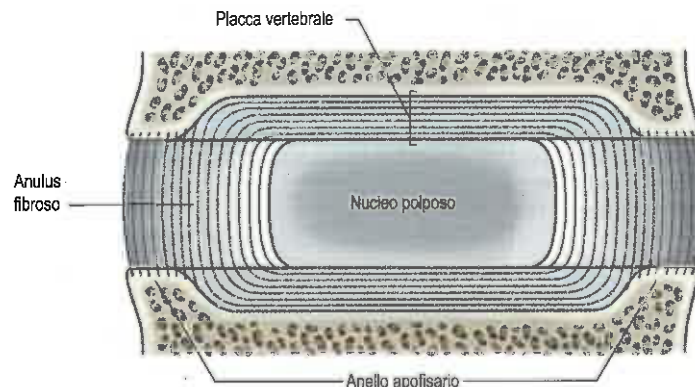


Fig. 35.42 Struttura della placca vertebrale: le fibre di collagene dei due terzi interni dell'*anulus* fibroso si estendono intorno alla placca vertebrale e formano la sua componente fibrocartilaginea. Le fibre periferiche dell'*anulus* sono ancorate all'osso dell'anello apofisario. (Bogduk N 1997 Clinical Anatomy of the Lumbar Spine and Sacrum, 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, con autorizzazione.)

Questa descrizione convenzionale dell'*anulus* può non applicarsi a tutti i livelli spinali; uno studio autoptico indica che l'*anulus* è generalmente incompleto posteriormente nei dischi cervicali dell'adulto (Mercer e Bogduk 1999) (si veda Fig. 35.38A[3]).

Nucleo polposi Il nucleo polposi è meglio sviluppato nelle regioni cervicale e lombare e giace tra il centro del disco e la sua superficie posteriore. Alla nascita è ampio, morbido, gelatinoso e composto da materiale mucoide. Il nucleo polposi contiene diverse cellule notocordali multinucleate ed è invaso da cellule e fibre collagene dalla zona interna dell'*anulus* fibroso adiacente. Le cellule notocordali scompaiono nella prima decade di vita e il materiale mucoide è gradualmente rimpiazzato da fibrocartilagine, che deriva soprattutto dall'*anulus* fibroso e dalle placche di cartilagine ialina che congiungono i corpi vertebrali. Il nucleo polposi, con l'avanzare dell'età, risulta sempre meno differenziato rispetto alla rimanente parte del disco e gradualmente diventa meno idratato e più fibroso. Il collagene di tipo II del nucleo con l'aumentare del diametro delle sue fibre diventa sempre più simile a quello di tipo I dell'*anulus* fibroso. La quantità di proteoglicani aggregati nel nucleo diminuisce, mentre aumenta il rapporto cheratan solfato/condroitin solfato. Con l'aumentare dei legami tra il collagene e i proteoglicani i dischi perdono la loro capacità di legare l'acqua, diventando più duri e più vulnerabili alle lesioni. Contrariamente a quanto si credeva precedentemente, è stato dimostrato che l'altezza complessiva dei dischi lombari non diminuisce con l'invecchiamento. L'*anulus* perde gradualmente altezza con l'aumentare della sua protuberanza radiale, ma il nucleo conserva l'altezza e può incrementare la sua convessità dentellando la placca di rivestimento. La perdita di altezza nel tronco con l'invecchiamento deriva dalla diminuzione dell'altezza dei corpi vertebrali (Bogduk 2005). Quando il disco non è sotto carico, la pressione nel nucleo polposi è bassa a tutte le età.

Per approfondire la struttura e la funzione del disco intervertebrale umano, si veda Adams e Dolan (2005).

Legamenti I legamenti associati alle articolazioni tra corpi vertebrali sono descritti sopra.

Vascolarizzazione Piccole diramazioni dei rami spinali delle arterie che vascolarizzano la colonna vertebrale formano anastomosi sulla superficie esterna dell'*anulus* fibroso e ne irrorano le fibre più periferiche, altrimenti i dischi normali sono avascolari e la loro nutrizione dipende dalla diffusione di sostanze provenienti dall'osso vertebrale al di sotto di placche adiacenti e dalla periferia dell'*anulus*. Le parti vascolari e avascolari reagiscono diversamente alle lesioni. Il drenaggio venoso avviene per mezzo dei plessi venosi vertebrali interno ed esterno che scaricano nelle vene intervertebrali e da lì alle più grandi vene vertebrali che drenano la colonna vertebrale. Il drenaggio linfatico della colonna vertebrale è stato trattato brevemente in precedenza. Non si sa niente di specifico circa il drenaggio linfatico del disco intervertebrale.

Innervazione L'innervazione dei dischi intervertebrali è stata studiata dettagliatamente nella regione lombare (Fig. 35.43). Il terzo esterno

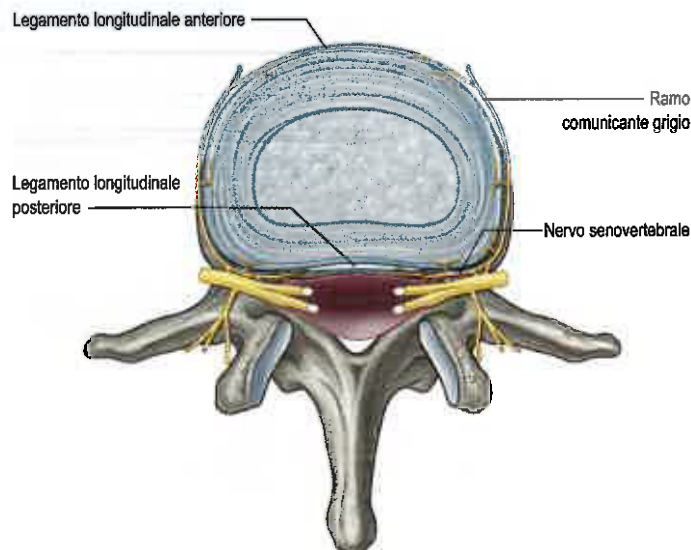


Fig. 35.43 Innervazione di un disco intervertebrale lombare. Le ramificazioni dei rami comunicanti grigi e i nervi senovertbrale sono mostrati al loro ingresso nel disco e nei legamenti longitudinali anteriori e posteriori. I rami dei nervi senovertbrale innervano anche la superficie ventrale del sacco durale e il manicotto durale delle radici nervose.

dell'*anulus* è innervato dai nervi senovertbrale: ciascun nervo senovertbrale innerva sia il disco al livello dell'origine del suo nervo spinale sia il disco superiore. La porzione anteriore dell'*anulus* è innervata dal simpatico (pregangliare, ramo comunicante grigio) piuttosto che dal nervo misto. Nei dischi danneggiati e degenerati i nervi possono penetrare più centralmente nella sostanza del disco. I nervi senovertbrale sono condensazioni all'interno di vasti plessi nervosi che risiedono nel legamento longitudinale posteriore. Plessi simili sono stati dimostrati anteriormente, a coprire il legamento longitudinale anteriore, e lateralmente nel feto.

Rapporti e strutture "a rischio" I rapporti posteriori, laterali e anteriori del disco intervertebrale sono importanti nella pianificazione di procedure interventistiche sia diagnostiche sia terapeutiche che spaziano dalla discografia alla chirurgia discale a cielo aperto. La superficie posterolaterale del disco delinea il confine anteriore del foro intervertebrale su ciascun lato, contraendo quindi intimi rapporti con il nervo spinale e con i suoi vasi. Più centralmente il disco contrae rapporti posteriormente con la dura madre, che ricopre il midollo spinale e la cauda equina. I rapporti anteriori dei dischi variano considerevolmente con il livello vertebrale, e quelli maggiormente "a rischio" sono la faringe, l'esofago, l'aorta discendente e la vena cava inferiore. Lateralmente, i rapporti cambiano con il livello, ma esempi importanti sono la pleura parietale nel torace e il tronco simpatico e il muscolo psoas nella regione lombare.

Prolasso del disco intervertebrale Il prolasso del disco intervertebrale colpisce soprattutto la fascia di età tra i 20 e i 55 anni, e si verifica maggiormente tra L4/L5 e a livello lombosacrale. Può anche colpire i dischi cervicali, in particolare C5/C6 e C6/C7. Raramente vengono colpiti i dischi toracici. Lo strappo acuto o la degenerazione cronica delle lamelle posteriori dell'*anulus* fibroso consente ai contenuti del disco di deformarsi ed erniarsi. Spesso il disco prolassa appena lateralmente al legamento longitudinale posteriore e può comprimere uno o due nervi spinali unilateralmente (Fig. 35.44). Molto più raramente, il prolasso è centrale, a livello della linea mediana posteriormente. La compressione delle strutture nervose può quindi essere bilaterale e colpire il midollo stesso o l'intera cauda equina. Se l'*anulus* danneggiato si rompe completamente, alcuni dei tessuti nucleari possono fuoriuscire entro i canali vertebrali e "radicolari". Tale materiale sequestrato può migrare all'interno dei canali e provocare compressione nervosa a livelli spinali distanti da quello della rottura del disco. Lo stesso materiale discale può irritare il nervo spinale.

In merito all'anatomia del canale vertebrale e del foro intervertebrale in relazione al prolasso discale, è importante capire che un singolo prolasso può colpire uno o entrambi i nervi spinali e le loro radici, rela-

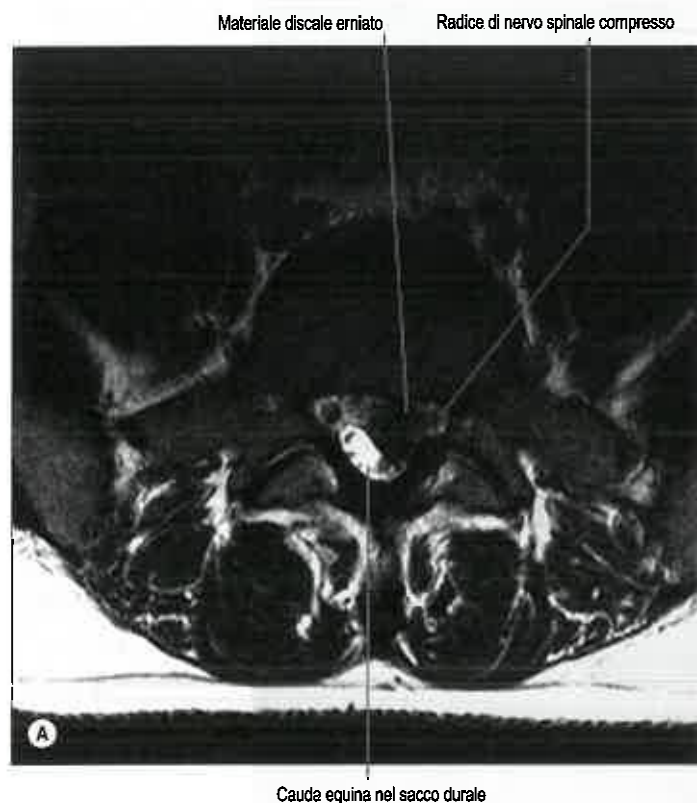


Fig. 35.44 Estrusione discale posterolaterale sinistra. A. Proiezione assiale. B. Proiezione sagittale.

tivamente all'esatta sede del prolusso sul piano orizzontale. In corrispondenza di ciascun disco e foro, vi sono due nervi spinali (e le rispettive radici): il nervo uscente e il nervo attraversante (Fig. 35.45) (MacNab e McCulloch 1990). Il nervo colpito solitamente a livello lombare è il nervo attraversante, che attraversa il retro del disco lungo il percorso per divenire nervo uscente a livello inferiore. Perciò un prolusso discale lombosacrale (ad es. L5/S1) di solito comprime il nervo S1. Un prolusso può comunque colpire il nervo uscente al suo stesso livello. Questo si verifica soprattutto se il prolusso è nella zona extraforaminale del canale "radicolare", il cosiddetto prolusso "laterale". A livello cervicale, poiché le radici e i nervi lasciano il canale vertebrale quasi orizzontalmente, il prolusso colpisce di solito il nervo uscente. Questo nervo porterà ancora il numero della vertebra inferiore al disco colpito, perché i nervi cervicali lasciano il canale al di sopra del peduncolo della loro vertebra corrispondente per numero. Il quadro neurologico presenterà i segni e i sintomi del danno al nervo spinale del livello colpito. Le perdite di sensibilità e di dolore seguiranno quindi una distribuzione dermatomerica. Solitamente le alterazioni della sensibilità precedono la perdita motoria.

La distruzione interna di un disco intervertebrale lombare è più comune del prolusso discale e oggi è una causa di lombalgia sempre più riconosciuta. Il nucleo è tipicamente decompresso e le lamelle interne dell'*anulus* fibroso sembrano collassare in esso.

Per maggiori dettagli sulla patologia discale e sue complicanze, si veda Adams e Dolan (2005).

Giunzioni tra le faccette articolari (zigapofisi)

Le giunzioni tra le faccette articolari (zigapofisi) sono sinoviali e sono state a lungo chiamate articolazioni zigapofisarie dagli anatomisti. Tuttavia, nella pratica clinica attuale sono comunemente chiamate "giunzioni tra le faccette articolari". Una descrizione dettagliata dell'anatomia di queste articolazioni si può trovare nei lavori di Bogduk (2005), dove l'autore spiega l'uso scorretto e l'ambiguità dei termini "faccetta articolare", sulla base del fatto che le faccette non si trovano solo sui processi articolari zigapofisari, ma si ritrovano, ad esempio, nelle articolazioni costovertebrali e nelle articolazioni costotrasversarie.

Superfici articolari Le faccette articolari sono faccette sinoviali semplici (cervicali e toraciche) o complesse (lombari); le superfici articolari sono rivestite di cartilagine ialina e si trovano su processi articolari reci-

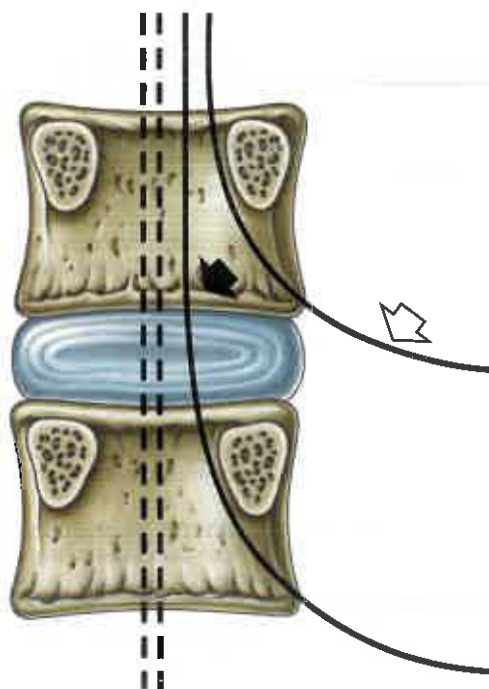


Fig. 35.45 Radici dei nervi uscente e attraversante. La radice superiore (freccia vuota) è la radice uscente a questo livello; quella inferiore (freccia piena) è la radice attraversante, che diventa la radice uscente nel livello sottostante. Le radici tratteggiate sono radici attraversanti del segmento inferiore.

procamente adattati. Le dimensioni e la forma di questi processi variano con il livello spinale e sono descritte in relazione alle singole vertebre.

Capsula fibrosa La capsula fibrosa è sottile e poco rigida, e si inserisce perifericamente sulle faccette articolari di processi articolari adiacenti. Le capsule sono più lunghe e di minore compattezza nella regione cervicale. Secondo Bogduk (2005), nella colonna lombare la capsula fibrosa anteriore è completamente sostituita dal legamento giallo.

Strutture intracapsulari Bogduk descrive due tipi di strutture intra-articolari nelle faccette articolari lombari: il grasso subcapsulare e le strutture "meniscali". Queste ultime possono essere collagene, fibroadipose o adipose e proiettano nelle fessure tra superfici articolari non congruenti. Ricordano le inclusioni osservate nelle piccole articolazioni della mano; la loro funzione è congetturale.

Legamenti I legamenti che lungo la colonna vertebrale lavorano insieme alle faccette articolari e ne modificano la funzione sono descritti sopra.

Membrana sinoviale La membrana sinoviale si inserisce intorno alla periferia delle cartilagini articolari e allinea la capsula fibrosa. Nella regione lombare la membrana sinoviale si riflette sulle strutture intracapsulari descritte oltre.

Vascolarizzazione I rami spinali posteriori delle arterie che vascolarizzano la colonna vertebrale formano anastomosi anteriori intorno alle faccette articolari. Il drenaggio venoso avviene per mezzo dei plessi venosi vertebrali posteriori interno ed esterno che scaricano nelle vene intervertebrali e da lì alle più grandi vene vertebrali che drenano la colonna vertebrale. Il drenaggio linfatico segue i principi descritti per la colonna vertebrale.

Innervazione Le faccette articolari sono abbondantemente innervate dai rami mediali dei rami dorsali primari dei nervi spinali, che danno rami articolari alle articolazioni sopra e sotto di loro.

Rapporti e strutture "a rischio" Anteriormente le capsule delle faccette articolari costituiscono i confini posteriori dei fori intervertebrali. Posteriormente e lateralmente le articolazioni contraggono rapporti con i muscoli profondi del dorso, alcune fibre dei quali si inseriscono nelle capsule. Le articolazioni sono anche in stretto rapporto con i rami mediali dei rami dorsali dei nervi spinali e con i rispettivi vasi. I danni ai rami mediali dei rami dorsali possono denervare i muscoli profondi del dorso. L'accesso alle faccette articolari e ai loro rispettivi nervi è richiesto nella diagnosi e nel trattamento del dolore spinale.

Tropismo articolare lombare Nella regione lombare si verifica un orientamento asimmetrico delle faccette articolari in circa un quinto della popolazione. Tale tropismo non sembra predisporre a malattie degenerative discali.

ARTICOLAZIONI CRANIOVERTEBRALI

L'articolazione tra il cranio e la colonna vertebrale è atta a garantire un raggio di movimento più ampio rispetto a quello che si riscontra nel resto dello scheletro assiale. Tale articolazione è formata dai condili occipitali, dall'atlante e dall'epistrofeo. La sua funzione è quella di un'articolazione generica che permette movimenti in orizzontale e in verticale della testa, ed è adattata per la coordinazione occhio-testa.

Articolazioni occipitoatlantoidee

L'atlante si articola con l'osso occipitale del cranio tramite una coppia di articolazioni sinoviali. Le ossa sono collegate da capsule articolari e dalle membrane occipitoatlantoidee anteriore e posteriore (Figg. 35.46 e 35.47).

Superfici articolari Ciascuna articolazione è costituita da due superfici curve complementari, una sul condilo occipitale e l'altra sulla massa laterale dell'atlante. Le faccette dell'atlante sono concave e inclinate medialmente.

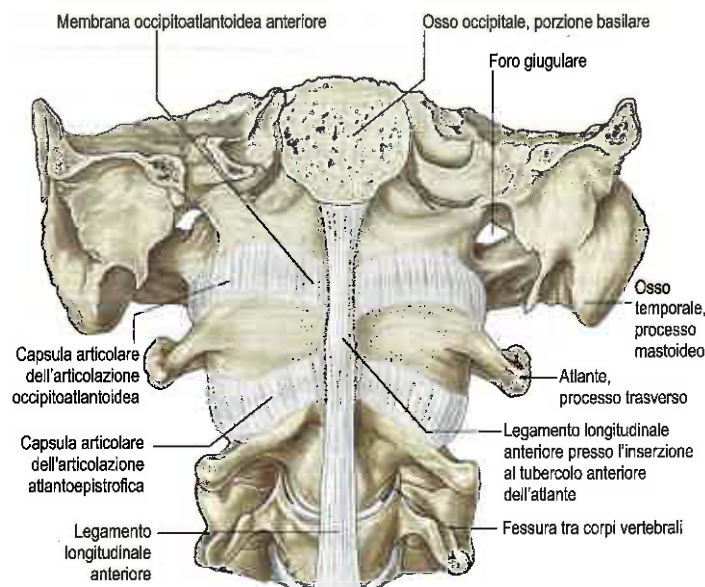


Fig. 35.46 Articolazioni occipitoatlantoidea e atlantoepistropheica, veduta anteriore. Su ciascun lato è stata aperta una piccola fessura tra la parte laterale della superficie superiore del corpo della terza vertebra cervicale e la superficie inferiore, smussa del corpo dell'epistrofeo.

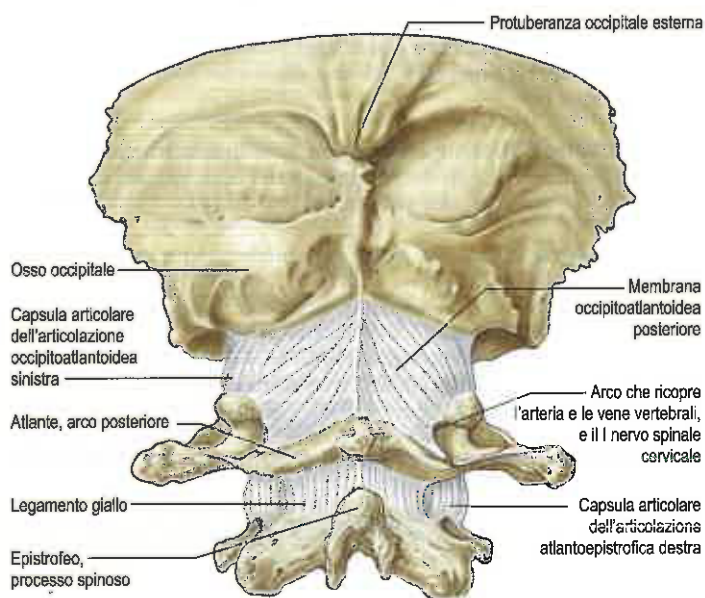


Fig. 35.47 Articolazioni occipitoatlantoidea e atlantoepistropheica, veduta posteriore.

Capsule fibrose Le capsule fibrose circondano i condili occipitali e le faccette articolari superiori dell'atlante. Sono più spesse posteriormente e lateralmente, dove la capsula è a volte mancante, e possono comunicare con la cavità articolare tra il dente e il legamento trasverso dell'atlante.

Legamenti I legamenti sono le membrane occipitoatlantoidee anteriore e posteriore.

Membrana occipitoatlantoidea anteriore La membrana occipitoatlantoidea anteriore (si veda Fig. 35.46; Fig. 35.48) è un'ampia e densa struttura fibrosa che collega il margine anteriore del grande foro occipitale al margine superiore dell'arco anteriore dell'atlante. Lateralmente essa si connette con la capsula articolare, mentre medialmente è rafforzata da un cordone mediano, il legamento longitudinale anteriore, che si allunga tra la parte basilare dell'osso occipitale e il tubercolo anteriore dell'atlante.

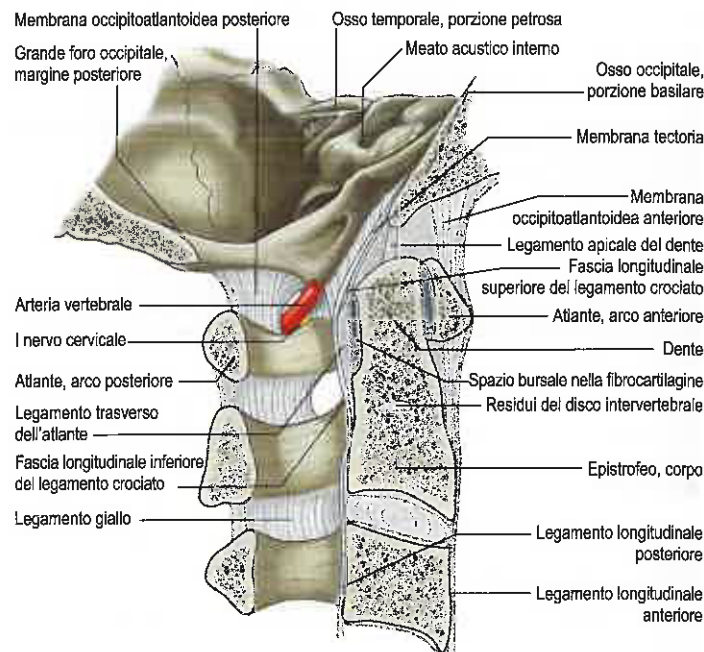


Fig. 35.48 Sezione sagittale mediana dell'osso occipitale e delle vertebre cervicali dalla prima alla terza.

Membrana occipitoatlantoidea posteriore La membrana occipitoatlantoidea posteriore (si vedano Figg. 35.47 e 35.48) è ampia, ma relativamente sottile e collega il margine posteriore del grande foro occipitale al margine superiore dell'arco posteriore dell'atlante, che si fonde lateralmente con le capsule articolari. Si inarca sopra i soichi delle arterie vertebrali, dei plessi venosi e del I nervo cervicale, e forma il "pavimento" del triangolo suboccipitale. I contorni legamentosi di questo arco talvolta sono ossificati. La membrana di solito è collegata da un "ponte" di tessuto molle, che può contenere muscoli o fibre tendinee, al muscolo piccolo retto posteriore della testa e anteriormente è tenacemente connessa alla dura madre spinale presente nella stessa regione (Zumpano et al. 2006). I legamenti che collegano l'epistrofeo all'osso occipitale sono funzionalmente correlati alla membrana occipitoatlantoidea posteriore.

Membrana sinoviale Le cavità sinoviali di una o entrambe le articolazioni possono comunicare con quelle della componente posteriore dell'articolazione atlantoepistropheica mediana.

Vascolarizzazione La vascolarizzazione arteriosa di questa regione deriva da un'anastomosi tra rami delle arterie cervicali profonde, occipitali e vertebrali.

Innervazione Le articolazioni craniovertebrali sono innervate da ramificazioni del ramo ventrale primario del primo paio di nervi spinali cervicali.

Fattori che contribuiscono alla stabilità I fattori che contribuiscono alla stabilità includono le capsule fibrose, le membrane occipitoatlantoidee, la forma delle superfici articolari, i legamenti che collegano l'epistrofeo e l'osso occipitale, il legamento nucale e i muscoli posteriori del collo. I muscoli suboccipitali svolgono un importante ruolo propriocettivo e posturale.

Muscoli che producono movimenti L'orientamento e la forma delle articolazioni occipitoatlantoidee consentono soprattutto movimenti di flessione-estensione, che hanno un raggio totale di 15° circa. La rotazione assiale e la flessione laterale non sono state misurate in soggetti viventi, ma movimenti di qualche grado in queste direzioni possono essere provocati intenzionalmente nel cadavere.

I seguenti muscoli producono i movimenti indicati: per la flessione, muscoli lungo della testa e retto anteriore della testa; per l'estensione, muscoli grande e piccolo retto posteriore della testa, obliquo superiore della testa, semispinale della testa, splenio della testa e trapezio (porzione cervicale); per la flessione laterale, muscoli retto laterale della te-

sta, semispinale della testa, splenio della testa, sternocleidomastoideo e trapezio (porzione cervicale); e per la rotazione, muscoli obliquo superiore della testa, piccolo retto posteriore della testa, splenio della testa e sternocleidomastoideo.

Rapporti e strutture a "rischio" Posteriormente le articolazioni craniovertebrali contraggono stretti rapporti con le arterie vertebrali che si impegnano nei fori trasversari per poi accedere al grande foro occipitale. Il ramo dorsale primario del I nervo cervicale e il muscolo grande retto posteriore della testa giacciono posteromedialmente, mentre il muscolo retto della testa giace anteriormente.

Articolazioni atlantoepistrofiche

L'atlante si articola con l'epistrofeo tramite tre articolazioni sinoviali. Queste sono rappresentate da una coppia di articolazioni tra le masse laterali e un complesso mediano tra il dente dell'epistrofeo e l'arco anteriore e il legamento trasverso dell'atlante.

Superfici articolari Le superfici articolari delle articolazioni tra le masse laterali sono spesso classificate come planari. Le superfici articolari ossee sono di forma più complessa e sono in genere reciprocamente concave sul piano coronale; le parti mediali sono alquanto convesse sul piano sagittale (soprattutto quelle dell'epistrofeo). Le superfici articolari cartilaginee solitamente sono meno concave. L'articolazione mediana è un perno tra il dente e un anello formato dall'arco anteriore e dal legamento trasverso dell'atlante. Una faccetta ovoidale verticale sulla superficie anteriore del dente si articola con una faccetta sulla faccia posteriore dell'arco anteriore dell'atlante.

Capsule fibrose Le capsule fibrose delle articolazioni laterali si inseriscono sui margini articolari e sono sottili e poco rigide. Possiedono un legamento accessorio posteromediale che si inserisce al di sotto del corpo dell'epistrofeo vicino alla base del suo dente, e superiormente sulla massa laterale dell'atlante vicino al legamento trasverso. Anche la capsula fibrosa dell'articolazione mediana è relativamente debole e poco compatta, soprattutto nella sua porzione superiore.

Legamenti Anteriormente i corpi vertebrali si connettono mediante il legamento longitudinale anteriore (si vedano Figg. 35.46 e 35.48): qui una forte fascia inspessita si inserisce superiormente presso il margine inferiore del tubercolo anteriore dell'arco anteriore dell'atlante e inferiormente presso la superficie anteriore del corpo dell'epistrofeo. Posteriormente gli archi vertebrali sono collegati dai legamenti gialli (si vedano Figg. 35.47 e Fig. 35.48) che si inseriscono sul margine inferiore dell'arco dell'atlante superiormente, e sui margini superiori delle lamine dell'epistrofeo. A questo livello tali legamenti formano una sottile membrana, perforata lateralmente dal secondo paio di nervi cervicali.

Legamenti trasverso dell'atlante e crociato Il legamento trasverso dell'atlante (Fig. 35.49) è un'ampia e forte fascia che si inarca lungo l'anello dell'atlante posteriormente al dente; la sua lunghezza è variabile, con una media di circa 20 mm. Lateralmente si inserisce in un piccolo ma prominente tubercolo sul lato mediale di ciascuna massa laterale dell'atlante e si allarga medialmente, dove è rivestito, nella parte anteriore, da un sottile strato di cartilagine articolare. È costituito quasi interamente da fibre collagene che, nella porzione centrale del legamento, si incrociano ad angolo per formare una rete intrecciata. Dal suo margine superiore emerge una forte lamina longitudinale mediana che si inserisce sulla parte basilare dell'osso occipitale tra il legamento apicale del dente e la membrana tectoria, mentre dalla sua superficie inferiore una lamina longitudinale più debole e lassa decorre fino alla superficie posteriore dell'epistrofeo. Insieme queste componenti trasverse e longitudinali costituiscono il legamento crociato. Il legamento trasverso divide l'anello dell'atlante in parti ineguali (si veda Fig. 35.20). I due terzi posteriori circondano il midollo spinale e le meninge, il terzo anteriore contiene il dente, che è mantenuto in posizione dal legamento trasverso anche quando tutti gli altri legamenti sono separati.

Legamenti che collegano l'epistrofeo all'osso occipitale I legamenti che collegano l'epistrofeo all'osso occipitale sono la membrana tectoria, i due legamenti alari, il legamento apicale mediano e le componenti longitudinali del legamento crociato (Figg. 35.48 e 35.49).

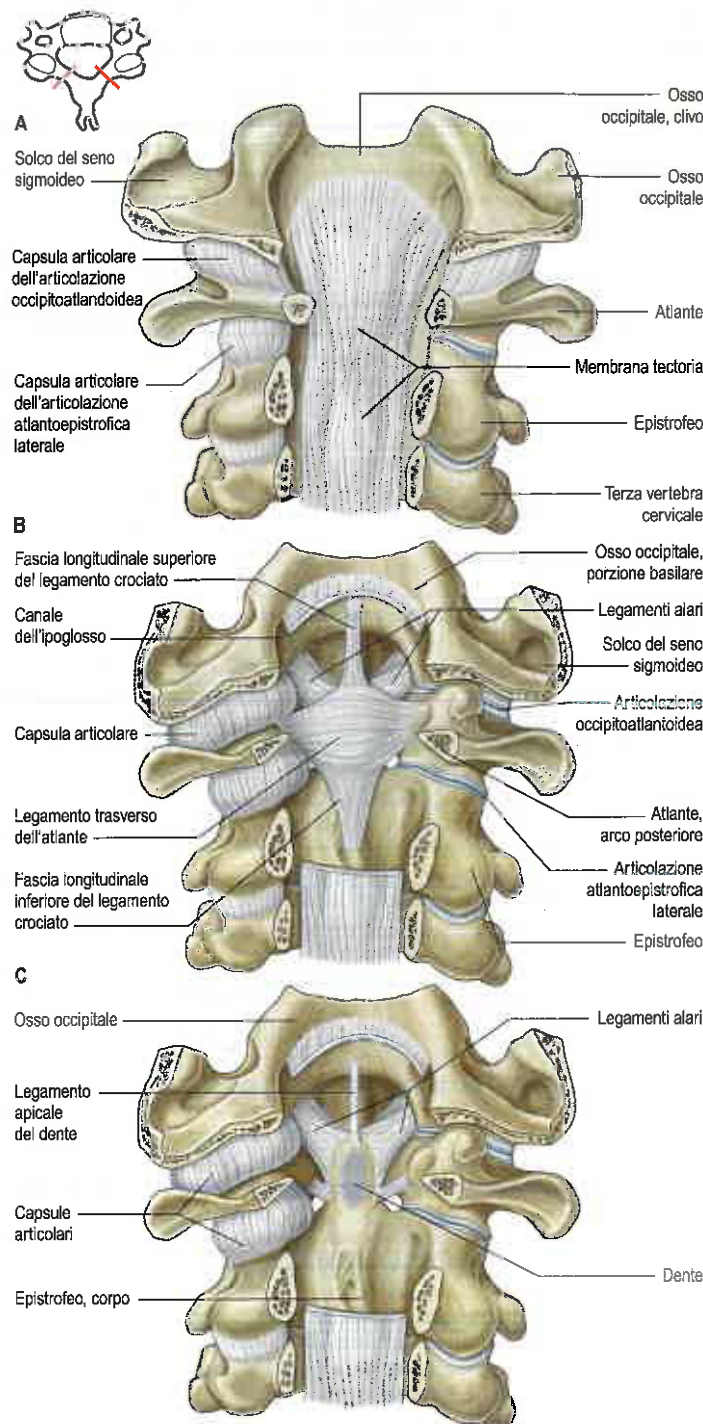


Fig. 35.49 Veduta posteriore delle articolazioni occipitoatlantoidea e atlantoepistrofica. La parte posteriore dell'osso occipitale e le lamine delle vertebre cervicali sono state rimosse e le cavità dell'articolazione occipitoatlantoidea sono state aperte. (Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)

Membrana tectoria Dentro il canale vertebrale, la membrana tectoria è un'ampia e forte lamina che rappresenta la continuazione verso l'alto del legamento longitudinale posteriore. Le lamine superficiali e profonde si inseriscono nella superficie posteriore del corpo dell'epistrofeo. La lamina superficiale si espande verso la parte basilare dell'osso occipitale e si inserisce presso il grande foro occipitale, dove si mescola alla dura madre cranica. La lamina profonda è formata da una forte lamina mediana che sale fino al grande foro occipitale e da due fasce laterali che passano per le capsule delle articolazioni occipitoatlantoidee.

con le quali si mescolano raggiungendo il grande foro occipitale. La membrana è separata dal legamento crociato dell'atlante da un sottile strato di tessuto areolare lasso e, talvolta, da una borsa.

Legamenti alari I legamenti alari sono cordoni robusti, lunghi 11 mm circa, che decorrono orizzontalmente e lateralmente dalla superficie ovoidale piatta, che si trova sulla faccia posterolaterale dell'apice del dente, fino alle regioni ruvide sul lato mediale dei condili occipitali. Nella maggior parte dei soggetti è presente anche una fascia anteroinferiore, lunga circa 3 mm, che si inserisce sulla massa laterale dell'atlante davanti al legamento trasverso. Le fibre occasionalmente passano dal dente all'arco anteriore dell'atlante. Inoltre, nel 10% dei casi un fascio trasverso e continuo di fibre, il legamento occipitale trasverso, decorre tra i condili occipitali immediatamente sopra il legamento trasverso. I legamenti sono costituiti principalmente da fibre collagene organizzate parallelamente. La funzione principale dei legamenti alari attualmente viene considerata inerente alla rotazione atlantoepistrotica; infatti, il sinistro si tende durante la rotazione a destra e viceversa. I leggeri movimenti verso il basso dell'atlante durante la rotazione concedono un raggio di movimento più ampio, riducendo la tensione nei legamenti alari, nelle capsule e nei legamenti accessori dell'articolazione occipitoatlantoidea laterale.

Legamento apicale del dente Il legamento apicale del dente si conforma a ventaglio dall'apice del dente fino al margine anteriore del grande foro occipitale tra i legamenti alari, e rappresenta la continuazione in senso craniale della notocorda con i suoi rivestimenti. Esso è separato dalla membrana occipitoatlantoidea anteriore e dal legamento cruciforme per gran parte della sua lunghezza da pannicoli di tessuto adiposo, tuttavia si fonde con le loro inserzioni presso il grande foro occipitale e con i legamenti alari presso l'apice del dente.

Anche il legamento nucale e il legamento longitudinale anteriore connettono le vertebre cervicali al cranio.

Membrana sinoviale Le membrane sinoviali delle articolazioni laterali non hanno caratteristiche particolari. L'articolazione mediana ha due cavità sinoviali talvolta in comunicazione. La cavità sinoviale della componente posteriore del complesso articolare mediano è più grande e si trova tra le faccette ovoidali orientate orizzontalmente sulla superficie posteriore del dente e la superficie cartilaginea anteriore del legamento trasverso; spesso è in comunicazione con una o entrambe le cavità delle articolazioni occipitoatlantoidee.

Vascolarizzazione La vascolarizzazione arteriosa di questa regione deriva da un'anastomosi tra rami delle arterie cervicali profonde, occipitali e vertebrali.

Innervazione Le articolazioni sono innervate da ramificazioni del ramo ventrale primario del II nervo spinale cervicale.

Fattori che contribuiscono alla stabilità I fattori più importanti deputati al mantenimento della stabilità sono i legamenti, tra i quali il più forte è il legamento trasverso dell'atlante. I legamenti alari sono più deboli. Anche gli altri legamenti che collegano l'epistrofeo all'osso occipitale, la capsula fibrosa, il legamento nucale e i muscoli posteriori del collo contribuiscono al mantenimento della stabilità; i muscoli suboccipitali giocano un importante ruolo propriocettivo e posturale.

Muscoli che producono movimenti Il movimento è simultaneo in tutte e tre le articolazioni e consiste quasi esclusivamente di una componente rotazionale intorno all'epistrofeo. La forma delle superfici articolari è tale che, quando avviene la rotazione, l'epistrofeo sale leggermente all'interno dell'anello dell'atlante, limitando l'estensione alle capsule articolari dell'articolazione atlantoepistrotica laterale. La rotazione è limitata soprattutto dai legamenti alari e in minor misura dal legamento atlantoepistrotico accessorio. Il normale raggio di rotazione atlantoepistrotica è di circa 40°.

I muscoli che provocano la rotazione atlantoepistrotica agiscono sul cranio, sui processi trasversi dell'atlante e sul processo spinoso dell'epistrofeo. Essi sono soprattutto i muscoli obliquo inferiore della testa, grande retto posteriore della testa e splenio della testa di un lato, e il muscolo sternocleidomastoideo controlaterale.

Rapporti e strutture "a rischio" Il più importante rapporto "a rischio" è quello con il midollo spinale, il quale giace posteriormente all'articolazione atlantoepistrotica mediana. Anteriormente, le articolazioni atlantoepistrotiche, le capsule e i legamenti sono separati dalla fascia buccofaringea e dal muscolo costrittore superiore della faringe dai muscoli lungo della testa e lungo del collo, dalla fascia prevertebrale e dallo spazio retrofaringeo (virtuale).

Varianti nelle articolazioni craniovertebrali

Talvolta si riscontrano anomalie nelle articolazioni craniovertebrali. Molte sono piccole anomalie di segmentazione che si possono identificare accidentalmente negli esami radiologici od osteologici. Anomalie più gravi possono portare a instabilità craniocervicale (Piper e Traynelis 1998).

ARTICOLAZIONI LOMBOSACRALI

Le articolazioni tra la quinta vertebra lombare e la prima vertebra sacrale ricordano quelle tra le altre vertebre. I corpi sono uniti da una sinfisi che include un ampio disco intervertebrale. Quest'ultimo è più profondo anteriormente presso l'angolo lombosacrale. Le faccette articolari sinoviali sono separate da un intervallo più grande rispetto a quelle superiori.

Superfici articolari Le superfici delle faccette articolari reciprocamente curve presentano una considerevole variabilità individuale circa l'allineamento e la forma. L'asimmetria (tropismo) non è insolita.

Legamenti Il più importante legamento associato alla giunzione lombosacrale è il legamento ileolombare (si veda Fig. 72.9A; Fig. 35.50).

Legamento ileolombare Il legamento ileolombare si inserisce sull'estremità e sulla faccia anteroinferiore del quinto processo trasverso lombare e talvolta ha una debole inserzione sul quarto processo trasverso. Si irradia lateralmente e si inserisce nella pelvi per mezzo di due fasci principali. Il fascio inferiore supera la faccia inferiore del quinto processo trasverso lombare e il corpo della quinta vertebra lombare sopra il legamento sacroiliaco anteriore per raggiungere il margine posteriore della fossa iliaca. Il fascio superiore, parte dell'inserzione del mu-

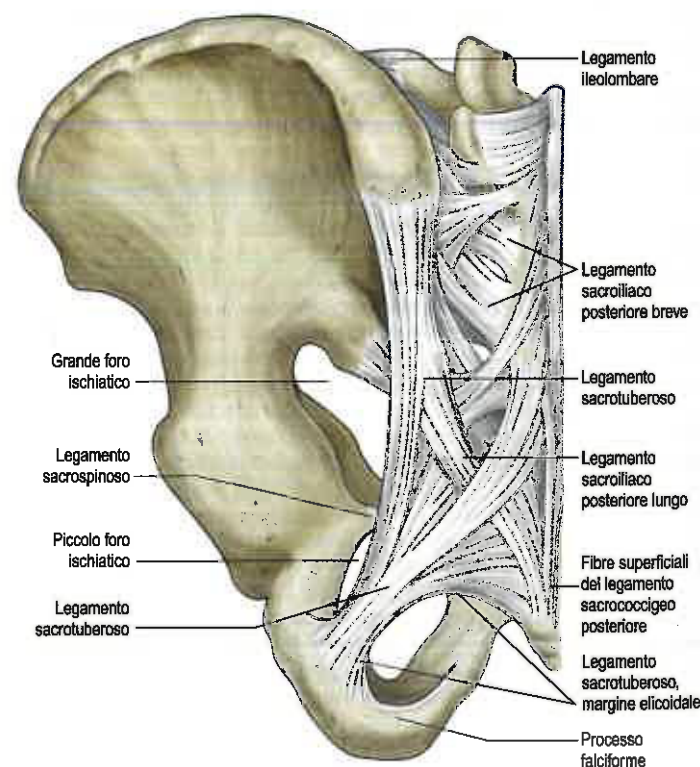


Fig. 35.50 Articolazioni e legamenti sulla superficie posteriore della metà sinistra della pelvi e della quinta vertebra lombare.

scolo quadrato dei lombi, giunge alla cresta iliaca anteriore alla giunzione sacroiliaca e si continua anteriormente con lo strato anteriore della fascia toracolombare. Il legamento inferiore presenta una componente più verticale che raggiunge la linea ileopettinea posteriore; questa componente è un rapporto laterale del ramo ventrale di L5. Una componente posteriore del legamento ileolombare passa dietro al muscolo quadrato dei lombi e si inserisce nell'ileo. Nei neonati e nei bambini, il "legamento" ileolombare è muscolare; poi il muscolo è gradualmente sostituito dal legamento entro la 5ª decade di vita.

Vascolarizzazione La vascolarizzazione della giunzione lombosacrale deriva principalmente dalle arterie ileolombari e sacrali laterali superiori.

Innervazione La giunzione lombosacrale è innervata da rami del IV e del V nervo spinale lombare.

Rapporti e strutture "a rischio" Il disco lombosacrale contrae rapporti anteriormente con le vene iliache comuni, con i vasi sacrali mediani e con il plesso nervoso ipogastrico superiore. I tronchi simpatici la incrociano anterolateralmente, mentre i nervi otturatori e i tronchi lombosacrali passano lateralmente. I rapporti delle faccette articolari lombosacrali sono simili a quelli delle faccette articolari lombari (si veda oltre).

ARTICOLAZIONE SACROCOCCIGEA

L'articolazione sacroccigee solitamente è una sinfisi tra l'apice del sacro e la base del coccige, uniti da un sottile disco fibrocartilagineo che è più spesso anteriormente e posteriormente piuttosto che lateralmente. Le sue superfici presentano cartilagine ialina di caratteristiche variabili: da sottili veli a piccole isole. Occasionalmente il coccige è più mobile e l'articolazione è sinoviale.

Legamenti Il legamento sacroccigee anteriore è costituito da fibre irregolari che discendono sia sulla superficie pelvica del sacro sia su quella del coccige, e si inserisce con le stesse modalità del legamento longitudinale anteriore. Il piatto legamento sacroccigee posteriore superiore va dal margine dello lato sacrale alla superficie coccigea dorsale, coprendo il canale sacrale inferiore (si veda Fig. 35.50). Il legamento sacroccigee posteriore profondo va dalla faccia posteriore del corpo della quinta vertebra sacrale al dorso del coccige e corrisponde al legamento longitudinale posteriore. Su ciascun lato, i legamenti sacroccigee laterali collegano i processi trasversi coccigei agli angoli sacrali inferolaterali, completando i fori per il quinto paio di nervi spinali sacrali. Allo stesso modo, i legamenti intercornuali connettono il sacro alle corna del coccige, mentre un fascicolo connette le corna del sacro ai processi trasversi coccigei.

Vascolarizzazione La vascolarizzazione arteriosa della giunzione sacroccigee deriva dalle arterie sacrali laterale inferiore e sacrale mediana.

Innervazione L'innervazione della giunzione sacroccigee deriva dagli ultimi due nervi sacrali e dai nervi coccigei.

ARTICOLAZIONI INTERCOCCIGEE

Nel giovane le articolazioni intercoccigee sono sinfisi con sottili dischi di fibrocartilagine interposti tra i segmenti coccigei. I segmenti sono connessi anche da estensioni dei legamenti sacroccigee anteriore e posteriore. Nei maschi adulti tutti i segmenti si uniscono relativamente presto, ma nelle femmine la loro unione è più tardiva. In età avanzata l'articolazione sacroccigee si oblitera. Occasionalmente l'articolazione tra il primo e il secondo segmento coccigeo è sinoviale. L'apice del segmento terminale è connesso alla cute sovrastante da tessuto fibroso bianco.

MUSCOLI

La muscolatura del dorso è organizzata in una serie di strati, dei quali solo il più profondo è formato da muscoli intrinseci del dorso (Fig. 35.51). I muscoli veri del dorso sono caratterizzati dalla loro posizione e dalla

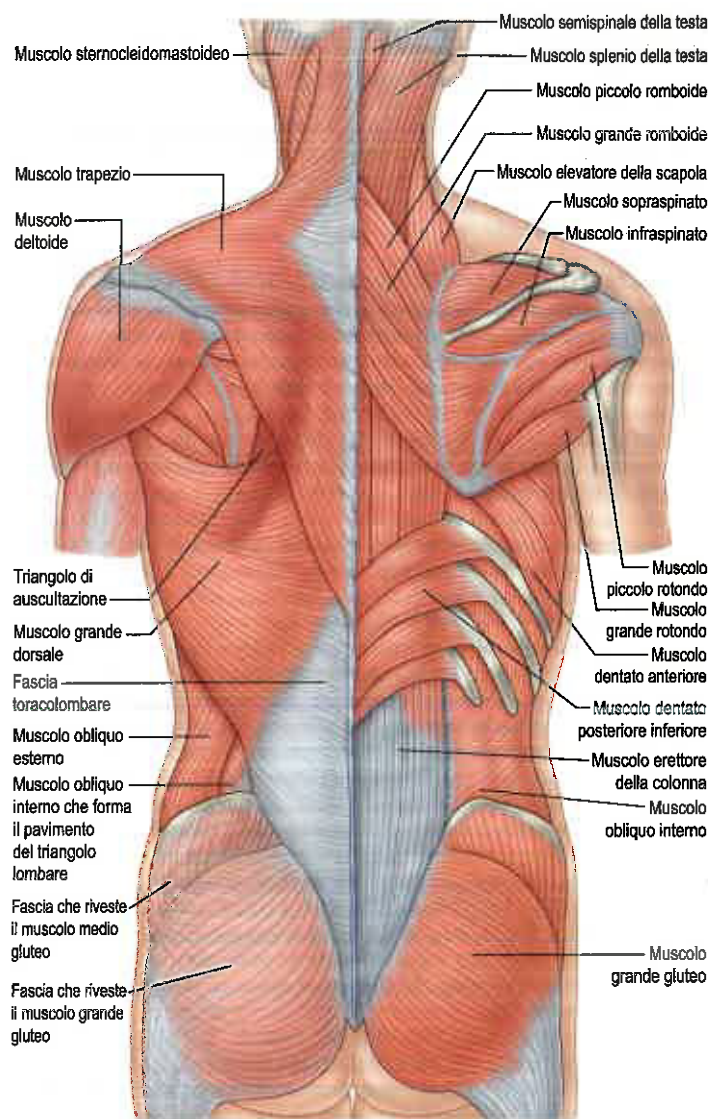


Fig. 35.51 Muscoli superficiali della nuca e del dorso del tronco. Sulla parte sinistra sono state rimosse esclusivamente la cute, le fasce superficiali e profonde (a parte le giunzioni femorali); sulla parte destra sono stati asportati i muscoli sternocleidomastoideo, trapezio, grande dorsale, deltoide e obliquo esterno.

loro innervazione, che deriva dalle ramificazioni dei rami posteriori (dorsali) dei nervi spinali. I muscoli veri del dorso al di sotto del collo giacciono profondamente allo strato posteriore della fascia toracolombare. Nella regione lombare, dove gli strati della fascia toracolombare sono ben definiti, occupano il compartimento tra lo strato posteriore e quello intermedio.

Superiormente ai muscoli intrinseci del dorso giacciono i muscoli estrinseci (si veda Fig. 35.51). I più superficiali di questi decorrono tra l'arto superiore e lo scheletro assiale e sono costituiti dai muscoli trapezio, grande dorsale, elevatore della scapola e romboide. Al di sotto di questo strato giace il gruppo dei muscoli dentati posteriori, superiore e inferiore, che sono muscoli variabilmente sviluppati, ma in genere sottili, la cui funzione può essere respiratoria o probabilmente propriocettiva. Tutti i muscoli estrinseci sono innervati da rami ventrali.

I muscoli trapezio, elevatore della scapola, grande romboide, piccolo romboide e grande dorsale sono descritti alle pagine 838, 840 e 845 rispettivamente, mentre i muscoli dentati posteriori superiore e inferiore sono descritti a pagina 976. I muscoli della parete addominale posteriore sono descritti a pagina 1137.

Anche i muscoli intrinseci sono organizzati in strati. Gli strati più superficiali contengono i muscoli spleni localizzati nel collo e nella parte superiore del torace, e il gruppo dell'ereettore della colonna nel

tronco come un unico muscolo. Gli strati più profondi contengono il gruppo dei muscoli spinotrasversi, che è a sua volta stratificato nei muscoli semispinale, multifido e rotatori, e i muscoli suboccipitali. Più profondamente giacciono i muscoli interspinali e intertrasversari. Quest'ultimo gruppo è costituito da una combinazione di muscoli spinali dorsali e ventrali. I muscoli intertrasversari mediali lombari, i muscoli intertrasversari toracici e le parti mediali dei muscoli intertrasversari posteriori cervicali sono innervati da rami dorsali, mentre gli altri sono innervati da rami ventrali.

Inserzioni muscolari e direzione delle fibre

Anche se evolutivamente i muscoli del dorso si estendono caudalmente con l'allungarsi della colonna vertebrale trascinandosi la relativa innervazione, essi vengono tradizionalmente descritti come se le fibre decorressero in senso caudocraniale, in modo tale che le "origini" giacciono distalmente alle loro "inserzioni".

È stato dimostrato (Bogduk 2005) che nella colonna lombare è più appropriato sia morfologicamente sia biomeccanicamente vedere i muscoli in direzione opposta – dall'alto verso il basso. È ragionevole sostenere che si adotti questa visione anche per i muscoli cervicali e toracici; di conseguenza, per uniformità, in questo paragrafo tutti i muscoli sono stati descritti in questo modo.

Legamento nucale

Il legamento nucale non è un legamento del collo, in quanto non collega ossa adiacenti e non ha la caratteristica strutturale tipica dei legamenti. È costituito da una composizione particolare di tendini e fasce tra i muscoli posteriori del collo. Il legamento nucale è costituito da un rafe dorsale e da una porzione settale mediana. Il rafe dorsale giace superficialmente lungo la linea mediana posteriore del collo. Il legamento nucale si inserisce nella protuberanza occipitale esterna superiormente e all'estremità del processo spinoso di C7 inferiormente. Nella sua metà superiore è costituito dall'insieme dei tendini della maggior parte delle fibre mediali del muscolo trapezio cervicale. In virtù della loro sistemazione longitudinale, questi tendini sono stati descritti come costituenti la porzione funicolare del legamento nucale (Mercer e Bogduk 2003). Nella sua metà inferiore la porzione funicolare è raggiunta dai tendini orientati obliquamente dei muscoli splenio della testa e piccolo romboide.

Oltre la linea mediana i tendini del muscolo splenio della testa si continuano con quelli del muscolo piccolo romboide controlaterale e si intrecciano con i tendini dei gruppi muscolari reciproci formando il rafe del legamento nucale. Dalla superficie ventrale del rafe dorsale, un setto fasciale mediano si estende in profondità verso la colonna vertebrale e separa il muscolo semispinale della testa di un lato da quello controlaterale. Una propaggine laterale del setto si estende lateralmente, ventralmente al muscolo semispinale della testa, separandolo dai muscoli multifido e semispinale del collo.

La prosecuzione mediale del setto raggiunge le estremità dei processi spinosi cervicali e si estende negli spazi interspinali cervicali fino ai legamenti gialli. Ai livelli cervicali superiori il setto si inserisce alla cresta occipitale esterna e al tubercolo posteriore dell'atlante, confondendosi con le membrane occipitoatlantoidee e atlantoepistrofiche posteriori. Passando attraverso queste membrane, il setto si inserisce sulla superficie posteriore della dura madre (Dean e Mitchell 2002). Il rafe dorsale è l'unico a fornire inserzione ai muscoli; nessun muscolo ha origine dal setto mediano.

Muscolo splenio della testa

Inserzioni Il muscolo splenio della testa origina dal processo mastoideo e dalla superficie rugosa dell'osso occipitale appena al di sotto del terzo laterale della linea nucale superiore. Le fibre decorrono in basso e medialmente fino a raggiungere la linea mediana. Le fibre inferiori si inseriscono nelle estremità dei processi spinosi della settima vertebra cervicale, delle prime tre o quattro vertebre toraciche nonché nel legamento sopraspinato. I tendini delle fibre superiori si intrecciano presso la linea mediana con quelli del lato opposto nel rafe dorsale del legamento nucale nella metà inferiore della regione cervicale (Fig. 35.52).

Rapporti Il muscolo splenio della testa giace profondamente al muscolo trapezio e copre i muscoli semispinale della testa e lunghissimo della testa. La parte superiore del muscolo giace al di sotto del muscolo sternocleidomastoideo. Tra i muscoli sternocleidomastoideo e trape-

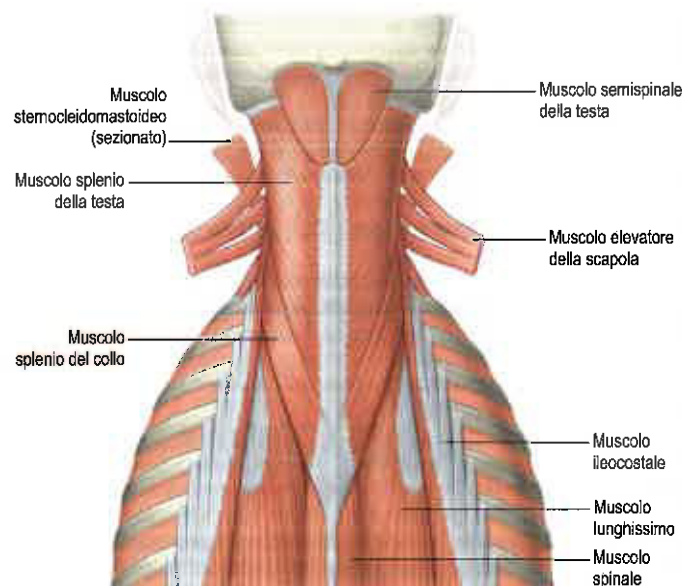


Fig. 35.52 Muscoli splenio del collo e splenio della testa.

zio, il muscolo splenio della testa costituisce parte del pavimento del triangolo posteriore del collo, superiormente e posteriormente al muscolo elevatore della scapola.

Vascolarizzazione Si veda oltre.

Innervazione Il muscolo splenio della testa è innervato da rami laterali del secondo e del terzo ramo dorsale cervicale.

Azioni Agendo unilateralmente e in sinergia con il muscolo sternocleidomastoideo controlaterale, il muscolo splenio della testa ruota la testa dallo stesso lato. Agendo bilateralmente, il muscolo splenio della testa estende il capo.

Muscolo splenio del collo

Inserzioni Il muscolo splenio del collo confluisce con il muscolo splenio della testa, ma copre regioni del collo più caudali e la regione toracica (si veda Fig. 35.52). Il muscolo splenio del collo origina dal processo trasverso dell'atlante, dall'estremità del processo trasverso dell'epistropheo e dal tubercolo posteriore della terza vertebra cervicale. Le sue fibre decorrono verso il basso e medialmente, avvolgendosi intorno agli altri muscoli posteriori intrinseci del collo, per inserirsi nei processi spinosi toracici dal terzo al sesto.

Rapporti Il muscolo splenio del collo giace profondamente ai muscoli dentato posteriore superiore, romboidi e trapezio. Il muscolo splenio del collo riveste le parti superiori del muscolo erettore della colonna e i muscoli semispinali inferiori.

Vascolarizzazione Si veda oltre.

Innervazione Il muscolo splenio del collo è innervato da rami laterali dei rami dorsali cervicali inferiori.

Azioni Agendo unilateralmente, il muscolo splenio del collo ruota la vertebra cervicale superiore, nello stesso modo in cui il muscolo splenio della testa ruota il capo. Agendo bilateralmente, il muscolo splenio del collo estende la colonna cervicale superiore.

Variazioni I muscoli spleni possono mancare o variare le loro inserzioni vertebrali. Possono presentarsi anche lembi accessori.

Muscolo erettore della colonna

Il muscolo erettore della colonna (si veda Fig. 35.6; Fig. 35.53) è una grande massa muscolotendinea che varia in dimensioni e composizione ai vari livelli vertebrali. È costituito da fascicoli che assumono inserzioni sistematiche presso parti omologhe del cranio, di vertebre cervicali, to-

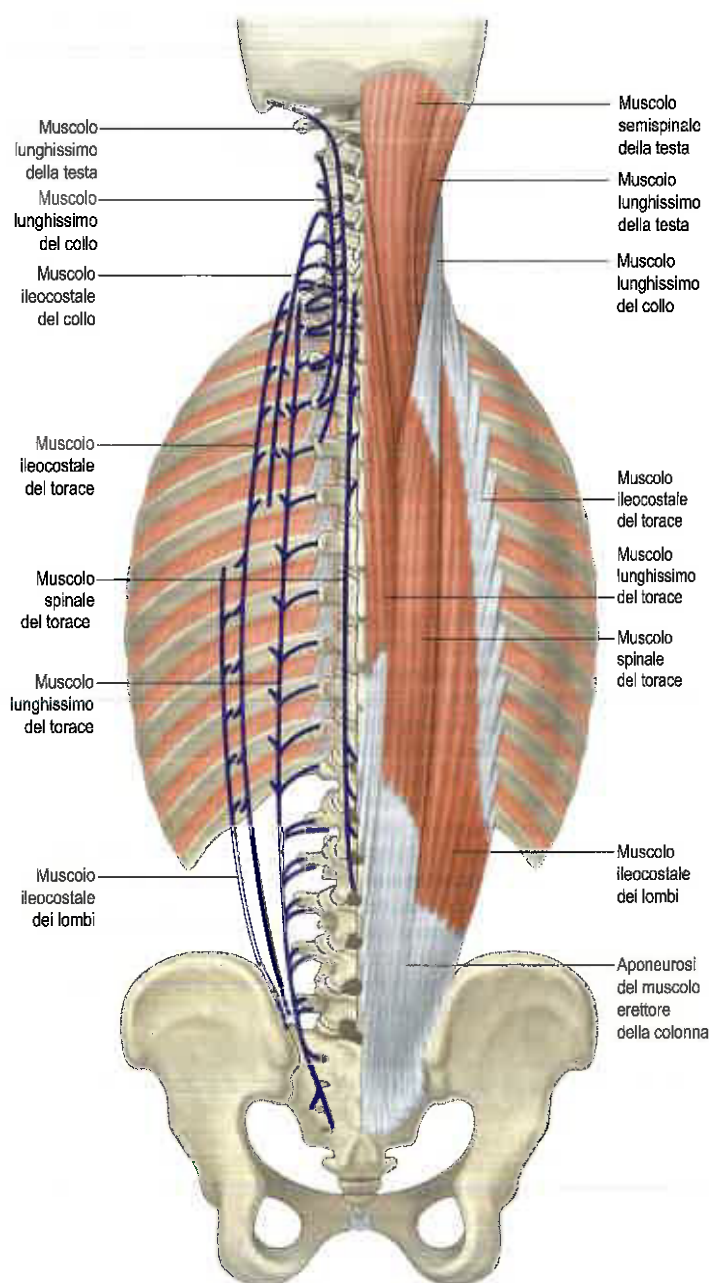


Fig. 35.53 Gruppo muscolare dell'ereettore della colonna.

raciche e lombari, del sacro e dell'ileo. I singoli muscoli si classificano in base alle inserzioni dei loro fascicoli e alle regioni che abbracciano. Vi sono tre muscoli ciascuno con tre parti regionali (Tabella 35.1).

Muscolo spinale Il muscolo spinale del torace è la porzione più mediale del muscolo erettore della colonna nella regione toracica. È costituito da fascicoli che originano dai processi spinosi delle vertebre toraciche superiori e si inseriscono ai processi spinosi dell'undicesima e dodicesima vertebra toracica e delle prime due vertebre lombari. Il numero di fascicoli e la loro inserzione segmentaria variano. I fascicoli sono organizzati in serie di archi appiattiti di lunghezza crescente che si sovrappongono. I fascicoli più corti hanno l'origine in posizione inferiore e l'inserzione in posizione superiore, mentre i fascicoli più lunghi hanno l'origine in posizione superiore e l'inserzione in posizione inferiore. Lateralmente il muscolo si interconnette intimamente con il muscolo lunghissimo del torace ed è considerato da alcuni come una componente del muscolo stesso.

In altre regioni il muscolo spinale è sviluppato in modo irregolare e scarso. Se presente, il muscolo spinale del collo è costituito da fibre paramediane che originano variamente dai processi spinosi dell'epistro-

Tabella 35.1 Composizione del muscolo erettore della colonna e sue tre parti regionali

Muscolo spinale	Muscolo lunghissimo	Muscolo ileocostale
Muscolo spinale del torace	Muscolo lunghissimo della testa	Muscolo ileocostale del collo
Muscolo spinale del collo	Muscolo lunghissimo del collo	Muscolo ileocostale del torace
Muscolo spinale della testa	Muscolo lunghissimo del torace	Muscolo ileocostale dei lombi

feo e della terza e quarta vertebra cervicale, e si inseriscono presso la parte inferiore del legamento nucale e nel processo spinoso della settima vertebra cervicale (talvolta anche alle prime due vertebre toraciche). Il muscolo spinale della testa è rappresentato da sporadiche fibre del muscolo semispinale della testa che si inseriscono nei processi spinosi della settima vertebra cervicale e della prima vertebra toracica invece di raggiungere i processi trasversi toracici.

Muscolo lunghissimo Il muscolo lunghissimo è la componente centrale del muscolo erettore della colonna. Assume una serie di inserzioni presso siti del segmento in cui si trova che sono omologhi alle articolazioni dei processi trasversi e costali. Tali siti sono rappresentati a livello toracico dall'estremità di un processo trasverso e dalla superficie posteriore della costa adiacente; a livello cervicale dal processo trasverso e dal tubercolo posteriore; e a livello lombare dai processi accessori (elementi trasversi) e dalla metà mediale del processo trasverso (elemento costale).

Il muscolo lunghissimo della testa è una stretta e piatta banda muscolare che origina dal margine posteriore del processo mastoideo, coperto dai muscoli splenio della testa e sternocleidomastoideo. Attraversa la superficie laterale del muscolo semispinale della testa e si inserisce, per mezzo di una serie di tendini, nei processi trasversi delle ultime tre o quattro vertebre cervicali e delle prime quattro vertebre toraciche.

Il muscolo lunghissimo del collo è un lungo e sottile muscolo che origina da tendini, dai tubercoli posteriori dei processi trasversi delle vertebre cervicali dalla seconda alla sesta. Il muscolo lunghissimo del collo discende nella regione toracica, tra i tendini dei muscoli lunghissimo della testa e lunghissimo del torace, per inserirsi, attraverso tendini, nei processi trasversi delle prime quattro o cinque vertebre toraciche.

Il muscolo lunghissimo del torace è la più ampia componente del muscolo erettore della colonna. È costituito da molti piccoli fascicoli aggregati in modo particolare per produrre un muscolo molto lungo e, in qualche punto, robusto. Viene suddiviso in una porzione lombare e una toracica.

La porzione lombare è formata da fasci carnei che originano dal processo accessorio e dalla metà mediale della superficie posteriore del processo trasverso di ognuna delle cinque vertebre lombari. I fascicoli decorrono inferiormente e appena lateralmente. Quelli che originano dalle prime quattro vertebre lombari convergono su un piatto tendine comune che copre la superficie laterale del muscolo e lo separa dalle fibre lombari del muscolo ileocostale, ragione per cui esso è chiamato aponeurosi intermuscolare lombare. L'aponeurosi inizia nella regione mediolombare con una larga base irregolare e si assottiglia inferiormente fino ad arrestarsi dove avviene l'inserzione presso la superficie mediale dell'ileo appena dorsalmente all'ala del sacro. I fascicoli che originano dalla prima vertebra lombare si inseriscono rostralmente e dorsalmente all'aponeurosi. I fascicoli successivi vi si inseriscono più ventralmente e caudalmente. I fascicoli che originano dalla quinta vertebra lombare si inseriscono separatamente, profondamente nell'aponeurosi intermuscolare, nella faccia ventromediale dell'ileo e nelle fibre superiori del legamento sacroiliaco dorsale. Medialmente le fibre lombari del muscolo lunghissimo sono separate dal muscolo multifido da un largo piano di clivaggio occupato da grasso e vene.

La porzione toracica è costituita da fascicoli con piccoli ventri muscolari fusiformi che hanno brevi tendini rostrali e lunghi tendini caudali. I ventri muscolari sono organizzati a strati attraverso la lunghezza della parete toracica posteriore, giacendo il più alto medialmente e il più basso lateralmente. I primi quattro fascicoli originano dalle estremità dei primi quattro processi trasversi toracici. I fascicoli successivi hanno tendini bifidi che originano dal processo trasverso e dalla costa adiacente di ciascuno degli otto segmenti toracici inferiori. I lunghi tendini caudali dei fascicoli toracici del muscolo lunghissimo si aggregano

parallelamente a formare una larga aponeurosi, che permette loro di assumere varie inserzioni caudali. I tendini dei fascicoli più alti si inseriscono nei processi spinosi lombari e nel loro legamento soprasspinato. Quelli che originano dal primo segmento toracico raggiungono il livello L1-L2, mentre quelli che originano dal sesto segmento toracico raggiungono il livello L5. I fascicoli che originano dal settimo al nono segmento toracico raggiungono la cresta sacrale mediana, quelli che originano dal decimo e dall'undicesimo segmento toracico si inseriscono trasversalmente di fronte alla superficie posteriore del terzo segmento del sacro. I fascicoli che originano dal dodicesimo segmento toracico raggiungono il sacro e il segmento dorsale della cresta iliaca appena al di sotto della regione di inserzione dell'aponeurosi intermuscolare delle fibre lombari del muscolo lunghissimo presso l'ileo. L'aponeurosi copre il muscolo multifido e le fibre lombari del muscolo lunghissimo; si estende lateralmente dalla linea mediana fino al margine dorsale dell'aponeurosi intermuscolare lombare, con la quale si fonde. All'interno dell'aponeurosi intermuscolare lombare le fibre lombari del muscolo lunghissimo, da L1 a L5, completano la progressione sistematica di inserzioni delle fibre toraciche.

Muscolo ileocostale Il muscolo ileocostale è la componente più laterale del muscolo erettore della colonna. I suoi fascicoli si inseriscono presso siti che sono omologhi alle coste.

Il muscolo ileocostale del collo è formato da esili fascicoli che originano da lunghi tendini presso i tubercoli posteriori della quarta, quinta e sesta vertebra cervicale. Discendono lungo il torace posteriore per inserirsi nella terza, quarta e quinta costa e nei rispettivi angoli costali.

Il muscolo ileocostale del torace è stretto e fusiforme. Le fibre originano dalla parte posteriore del processo trasverso della settima vertebra cervicale e dai margini superiori degli angoli delle prime sei paia di coste; esse giacciono lateralmente al muscolo ileocostale del collo e si inseriscono sui margini superiori degli angoli delle ultime sei paia di coste.

Il muscolo ileocostale dei lombi è costituito da una parte toracica e da una parte lombare. La parte lombare è formata da fascicoli carnei che originano dalle estremità dei primi quattro processi trasversi lombari e, lateralmente, dalla superficie posteriore dello strato intermedio della fascia toracolombare. Tali fascicoli discendono fino all'ileo in maniera laminare, in modo tale che quelli dei livelli superiori coprano quelli dei livelli inferiori. Essi si inseriscono sull'estremità mediale e sul segmento dorsale della cresta iliaca, insieme con i fascicoli provenienti da L4 prendendo l'inserzione più laterale e ventrale; e insieme con i fascicoli provenienti da L1 prendendo l'inserzione più dorsale e mediale. L'inserzione all'ileo avviene in gran parte tramite fibre carnee, ma le fibre più superficiali sono aponeurotiche. La parte toracica è costituita da otto o nove piccoli fascicoli che originano rispettivamente dalle ultime otto o nove coste, presso i loro angoli, lateralmente al muscolo ileocostale del torace. Ciascun fascicolo origina dalla sua costa per mezzo di un tendine a fiocco. I tendini sono più lunghi ai livelli superiori, ma diventano progressivamente più brevi ai livelli inferiori. I ventri muscolari dei fascicoli sono di lunghezza uniforme e ciascuno di essi dà origine a un tendine caudale. Tali tendini si aggregano a formare un'aponeurosi dorsale che riveste la parte lombare del muscolo ileocostale dei lombi e si inserisce in maniera lineare nell'estremità mediale della cresta iliaca e nel suo segmento dorsale. Lungo questa linea i fascicoli sono rappresentati in serie, in modo tale che i fascicoli che originano dalla dodicesima costa si inseriscano più lateralmente, mentre quelli che originano dalla quarta o dalla quinta costa si inseriscano più medialmente e inferiormente.

Aponeurosi del muscolo erettore della colonna Le aponeurosi dorsali delle fibre toraciche del muscolo lunghissimo e delle fibre toraciche del muscolo ileocostale dei lombi, insieme, formano una larga lamina di tendini paralleli conosciuta come aponeurosi del muscolo erettore della colonna. Essa si inserisce nei processi spinosi lombari, nel legamento soprasspinato, nella cresta sacrale mediana, nel terzo segmento sacrale, nel segmento dorsale della cresta iliaca e nell'estremità mediale della cresta iliaca e copre il muscolo multifido e le fibre lombari dei muscoli lunghissimo e ileocostale. In maniera significativa, l'aponeurosi del muscolo erettore della colonna è costituita esclusivamente dai tendini delle fibre toraciche dei muscoli lunghissimo del torace e ileocostale dei lombi; da essa non si originano le fibre lombari di tali muscoli, i quali si inseriscono nell'ileo, indipendentemente. Alcune delle fibre più superficiali del muscolo multifido possono inserirsi nella superficie profonda dell'aponeurosi del muscolo erettore della colonna

sopra il sacro, ma la reale inserzione del muscolo multifido è presso il sacro. Una parte delle fibre più alte del muscolo grande gluteo origina dalla superficie dorsale dell'angolo inferolaterale dell'aponeurosi del muscolo erettore della colonna. L'aponeurosi lombare intermuscolare è un'estensione ventrale dell'aponeurosi del muscolo erettore della colonna che separa le fibre lombari del muscolo lunghissimo da quelle del muscolo ileocostale.

Rapporti Il muscolo erettore della colonna è rivestito nelle regioni lombare e toracica dalla fascia toracolombare, e dai muscoli dentato posteriore inferiore inferiormente e romboidi e spleni superiormente. Nella regione lombare esso giace nel compartimento tra lo strato posteriore e lo strato medio della fascia toracolombare.

Vascolarizzazione Si veda oltre.

Innervazione Il muscolo erettore della colonna è innervato dalle ramificazioni laterali dei rami dorsali dei nervi spinali cervicali, toracici e lombari. A livello lombare, rami laterali innervano il muscolo ileocostale e rami intermedi innervano il muscolo lunghissimo.

Azioni Le componenti toracica e lombare del muscolo erettore della colonna sono potenti estensori della colonna vertebrale. Agendo concentricamente e bilateralmente, possono estendere la colonna toracica e lombare, mentre agendo unilateralmente possono flettere lateralmente il tronco. Tuttavia, in genere, i muscoli erettori della colonna agiscono eccentricamente.

Dalla postura eretta il tronco può flettersi anteriormente sotto l'influenza della gravità. Tale movimento viene innescato da muscoli flessori, come il muscolo retto dell'addome, per portare il centro di gravità del tronco anteriormente. Successivamente, i muscoli erettori della colonna controllano la flessione del torace sottoposto alla forza di gravità. Quando il tronco è completamente flesso, molte parti del muscolo erettore della colonna smettono di contrarsi e diventano elettromiograficamente silenti. In tale posizione, la flessione è limitata dalla tensione passiva dei muscoli del dorso e dalla tensione della fascia toracolombare, dei legamenti spinali posteriori e dei dischi intervertebrali. Nello stesso modo, la flessione laterale sotto la forza di gravità è controllata dal muscolo erettore della colonna controlaterale e parte dai muscoli obliqui dell'addome.

La funzione delle componenti cervicale e cefalica del muscolo erettore della colonna è sconosciuta. Si tratta di piccoli muscoli dotati di pochissima forza contrattile e orientati in modo tale da non consentire l'estensione e la flessione della testa o delle vertebre cervicali. Come estensori putativi essi sono eclissati dai muscoli semispinale e splenio. La rotazione assiale della testa sposta il muscolo lunghissimo della testa intorno al perimetro della colonna cervicale, orientandolo forse in modo tale che sia capace di riportare la testa in posizione neutrale dalla posizione ruotata.

Gruppo del muscolo trasverso spinale

Il gruppo del muscolo trasverso spinale è costituito da muscoli i cui fascicoli si estendono dal processo spinoso di una vertebra al processo trasverso di vertebre di livello inferiore variabile. I muscoli sono raggruppati a seconda della lunghezza dei loro fascicoli e della regione che coprono (Tabella 35.2).

I muscoli rotatori possiedono i fascicoli più profondi e più brevi e si estendono per uno o due segmenti, mentre i fascicoli del muscolo multifido si estendono per due, tre, quattro o cinque segmenti e quelli del muscolo semispinale per circa sei segmenti.

Muscoli rotatori I muscoli rotatori del torace (Fig. 35.54) sono costituiti da undici paia di piccoli muscoli quadrangolari. Il primo paio giace tra la prima e la seconda vertebra toracica e l'ultimo tra l'undicesi-

Tabella 35.2 Composizione del gruppo del muscolo trasverso spinale

Muscoli rotatori	Muscolo multifido	Muscolo semispinale
Muscoli rotatori del torace	Muscolo multifido	Muscolo semispinale del collo
Muscoli rotatori del collo		Muscolo semispinale del torace
Muscoli rotatori della testa		Muscolo semispinale della testa

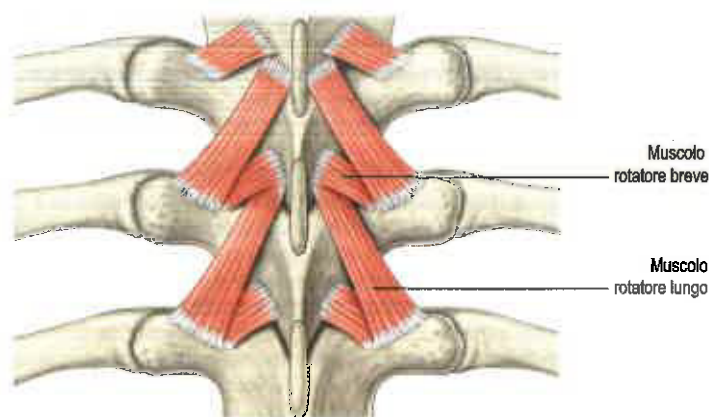


Fig. 35.54 Muscoli rotatori (regione toracica). (Per gentile concessione di Benninghoff, Anatomie, 15th edition © Urban and Schwarzenberg, 1994.)

ma e la dodicesima vertebra toracica. Possono mancare una o più copie dall'estremità superiore o da quella inferiore della serie. In ciascun segmento, un muscolo rotatore breve collega il margine inferiore e la superficie laterale della lamina di una vertebra alla porzione superiore e posteriore del processo trasverso della vertebra sottostante; un muscolo rotatore lungo collega la base del processo spinoso di una vertebra al processo trasverso della vertebra *presente sotto due segmenti*. I muscoli rotatori non sono chiaramente presenti a livello lombare e cervicale, dove possono essere rappresentati da qualcuno dei fascicoli più profondi del muscolo multifido.

Muscolo multifido A livello cervicale, toracico e lombare superiore, il muscolo multifido giace lateralmente ai processi spinosi e riveste le lamine delle vertebre sottostanti, mentre a livello lombosacrale si espande coprendo la superficie posteriore del sacro (Fig. 35.55). A ogni

livello segmentale, il muscolo multifido è formato da diversi fascicoli che originano dal margine caudale della superficie laterale del processo spinoso e dall'estremità caudale della sua punta. Essi si irradiano caudalmente inserendosi presso gli elementi trasversi delle vertebre sottostanti di due, tre, quattro e cinque livelli (Macintosh et al. 1986). Tali siti sono rappresentati a livello cervicale dai processi articolari superiore, a livello toracico dalla superficie posteriore di ciascun processo trasverso presso la sua base e a livello lombare dai processi mammillari. I fascicoli che si estendono oltre la quinta vertebra lombare si inseriscono presso la superficie dorsale del sacro. I fascicoli più lunghi dalle prime due vertebre lombari si inseriscono nel segmento dorsale della cresta iliaca. Da ciascun processo spinoso i fascicoli più brevi decorrono inferiormente e lateralmente fino alle loro inserzioni: i fascicoli più lunghi prendono un percorso progressivamente più inclinato e si sistemano progressivamente in senso mediale. I fascicoli di un dato segmento sono affiancati e sovrapposti dorsolateralmente dai fascicoli dei segmenti successivamente superiori, conformazione che conferisce ai muscoli una struttura laminata.

Muscoli semispinali I muscoli semispinali costituiscono i fascicoli più lunghi del gruppo del muscolo trasverso spinale. Vengono suddivisi in tre categorie, essenzialmente in base alla loro origine (Fig. 35.56).

Il muscolo semispinale del collo origina dai processi spinosi delle vertebre cervicali dalla seconda alla quinta. I suoi fascicoli si estendono per circa sei segmenti e coprono il muscolo multifido cervicale e toracico. Essi si inseriscono tramite fibre carnee o tendinee sulle superfici posteriori dei *primi cinque o sei processi trasversi* toracici. Il fascicolo che origina dall'epistrofeo è il più ampio ed è costituito soprattutto da muscolo.

Il muscolo semispinale del torace è costituito da sottili fascicoli carnei provvisti di lunghi tendini su entrambe le estremità. Essi originano dai processi spinosi delle ultime due vertebre cervicali e delle prime quattro vertebre toraciche, e si inseriscono nei processi trasversi delle vertebre toraciche dalla sesta alla decima. I fascicoli del muscolo semispinale del torace coprono il muscolo multifido toracico.

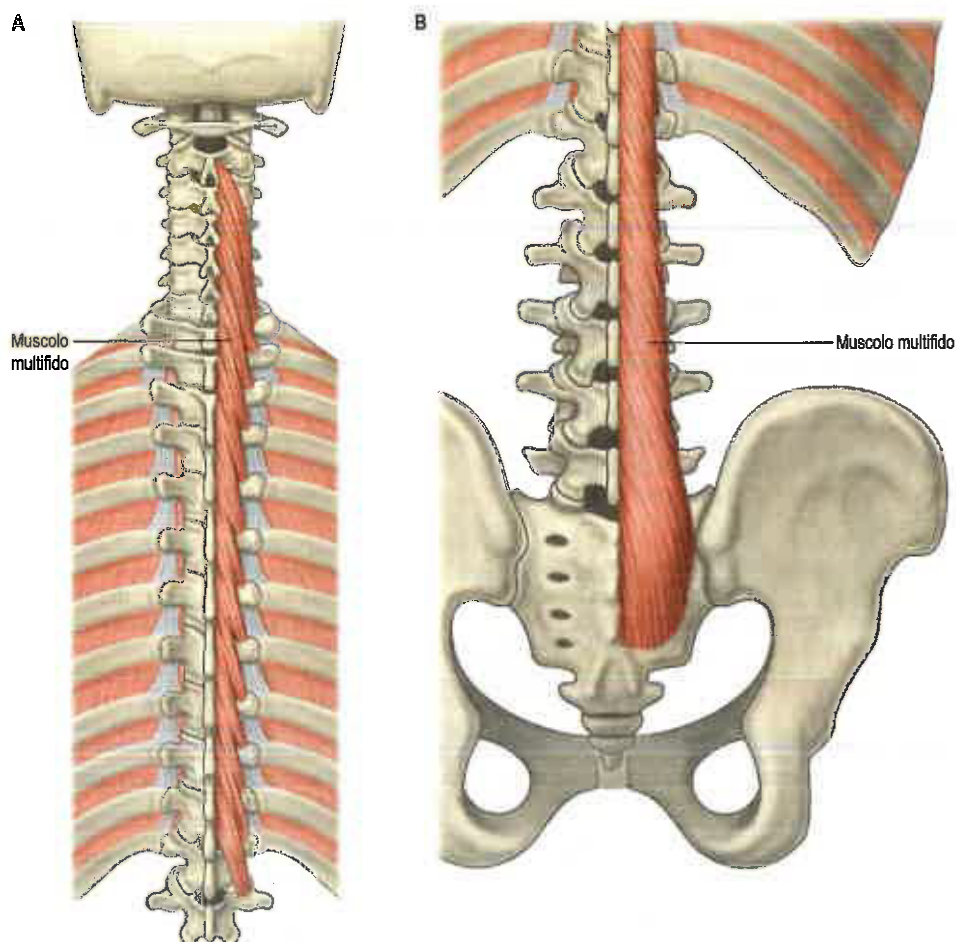


Fig. 35.55 Muscolo multifido. **A.** Porzioni cervicotoraciche. **B.** Porzioni lombosacrali.

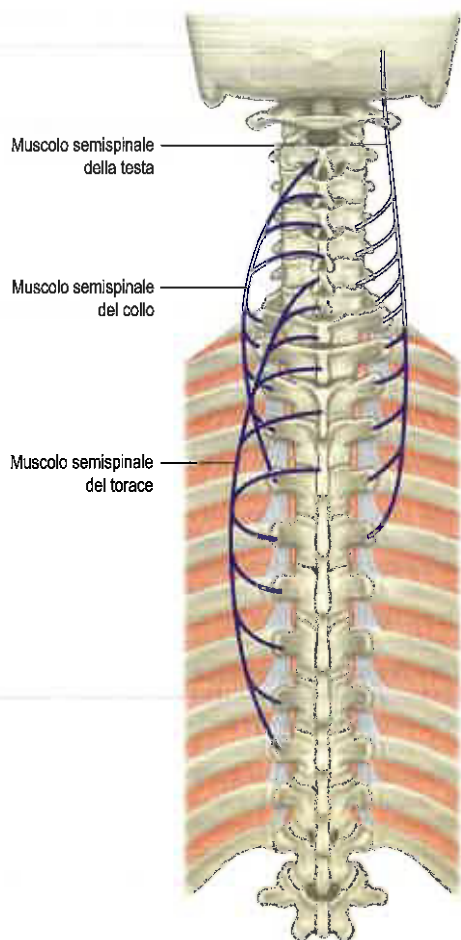


Fig. 35.56 Inserzioni dei muscoli semispinali.

Il muscolo semispinale della testa copre il muscolo semispinale del collo. Esso origina dalla parte mediale della regione compresa tra le linee nucali superiore e inferiore dell'osso occipitale e forma un robusto fascio muscolare nella regione suboccipitale. Singoli fascicoli decorrono inferiormente, lateralmente e ventralmente al muscolo, terminando come tendini piatti che si inseriscono successivamente ai processi articolari superiori delle ultime quattro vertebre cervicali e alle estremità dei processi trasversi delle prime sei o sette vertebre toraciche. La parte mediale del muscolo nella regione cervicale è costituita da fascicoli toracici, più o meno distinti dagli altri, ed è stata chiamata muscolo biventre del collo poiché è attraversata da un'intersezione tendinea incompleta.

Il muscolo semispinale è assente nella regione lombare, ma i legamenti mammilloaccessori delle vertebre lombari possono essere considerati residui vestigiali dei suoi tendini caudali.

Rapporti A livello cervicale, toracico e lombare le componenti del muscolo erettore della colonna giacciono lateralmente al gruppo dei muscoli trasversi spinali. Sono coperti a livello cervicale dal muscolo splenio, a livello toracico dal muscolo spinale del torace e a livello lombare dall'aponeurosi del muscolo erettore della colonna. Nel collo, il muscolo semispinale della testa giace perlopiù profondamente nei muscoli splenio e trapezio, ma una piccola porzione può essere esposta e formare la parte più alta del pavimento del triangolo posteriore del collo.

Vascolarizzazione Si veda oltre.

Innervazione I muscoli rotatori, multifido, semispinale del torace e semispinale del collo sono tutti innervati dai rami mediali dei rami dorsali dei rispettivi nervi spinali. Il muscolo semispinale della testa è innervato da rami discendenti del grande nervo occipitale (C2) e del III nervo cervicale (C3).

Azioni I muscoli trasversi spinali sono tutti estensori. Essi estendono le vertebre dalle quali originano o la testa nel caso del muscolo semi-

spinale della testa. L'orientamento perlopiù longitudinale dei loro fascicoli preclude qualunque movimento prettamente rotatorio. Non è stato ancora dimostrato che i muscoli rotatori ruotino le vertebre toraciche. La rotazione assiale come azione del muscolo multifido lombare è stata largamente confutata.

Muscoli interspinali

I muscoli interspinali sono brevi fascicoli muscolari accoppiati che si inseriscono al di sopra e al di sotto degli apici dei processi spinosi di vertebre contigue, uno su ogni lato del legamento interspinoso. I muscoli interspinali si distinguono maggiormente nella regione cervicale, dove se ne trovano sei coppie, la prima tra l'epistrofeo e la terza vertebra, e l'ultima tra la settima vertebra cervicale e la prima vertebra toracica. Nella regione toracica i muscoli interspinali si trovano tra la prima e la seconda vertebra (talvolta tra la seconda e la terza), e tra l'undicesima e la dodicesima vertebra. Nella regione lombare sono presenti quattro coppie tra le cinque vertebre lombari. Occasionalmente, se ne riscontra una coppia tra l'ultima vertebra toracica e la prima vertebra lombare, e un'altra tra la quinta vertebra lombare e il sacro. A volte i muscoli interspinali cervicali si estendono per più di due vertebre.

Muscoli intertrasversari

I muscoli intertrasversari sono piccoli muscoli localizzati tra i processi trasversi delle vertebre. I muscoli intertrasversari sono più sviluppati nella regione cervicale, dove esistono come gruppi muscolari anteriori e posteriori separati dai rami ventrali dei nervi spinali. I muscoli intertrasversari posteriori sono suddivisibili in lamine laterali e lamine mediali. Le lamine mediali, che costituiscono il muscolo intertrasversario "propriamente detto", spesso sono suddivise ulteriormente in porzioni laterali e mediali dal passaggio del ramo dorsale di un nervo spinale. Esistono sette coppie di muscoli intertrasversari: la superiore si trova tra l'atlante e l'epistrofeo, mentre l'inferiore si trova tra la settima vertebra cervicale e la prima vertebra toracica; i muscoli anteriori tra l'atlante e l'epistrofeo spesso sono mancanti. Nella regione toracica, i muscoli intertrasversari sono costituiti da singoli muscoli che si estendono tra i processi trasversi delle ultime tre vertebre toraciche e la prima vertebra lombare. Nella regione lombare i muscoli intertrasversari costituiscono nuovamente due gruppi muscolari. Il primo, quello dei muscoli intertrasversari mediali, collega il processo accessorio di una vertebra al processo mammillare di quella successiva. Il secondo gruppo, quello dei muscoli intertrasversari laterali, può essere suddiviso in parti ventrali e dorsali: le ventrali collegano i processi trasversi delle vertebre lombari, mentre le dorsali collegano i processi accessori ai processi trasversi delle vertebre successive.

Le diverse porzioni dei muscoli intertrasversari nelle regioni cervicale e lombare sono omologhe di determinati muscoli della regione toracica. Le omologie si determinano in base alle inserzioni del muscolo, se si inserisce tra elementi trasversi consecutivi delle vertebre, tra elementi trasversi ed elementi costali o tra elementi costali consecutivi. Esse sono rafforzate dall'innervazione del muscolo e dai rapporti tra muscoli e determinati nervi.

Le lamine mediali dei muscoli intertrasversari posteriori "propriamente detti" del collo collegano elementi trasversi consecutivi, allo stesso modo dei muscoli intertrasversari mediali della regione lombare. Questi muscoli sono omologhi dei muscoli e dei legamenti intertrasversari toracici. Sono tutti innervati da rami dorsali. Le lamine laterali dei muscoli intertrasversari posteriori "propriamente detti" collegano un elemento trasverso a un elemento costale, allo stesso modo dei muscoli intertrasversari dorsali laterali. Essi sono omologhi dei muscoli elevatori delle coste e sono innervati dai rami ventrali dei nervi spinali. A ogni livello il ramo mediale di un ramo dorsale separa il muscolo intertrasversario vero dal muscolo elevatore della costa o dal suo equivalente. Il muscolo intertrasversario anteriore del collo e le parti laterali del muscolo intertrasversario posteriore collegano i processi costali di vertebre consecutive, allo stesso modo dei muscoli intertrasversari ventrali laterali della regione lombare: essi sono omologhi dei muscoli intercostali e sono innervati dai rami ventrali.

Azioni dei muscoli interspinali e intertrasversari Le funzioni dei muscoli interspinali e dei muscoli intertrasversari non sono ancora state chiarite. Sono muscoli molto piccoli ed è improbabile che siano capaci di generare forza sufficiente per essere propulsori vertebrali. Tut-

tavia, questi muscoli sono ricchi di fusi muscolari; la densità si avvicina a quella riscontrata nei muscoli lombricali della mano e nei muscoli extraoculari. È quindi ragionevole presumere che i muscoli brevi del dorso possano avere una funzione propriocettiva nel controllo della posizione della colonna vertebrale e dei suoi movimenti.

Vascolarizzazione dei muscoli veri del dorso

I muscoli veri (intrinseci) del dorso sono vascolarizzati dai seguenti vasi: arteria vertebrale; arteria cervicale profonda; rami discendenti superficiali e profondi dell'arteria occipitale; ramo profondo dell'arteria cervicale trasversa (quando presente); arteria intercostale superiore, tramite i rami dorsali delle prime due arterie intercostali posteriori; arterie intercostali posteriori degli ultimi nove spazi tramite i rami dorsali; rami dorsali delle arterie sottocostali; rami dorsali delle arterie lombari; ramo dorsale dell'arteria lombare inferiore; rami dorsali delle arterie sacrali laterali.

Lo schema dettagliato della vascolarizzazione arteriosa dei muscoli profondi del dorso è stato descritto da Michel Salmon (1994). Tali muscoli sono vascolarizzati da rami dorsali delle arterie intercostali posteriori e lombari. Nelle regioni toracica e lombare superiore, dove i componenti del muscolo erettore della colonna decorrono in colonne longitudinali ben definite, i tronchi arteriosi di questi rami dorsali decorrono nei solchi tra le colonne e tra il muscolo erettore della colonna e il muscolo multifido, emettendo rami per vascolarizzare i muscoli. Questo schema vascolare è meno regolare nella regione lombare.

Muscoli suboccipitali

I muscoli suboccipitali (Fig. 35.57) sono quattro piccoli muscoli che collegano l'osso occipitale, l'atlante e l'epistrofeo posteriormente. Tali muscoli giacciono inferiormente alla porzione anteriore dell'osso occipitale, dove tre di essi formano i confini del triangolo suboccipitale: il muscolo grande retto posteriore della testa giace superiormente e medialmente; il muscolo obliquo superiore della testa giace superiormente

te e lateralmente, e il muscolo obliquo inferiore della testa giace inferiormente e lateralmente. Quando la testa è in posizione anatomica il triangolo suboccipitale giace quasi sul piano orizzontale.

Muscolo grande retto posteriore della testa Il muscolo grande retto posteriore della testa si inserisce tramite un tendine appuntito nel processo spinoso dell'epistrofeo, diventa più largo a mano a mano che sale e si inserisce nella parte laterale della linea nucale inferiore e nella regione dell'osso occipitale che si trova immediatamente al di sotto. A mano a mano che i muscoli dai due lati si dirigono verso l'alto e lateralmente, tra di loro rimane uno spazio triangolare nel quale sono visibili parti dei muscoli piccoli retti posteriori della testa.

Muscolo piccolo retto posteriore della testa Il muscolo piccolo retto posteriore della testa si inserisce tramite un piccolo tendine appuntito nel tubercolo sull'arco posteriore dell'atlante. A mano a mano che ascende si fa più slargato prima di inserirsi nella parte mediale della linea nucale inferiore e nella parte di osso occipitale compresa tra la linea nucale inferiore e il grande foro occipitale. Ciascun muscolo può sdoppiarsi longitudinalmente. In genere, è presente un'inserzione di tessuto molle presso la membrana occipitoatlantoidea posteriore, che è a sua volta saldamente inserita anteriormente nella dura madre spinale della stessa regione (Zumpano et al. 2006).

Muscolo obliquo inferiore della testa Il muscolo obliquo inferiore della testa, il più grande dei due muscoli obliqui, si dirige lateralmente e appena superiormente dalla superficie laterale del processo spinoso e dall'adiacente parte superiore della lamina dell'epistrofeo fino alla faccia inferoposteriore del processo trasverso dell'atlante.

Muscolo obliquo superiore della testa Il muscolo obliquo superiore della testa si inserisce mediante fibre tendinee nella superficie superiore del processo trasverso dell'atlante. Esso si espande in larghezza

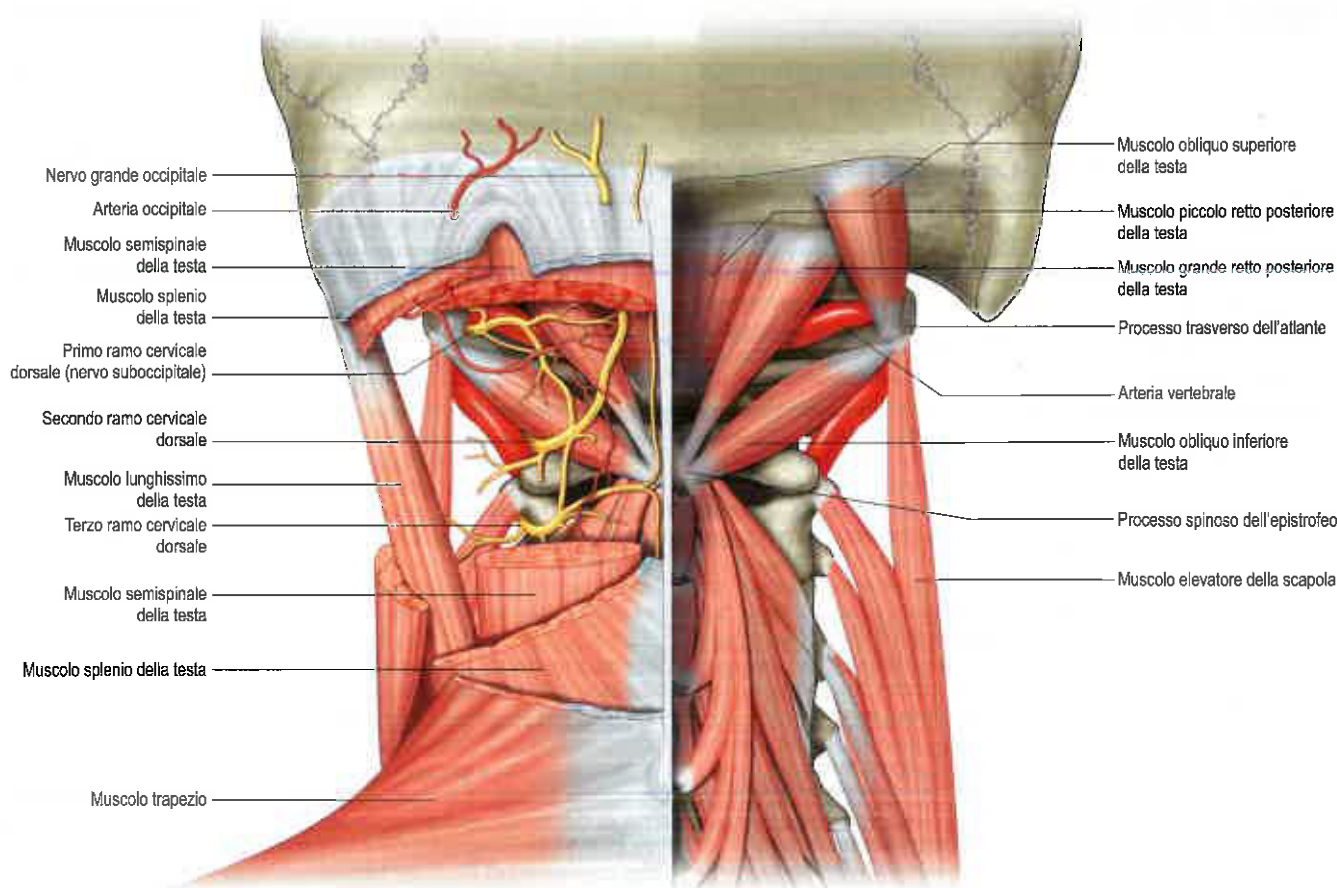


Fig. 35.57 Triangoli suboccipitali, veduta posteriore. (Da Drake RL, Vogl AW, Mitchell A, et al. [eds], Gray's Atlas of Anatomy, Elsevier, Churchill Livingstone. Copyright 2008.)

za a mano a mano che ascende dorsalmente e si inserisce nell'osso occipitale tra la linea nucale superiore e la linea nucale inferiore, lateralmente al muscolo semispinale della testa e sovrapponendosi all'inserzione del muscolo grande retto posteriore della testa.

Rapporti del triangolo suboccipitale Medialmente il triangolo suboccipitale è rivestito da uno strato di tessuto adiposo denso, profondamente al muscolo semispinale della testa. Lateralmente, giace al di sotto del muscolo lunghissimo della testa e, talvolta, del muscolo splenio della testa, i quali sovrappongono entrambi il muscolo obliquo superiore della testa. Il "pavimento" del triangolo è formato dalla membrana occipitoatlantoidea posteriore e dall'arco posteriore dell'atlante. L'arteria vertebrale e il ramo dorsale del I nervo cervicale giacciono in un solco sulla superficie superiore dell'arco posteriore dell'atlante.

Vascolarizzazione I muscoli suboccipitali sono vascolarizzati dall'arteria vertebrale e dai rami discendenti profondi dell'arteria occipitale.

Innervazione Tutti i muscoli suboccipitali sono innervati dal ramo dorsale del I nervo spinale cervicale.

Azioni dei muscoli suboccipitali I muscoli suboccipitali sono coinvolti nei movimenti di estensione della testa presso le articolazioni occipitoatlantoidee e nei movimenti di rotazione della testa e dell'atlante sull'epistrofeo. Il muscolo obliquo superiore della testa e i due muscoli retti probabilmente sono più importanti come muscoli posturali che come muscoli propulsori, ma ciò è difficile da confermare mediante l'osservazione diretta. Il muscolo grande retto posteriore della testa estende la testa e, agendo insieme con l'obliquo inferiore della testa, ruota la faccia verso il lato ipsilaterale. Il muscolo piccolo retto posteriore della testa estende la testa. Il muscolo obliquo superiore della testa estende la testa e la flette lateralmente verso il lato ipsilaterale.

MOVIMENTI DELLA COLONNA VERTEBRALE

I movimenti della colonna tra le singole vertebre non possono essere misurati in maniera accurata mediante tecniche di superficie; l'unica tecnica adeguata a questo scopo è la radiografia biplanare. I movimenti dell'intera colonna lombare possono essere misurati usando tecniche di superficie, ma i risultati sono di utilizzo clinico limitato poiché vi è un'alta variabilità inter- e intraosservatore (Percy et al. 1984, Percy e Tibrewal 1984).

I dischi intervertebrali sono le sedi di movimento principali della colonna vertebrale. Viceversa, nella maggior parte dei livelli, il livello di distorsione dei dischi rappresenta anche il fattore limitante del movimento. Le deformazioni ossee nell'osso subcondrale e la cartilagine articolare possono contribuire al movimento. Variazioni regionali nella mobilità della colonna dipendono dalla geometria, dall'orientamento e dalle proprietà delle faccette articolari e dei relativi complessi legamentosi. I movimenti intervertebrali fisiologici in genere combinano l'inclinazione (curvatura) e lo scivolamento (taglio), quindi il centro di rotazione istantaneo si muove continuamente durante il movimento. Durante la flessione e l'estensione delle vertebre lombari, il centro di rotazione giace solitamente vicino al centro del disco intervertebrale visto sul piano trasverso, in prossimità della placca superiore della vertebra inferiore.

Le superfici articolari oblique e ovoidali delle faccette articolari garantiscono che i movimenti spinali sui diversi piani siano perlopiù "accoppiati". Ad esempio, la flessione laterale provocherebbe l'urto delle superfici articolari su quel lato, portando a una forza diretta posteriormente verso la vertebra superiore che la ruoterebbe lungo il suo asse maggiore. Fisiologicamente, i movimenti accoppiati sono variabili. Anche se i movimenti tra le singole vertebre sono piccoli, la loro somma dà un ampio raggio complessivo alla colonna vertebrale per i movimenti di flessione, estensione, flessione laterale e rotazione assiale. Le coppie di vertebre con i rispettivi legamenti e disco vertebrale interposto sono definite segmenti motori o unità spinali funzionali.

Nella flessione, il legamento longitudinale anteriore si rilassa, mentre le regioni anteriori dei dischi intervertebrali si comprimono. Nella massima flessione, il legamento longitudinale posteriore, i legamenti gialli, i legamenti interspinosi e soprastinato e le fibre posteriori dei dischi intervertebrali sono in tensione, gli intervalli interlaminari si dila-

tano, i processi articolari inferiori scivolano sui processi superiori delle vertebre sottostanti e le loro capsule si tendono. Anche la tensione dei muscoli estensori è importante per limitare la flessione, ad esempio quando si trasporta un carico sulle spalle. La flessione è di fatto assente nella regione toracica. Nella flessione anteriore della colonna lombare i muscoli normalmente proteggono la colonna osteolegamentosa dalle lesioni. Tuttavia, durante ripetute o prolungate curvature il margine di sicurezza può essere compromesso dall'insufficienza dei riflessi spinali. Persa la protezione muscolare, le lesioni da flessione colpiscono prima i legamenti interspinosi e poi le capsule delle faccette articolari. Il legamento giallo ha un contenuto di elastina talmente alto da trovarsi sempre sotto tensione e si può allungare dell'80% senza subire alcun danno. Probabilmente la funzione del legamento giallo è di fornire una costante e scorrevole imbottitura al canale vertebrale, che non viene mai tirato nella flessione e non si allenta mai nell'estensione.

Nell'estensione accade il contrario: sono le fibre discali posteriori a comprimersi. L'estensione è limitata dalla tensione del legamento longitudinale anteriore, dalle fibre discali anteriori e dall'urto dei processi spinosi o dei processi articolari. L'estensione è marcata nelle regioni cervicale e lombare, mentre lo è molto meno a livello toracico, in parte a causa dei dischi più sottili, ma anche per la presenza delle coste e della muscolatura toracica. Nella massima estensione, l'asse del movimento decorre posteriormente al disco, si sposta in avanti a mano a mano che la colonna si allunga e passa in flessione, e raggiunge il centro del disco intervertebrale nella massima flessione.

Nella flessione laterale, che è sempre combinata a movimenti "accoppiati" di rotazione assiale, i dischi intervertebrali sono compressi lateralmente, mentre sono tesi e allungati controlateralmente, e il movimento è limitato dalla tensione di legamenti e muscoli antagonisti. I movimenti laterali si verificano in tutte le regioni della colonna, ma sono più ampi nelle regioni cervicale e lombare.

La rotazione assiale implica la torsione di una vertebra sull'altra con conseguente deformazione torsionale del disco intervertebrale interposto. Circa il 50% della rotazione cervicale si verifica presso l'articolazione atlantoepistrotica. Nel resto della colonna, sebbene i movimenti siano minimi tra le singole vertebre, i loro raggi si sommano diventando notevoli lungo l'intera colonna. Nella colonna postcervicale, il raggio effettivo di rotazione è maggiore presso la giunzione toracolombare. La rotazione è limitata nel resto della regione lombare.

Nella regione cervicale l'inclinazione verso l'alto delle faccette articolari superiori permette flessione ed estensione libere. Quest'ultima è di solito maggiore, ed è limitata superiormente dal blocco dei margini posteriori delle faccette articolari superiori di C1 nelle fosse condilari occipitali, e inferiormente dallo scivolamento dei processi inferiori di C7 nei solchi inferoposteriori ai processi articolari superiori della prima vertebra toracica. La flessione finisce dove la convessità cervicale si appiana, trattenuta dall'apposizione delle proiezioni dei labbri inferiori dei corpi vertebrali sui corpi sottostanti. La flessione laterale cervicale e la rotazione sono sempre accoppiate, mentre l'inclinazione superomediale delle faccette articolari superiori distribuisce la rotazione durante la flessione laterale.

Si può considerare che il movimento cervicale coinvolga la colonna cervicale superiore (ad es. i complessi occipitoatlantoidei e atlantoepistrotici) e la colonna cervicale inferiore (C3-C7). Presso le articolazioni occipitoatlantoidee si verificano due movimenti fisiologici, quelli di flessione-estensione e quelli di flessione laterale. Le articolazioni atlantoepistrotiche consentono movimenti di flessione-estensione e di rotazione. Alcuni studi hanno suggerito che la massima flessione-estensione si verifica tra l'occipitale e C1; tuttavia, Frobin et al. (2002) hanno rilevato tra i 12,6° e i 14,5° di flessione-estensione a questo livello, che è inferiore rispetto a quella di altri livelli cervicali. La flessione cervicale totale varia da 45° a 58°, a seconda del metodo di valutazione, dell'età e del sesso; i soggetti più anziani e le femmine mostrano movimenti inferiori (Ordway et al. 1997, Trott et al. 1996). A livello intersegmentale, il movimento aumenta a partire dal secondo segmento cervicale, raggiunge il massimo a livello mediocervicale (14-17° registrati presso C4-C5), prima di ridursi alla giunzione tra la colonna cervicale e la colonna toracica (9,8-11,5° rilevati tra C6 e C7) (Frobin et al. 2002). Il range totale dei movimenti di flessione laterale spazia da 32° a 47°, riducendosi gradualmente con l'età e in base al sesso, mentre i movimenti di rotazione vanno da 63° a 78°. Il range di movimento intersegmentale varia da 4,7° a 6° per la flessione laterale tra C2 e C7, e da 2° a 12° per la rotazione (White e Panjabi 1990).

Nella regione toracica, soprattutto superiormente, tutti i movimenti sono limitati per non interferire con la respirazione. La mancanza di inclinazione verso l'alto delle faccette articolari superiori impedisce gran parte della flessione, mentre l'estensione è trattenuta dal contatto dei margini articolari inferiori con le lamine e con i processi spinosi adiacenti. La rotazione toracica è più libera, sebbene limitata dalle coste, ai livelli superiori. Il suo asse si trova nei corpi vertebrali della regione mediotoracica e davanti a essi nelle altre regioni, perciò la rotazione comprende un certo movimento laterale. La direzione delle faccette articolari consentirebbe la libera flessione laterale, ma è limitata nella regione toracica superiore dalla resistenza esercitata dalle coste e dallo sterno. La rotazione è di solito combinata con una lieve flessione laterale dello stesso lato.

Spesso il movimento nella colonna toracica è regionalizzato prendendo in considerazione regione toracica superiore, regione mediotoracica e regione toracica inferiore. Nella regione toracica superiore, i movimenti di flessione spaziano da 7,8 a 9,5°, aumentando fino a 10-11,4° nella regione mediotoracica e da 12,5° fino a 12,8° nella regione toracica inferiore (Willems et al. 1996). L'estensione è più costante, spaziando da 7,1 a 9,7° lungo tutta la colonna toracica. La flessione laterale è maggiore nella regione toracica inferiore, spaziando da 5,6 a 6,2° nella regione toracica superiore, da 7,9 a 8,1° nella regione mediotoracica e da 11,9 a 13,2° nella regione toracica inferiore. Tuttavia, la rotazione è più ampia nella regione mediotoracica, essendo compresa tra 11,8 e 15,9° nella regione toracica superiore, tra 21,5 e 25,3° nella regione mediotoracica, e tra 8,3 e 11,8° nella regione toracica inferiore.

Generalmente i movimenti di flessione sono maggiori rispetto a quelli di estensione o di flessione laterale nella regione lombare. La rotazione assiale avviene intorno a un centro di rotazione ubicato nell'*anulus* posteriore, ed è limitata dai contatti ossei delle faccette articolari dopo soli 1-2° di movimento. La transizione funzionale tra la regione toracica e quella lombare avviene di solito tra l'undicesima e la dodicesima vertebra toracica, dove solitamente le faccette articolari si adattano tra loro in maniera così aderente che una leggera compressione le blocca, impedendo qualunque movimento tranne la flessione.

Durante la flessione della colonna lombare vi è lo svolgimento o raddrizzamento della lordosi lombare. Pertanto, durante la massima estensione la colonna lombare assume un allineamento dritto o risulta leggermente curvata in avanti. Le normali escursioni di flessione lombare totale spaziano da 58 a 72° nei soggetti al di sotto dei 40 anni e da 40 a 60° dai 40 anni in poi; le femmine mostrano un'escursione ridotta rispetto ai maschi (Dvorak et al. 1995, McGregor et al. 1995). A livello intersegmentale, le giunzioni tra L3 e L4 e tra L4 e L5 mostrano la mobilità maggiore, circa 12° e 13° rispettivamente, mentre al livello più basso (L5/S1) è di soli 9° e ai livelli lombari superiori è di appena 8° e 10° rispettivamente (Pearcey et al. 1984). I movimenti durante l'estensione sono opposti a quelli visti durante la flessione. Le normali escursioni di estensione totale spaziano da 25 a 30° nei soggetti al di sotto dei 40 anni e da 15 a 20° dai 40 anni in poi. A livello intersegmentale, L5/S1 e L1/2 mostrano la mobilità maggiore con circa 5° di estensione, mentre i livelli rimanenti mostrano meno di 5° di estensione. Le escursioni di flessione laterale e di rotazione nella colonna lombare sono ridotte se paragonate ad altre regioni della colonna vertebrale. La flessione laterale totale spazia da 20 a 35°, mentre la rotazione da 25 a 40°; le escursioni di entrambi questi movimenti si riducono con l'età. La valutazione della rotazione intersegmentale e della flessione laterale si è dimostrata difficile a causa dei limiti delle tecniche di misurazione.

RUOLO DELLA MUSCOLATURA

Sebbene i muscoli muovano la colonna vertebrale, la maggior parte dell'attività muscolare è volta a fornire la stabilità necessaria al mantenimento della postura e a fornire una solida base alla funzione appendicolare. Da qui il concetto di "stabilità di base" presente nei moderni programmi di riabilitazione, soprattutto nei problemi legati allo sport.

È importante studiare il modo in cui i muscoli del dorso lavorano insieme a quelli della parete addominale, in particolare ai muscoli obliqui e trasverso dell'addome, e a quelli dell'arto inferiore. Il gruppo muscolare dell'ereettore della colonna, il muscolo obliquo interno e il muscolo trasverso dell'addome sono anatomicamente e funzionalmente connessi dalla fascia toracolombare (che racchiude i primi e dà inser-

zione agli ultimi). Tale fascia, insieme con l'intelaiatura del tessuto collagene presente nei muscoli del dorso, ha un ruolo importante nella resistenza al piegamento anteriore del tronco e durante la manipolazione. La fascia è tesa principalmente dalla flessione del tronco, anche se questa tensione può essere leggermente aumentata dalla trazione laterale dei muscoli dell'addome. È funzionalmente vantaggioso generare tensione nella fascia e nelle guaine muscolari, perché l'energia di tensione elastica accumulata in questi tessuti stirati può essere usata per favorire il ritorno del tronco alla posizione eretta, riducendo così il costo metabolico del movimento (Adams et al. 2006). La fascia toracolombare può anche avere un ruolo importante nel trasferimento di carico tra il tronco e gli arti inferiori; la tensione della fascia può essere aumentata dall'azione dei muscoli grande gluteo e ischiocrurali come anche dalla flessione del tronco.

Muscoli che producono movimenti vertebrali

La colonna vertebrale è mossa sia direttamente da muscoli intrinseci sia indirettamente da muscoli estrinseci. La gravità è sempre coinvolta: i movimenti in presenza di gravità solitamente implicano la contrazione eccentrica dei muscoli antagonisti. La flessione è esercitata dai muscoli lungo della testa, lungo del collo, scaleni, sternocleidomastoideo e retto dell'addome di entrambi i lati, sostenuti nella regione lombare dai muscoli obliqui dell'addome; l'estensione è esercitata dal complesso dell'ereettore della colonna, dal gruppo del trasverso spinale, dal muscolo splenio, dal muscolo semispinale della testa e dal muscolo trapezio di entrambi i lati, insieme con i muscoli suboccipitali; la flessione laterale ha luogo grazie ai muscoli lunghissimo ipsilaterale, ileocostale, obliqui dell'addome, flessori e quadrato dei lombi; la rotazione è effettuata dai muscoli sternocleidomastoideo, splenio del collo, obliqui dell'addome, rotatori e multifido.

FATTORI COINVOLTI NELLA STABILITÀ

L'aspetto più interessante della colonna vertebrale è la combinazione di mobilità, stabilità, sostegno del peso e protezione delle strutture nervose in essa contenute, indipendentemente dalla posizione. Gran parte della stabilità della colonna vertebrale dipende da un controllo muscolare dinamico, ma vi sono anche stabilizzatori "statici" ossei e legamentosi. Esiste una notevole variazione tra i segmenti della colonna in termini di stabilità e mobilità: i livelli più mobili sono i meno stabili. Questi ultimi sono i segmenti in cui il rapporto tra l'altezza del disco intervertebrale e l'altezza del corpo vertebrale è più alto. La stabilità può essere compromessa da danni a una qualunque di queste strutture.

Tutte le regioni vertebrali possono subire traumi. Quella a mobilità elevata (ad es. l'articolazione atlantoepistrotica) e le articolazioni tra regioni mobili e regioni relativamente fisse (ad es. cervicotoracica, toracolombare) sono particolarmente vulnerabili e possono essere soggette a danni strutturali gravi, spesso accompagnati a lesioni nervose e midollari. Le lesioni della colonna possono interessare i tessuti molli (legamenti, capsule articolari e muscoli) o possono interessare anche le strutture ossee. Lesioni puramente legamentose/capsulari che portano a instabilità sono difficilmente diagnosticabili in assenza di segni radiologici macroscopici. Nella colonna cervicale, la sublussazione e la dislocazione delle faccette articolari solitamente si verificano senza lesione ossea per via dell'orientamento delle faccette articolari.

Infezioni croniche di vario tipo (ad es. tubercolosi) possono colpire le vertebre e causarne la deformazione e il collasso, possono danneggiare le proprietà meccaniche e comprometterne la funzione neuroprotettiva. Infezioni acute, a diffusione locale o ematogena, possono provocare accumuli di pus entro il canale vertebrale causando compressione del midollo spinale (ascesso epidurale).

L'integrità delle vertebre può anche essere compromessa da malattie maligne, soprattutto metastatiche. Le vertebre sono abbondantemente vascolarizzate per tutta la vita e gran parte dei tumori più comuni (della mammella, dei bronchi) si diffonde attraverso il sistema arterioso. Tumori del sistema emopoietico (mieloma multiplo) in genere colpiscono anche le vertebre. Il carcinoma prostatico metastatizza preferenzialmente alla colonna vertebrale, spesso usando il circolo venoso (plesso di Batson) piuttosto che il circolo arterioso (Batson 1957). Possono crearsi depositi metastatici entro lo spazio epidurale con conseguente compressione del sacco durale a livelli multipli.

Malattie infiammatorie sistemiche possono provocare sia deformità sia instabilità della colonna vertebrale. L'artrite reumatoide provoca l'infiammazione delle faccette articolari e l'indebolimento dei legamenti con conseguente instabilità soprattutto della regione cervicale. La spondilite anchilosante e altre artriti sieronegative colpiscono le articolazioni e le inserzioni dei legamenti (entesi), con conseguente ossificazione ectopica delle strutture collageniche, fusione (anchilosi) dei corpi e delle faccette articolari e perdita delle curvature spinali fisiologiche. Nella DISH (iperostosi scheletrica idiopatica diffusa) si hanno neoformazioni ossee diffuse presso le articolazioni della colonna vertebrale. Pare che tali condizioni aumentino la stabilità della colonna vertebrale a spese della sua mobilità e della sua funzionalità, ma una colonna anchilosata è molto suscettibile a fratture, con aumentato rischio di danno neurale.

La piena stabilità e la capacità di reggere il carico richiedono entrambi corpi vertebrali e dischi intervertebrali intatti. Le precedenti ipotesi circa la relativa importanza dei complessi disco-corpo e degli elementi posteriori si sono dimostrate alquanto semplicistiche. Studi clinici hanno portato al "concetto delle tre colonne" della stabilità spinale (Denis 1983), per il quale la colonna vertebrale è suddivisa in tre parti longitudinali piuttosto che in due. La colonna anteriore è costituita dal legamento longitudinale anteriore, dalla metà anteriore del corpo vertebrale e dall'*anulus* fibroso anteriore. La colonna centrale è costituita dal legamento longitudinale posteriore, dalla metà posteriore del corpo vertebrale, dai peduncoli e dall'*anulus* fibroso posteriore. La colonna posteriore è costituita dall'arco neurale, dalle faccette articolari e dai complessi legamentosi posteriori. Maggiore è il numero di colonne colpite, più grave sarà l'instabilità; la lesione di due colonne è normalmente instabile.

Sebbene sia stato considerato il sistema più importante per la classificazione delle lesioni della colonna toracolombare, si obietta che il concetto semplifichi eccessivamente la biomeccanica della lesione. Un sistema di classificazione più recente, assistito dalla migliorata tomografia computerizzata, sottolinea l'importanza del complesso legamentoso posteriore nel determinare la stabilità della colonna vertebrale lesionata, oltre alla morfologia della lesione (compressione, traslazione/rotazione o distrazione) e alla condizione neurologica del paziente (intatta, lesione della radice del nervo, lesione del midollo spinale completa o incompleta, sindrome della cauda equina) (Lee et al. 2005).

La deformabilità elastica dei dischi intervertebrali permette l'inclinazione e la rotazione assiale tra i corpi vertebrali e inoltre aiuta a ridurre le accelerazioni verticali della testa. Il principale meccanismo antishock deriva dalle curve spinali che aumentano e diminuiscono leggermente durante la locomozione grazie alla tensione contensiva dei muscoli del tronco. L'energia tensoelastica nei tendini stirati dei muscoli è responsabile dell'assorbimento dei traumi.

Sia l'altezza corporea sia la stabilità spinale sono soggette a marcate variazioni nell'arco della giornata. L'altezza corporea è condizionata dai cambiamenti di posizione: dall'ortostatica alla clinostatica. Queste variazioni giornaliere sembrano essere causate da alterazioni delle regioni cervicale, toracica e lombare della colonna vertebrale. Studi condotti mediante stereofotogrammetria hanno dimostrato che il 40% delle variazioni giornaliere si verifica nella colonna toracica e ne altera il grado di cifosi, mentre un ulteriore 40% colpisce la colonna lombare, ma non ne altera la lordosi (Wing et al. 1992). Le maggiori variazioni nella lunghezza della colonna vertebrale si riscontrano negli adolescenti e nei giovani adulti. Entro 3 ore dal risveglio, al mattino, si verifica una perdita di altezza; la perdita totale è di 15 mm circa.

Anche se le curvature della colonna vertebrale partecipano alle variazioni di altezza, sono le alterazioni dei dischi intervertebrali a essere responsabili sia della perdita di altezza sia di alterazioni della stabilità. Studi mediante risonanza magnetica dimostrano che nell'arco delle 24 ore ha luogo un movimento dinamico di fluido in entrata e in uscita da un disco intervertebrale al corpo vertebrale adiacente. La posizione del corpo influisce sul movimento del fluido. Al mattino, i dischi intervertebrali sono imbevuti di acqua, i legamenti intervertebrali e l'*anulus* fibroso sono rigidi e rigidità e stabilità di curvatura intrinseca della colonna osteolegamentosa sono relativamente alte. Dopo diverse ore di normale attività, i dischi perdono il 20% circa di acqua e di altezza. Questi cambiamenti rendono i legamenti meno tesi e riducono di molto la rigidità di curvatura della colonna; ne risulterà che gran parte della stabilità della colonna dovrà essere fornita dalla muscolatura.

L'espulsione diurna di acqua dai dischi intervertebrali altera anche la distribuzione di carico compressivo sulla colonna. Con il progredire della giornata, la pressione idrostatica nel nucleo polposo cade e aumentano gli stress nell'*anulus* fibroso e nelle faccette articolari.

I legamenti della colonna e le capsule delle faccette articolari sono importanti nel mantenimento della stabilità. Il legamento longitudinale anteriore è molto forte e resiste allo spostamento traslazionale (taglio) delle vertebre e all'estensione. I legamenti del complesso posteriore resistono alla flessione e alla rotazione e la loro integrità determina la massima escursione di movimenti permessi. Questi legamenti possono sostenere l'intera colonna quando i muscoli sono a riposo (ad es. nella stazione eretta). Durante la massima flessione lombare, la colonna è sostenuta principalmente dalla fascia toracolombare e dall'intelaiatura collagenica dei muscoli del dorso elettricamente silenti.

I movimenti sono determinati e influenzati dalla forma e dall'orientamento delle faccette articolari, le cui superfici articolari stabilizzano la colonna principalmente resistendo ai movimenti di scorrimento orizzontale (taglio) e alla rotazione assiale. Nelle regioni più mobili le superfici articolari sono più piatte e più orizzontali; ciò risulta evidente confrontando una caratteristica faccetta articolare cervicale con una lombare.

Alcune regioni della colonna vertebrale sono ulteriormente stabilizzate da fattori extraspinali addizionali. La colonna toracica è stabilizzata dalla sua posizione, in quanto parte integrante della gabbia toracica, e dai suoi forti collegamenti legamentosi con le coste. Il sacro è effettivamente un elemento integrale virtualmente fissato dello scheletro pelvico.

Il contributo alla stabilità conferito dalla muscolatura è stato grosso modo sottovalutato. L'intera colonna vertebrale è stabilizzata dal "tirante", o effetto da stasi, dei muscoli lunghi che si inseriscono nel cingolo pelvico e scapolare, nella testa e nello scheletro appendicolare. Questo effetto è particolarmente significativo per il muscolo erettore della colonna, che controlla la postura globale e il movimento. I piccoli muscoli profondi del dorso sono quelli che meglio resistono ai movimenti di taglio tra le vertebre, poiché sono i soli a possedere l'angolazione sufficiente rispetto all'asse maggiore della colonna vertebrale per farlo in maniera efficace. I muscoli profondi possono anche mettere a punto i movimenti intervertebrali.

In clinica, è il percorso terapeutico più appropriato ed efficace per la maggior parte dei problemi del dorso, specialmente per la lombalgia cronica, il potenziamento muscolare, della resistenza e della coordinazione con i molti altri gruppi muscolari che contribuiscono alla stabilità (ad es. i muscoli del cingolo pelvico). Solo pochi casi traggono beneficio dalla chirurgia. Inoltre, la trascuratezza muscolare può spiegare il tasso relativamente alto di fallimento chirurgico.

Una lesione meccanica della colonna vertebrale può essere causata da movimenti di flessione, estensione, distrazione, rotazione, taglio o compressione; i movimenti che causano un danno sono in genere combinati, ad esempio flessione, rotazione assiale e compressione.

POSTURA ED ERGONOMIA

"Postura" è un termine descrittivo che denota la posizione relativa dei segmenti corporei a riposo o durante l'attività. Il mantenimento di una buona postura è un compromesso tra la minimizzazione del carico sulla colonna vertebrale e la minimizzazione del lavoro muscolare richiesto.

Il corpo eretto, quando è ben bilanciato, ha una linea di gravità che parte dal meato acustico esterno, passa attraverso il dente dell'epistrotrofeo, scende anteriormente al corpo della seconda vertebra toracica passando per il centro della dodicesima vertebra toracica e il retro del corpo della quinta vertebra lombare, terminando anteriormente al sacro. La posizione della linea di gravità si può spostare anteriormente con la locomozione e variare da un individuo a un altro.

La curvatura fisiologica della colonna cervicale è una lordosi. Tuttavia, in seguito a dolore, lesioni o scarsa ergonomia, essa può accentuarsi eccessivamente fino a dare una "posizione a mento sporgente", come avviene ad esempio nell'iperlordosi della colonna cervicale.

La colonna toracica si mantiene convessa posteriormente, e tale postura deriva soprattutto dalla struttura delle vertebre sottostanti. Tuttavia, questa curva o cifosi può accentuarsi dando al dorso un aspetto arrotondato. Postura ed ergonomia sbagliate possono portare a tali curvature esagerate, ma altre cause importanti sono tubercolosi, incuneazione o frattura da compressione di un corpo vertebrale, osteocondriti di Scheuermann, spondilite anchilosante, osteoporosi e carcinoma metastatico.

La colonna lombare si mantiene in lordosi, il cui grado dipende dall'angolo lombosacrale ed è normalmente di 30-45°. Tra i muscoli responsabili di questa postura vi sono i muscoli erettore della colonna, retto dell'addome, obliquo esterno e interno, grande psoas, iliaco, i muscoli glutei, bicipite femorale, semitendinoso e semimembranoso. La lordosi può essere aumentata (conseguentemente a una scarsa inscolatura addominale o a una forte muscolatura posteriore della coscia), diminuita, appiattita (frequente in soggetti con lombalgia acuta o cronica) o invertita.

Una deviazione posturale frequente che si riscontra lungo tutta la colonna vertebrale è la scoliosi, o curvatura laterale della colonna, che può essere strutturale, compensatoria o protettiva. Nella scoliosi strutturale, la curvatura laterale è associata a rotazione vertebrale e con l'anteroflessione la curvatura e la rotazione si accentuano. Tale scoliosi è frequente nelle ragazze e la sua causa è sconosciuta. La scoliosi può anche essere attribuita a disturbi preesistenti, quali distrofia muscolare, atrofia muscolare spinale o spina bifida. La scoliosi compensatoria si verifica quando la pelvi è inclinata lateralmente, ad esempio come conseguenza della disegualianza della lunghezza degli arti inferiori o dell'abduzione fissa o della deformità dell'adduzione a livello dell'articolazione dell'anca. Solitamente non esistono anomalie intrinseche della colonna e la scoliosi scompare dopo la correzione dell'inclinazione pelvica. La scoliosi ischiatica o antalgica è una deformità temporanea prodotta dall'azione protettiva dei muscoli in alcune condizioni algiche della colonna.

L'ergonomia è stata definita come "il modo in cui lavora l'uomo" e consente di fare una valutazione degli effetti che le mansioni e gli ambienti lavorativi hanno sulla biomeccanica posturale. Nachemson (1975) dimostrò che i dischi vengono maggiormente caricati durante la postura seduta e il sollevamento di pesi (in una posizione di sporgenza anteriore), quindi la postura seduta e il sollevamento di pesi hanno ricevuto una considerevole attenzione ergonomica.

Nella postura seduta l'obiettivo è stato determinare il tipo di seduta e l'angolo di reclinazione che consentono la minore pressione discale e la minore attività muscolare paraspinale. Quando ci si siede con le anche e le ginocchia flesse a 90°, la pelvi ruota posteriormente appiattendolo la lordosi lombare e, di conseguenza, aumentando il carico sui dischi intervertebrali. Per questo attualmente si consiglia che durante la postura seduta l'angolo tra il tronco e la coscia resti tra i 105° e i 135°, con il sacro inclinato a 16° e la quarta e la quinta vertebra lombare sostenute.

Nel sollevamento di pesi cospicui hanno luogo una considerevole compressione iniziale dei dischi intervertebrali lombari e un grande aumento della pressione toracica e intraddominale. La forza compressiva che agisce sulla colonna è ripartita tra i corpi vertebrali e l'arco neurale. Nella colonna lombare, l'arco neurale resiste al 20% di questa forza dopo che l'altezza dei dischi è stata ridotta dall'espulsione di fluidi e quando la colonna è in posizione eretta. Tuttavia, il restringimento discale legato all'età può far sì che l'arco neurale resista a più del 50% della forza compressiva, il che potrebbe spiegare perché la degenerazione discale è frequentemente seguita dall'osteoartrite delle faccette articolari.

Durante il sollevamento di pesi, è consigliabile sfruttare maggiormente i muscoli delle gambe piuttosto che quelli del dorso. I carichi dovrebbero anche essere tenuti vicini al corpo per ridurre le leve delle braccia. Durante il sollevamento di pesi si consiglia anche l'inspirazione profonda per innalzare la pressione intraddominale, poiché si ritiene che possa dare un ulteriore sostegno alla colonna lombare. La colonna è a rischio quando il sollevamento si combina alla torsione, al piegamento laterale e a posture asimmetriche. Tuttavia, il sollevamento di carichi pesanti rimane uno dei principali fattori di rischio per la colonna insieme alla vibrazione dell'intero corpo, alla postura seduta prolungata, alla torsione e al piegamento.

ANATOMIA DI SUPERFICIE

PUNTI DI REPERE SCHELETRICI

Processi spinosi vertebrali

Lungo la linea mediana decorre un solco dalla protuberanza occipitale esterna superiormente fino alla fessura natale fra le natiche inferiormente (Figg. 35.58 e 35.59). Il solco (fra le natiche) non è molto accentuato nella regione cervicale inferiore mentre è più profondo nella regione medio lombare. Inferiormente, esso si allarga fino a una regio-

ne triangolare appiattita, il cui apice giace all'inizio della fenditura natale e corrisponde al terzo processo spinoso sacrale. La palpazione del solco mediano evidenzia le curvature sagittali della colonna (si veda Fig. 35.59): la curvatura cervicale è convessa anteriormente (lordosi) e si estende dalla prima vertebra cervicale alla seconda vertebra toracica; la curvatura toracica è concava anteriormente (cifosi) e si estende dalla seconda alla dodicesima vertebra toracica; la curvatura lombare è convessa anteriormente e si estende dalla dodicesima vertebra toracica alla sporgenza lombosacrale. La protuberanza occipitale esterna è sottocutanea e palpabile sulla superficie posteroinferiore del cranio, partendo dal basso. L'inion è il punto situato su questa protuberanza sul piano mediano. Il tubecolo sull'arco posteriore dell'atlante (C1) è impalpabile, mentre il processo trasverso di C1 è palpabile come massa indistinta lungo il muscolo sternocleidomastoideo appena sotto l'apice del processo mastoideo. Il processo spinoso di C2 è la prima caratteristica mediana palpabile, posizionato diversi centimetri al di sotto dell'inion. Le estremità dei processi spinosi della maggior parte delle vertebre cervicali sono nascoste dal legamento nucale sovrastante, che forma una cresta mediana rialzata che può essere palpata in seguito alla flessione del collo. Il legamento nucale termina inferiormente presso il processo spinoso della settima vertebra cervicale (C7, vertebra prominente), che è la proiezione maggiormente visibile in questa regione. Il processo spinoso della prima vertebra toracica (T1) è palpabile immediatamente al di sotto di essa e generalmente è più prominente rispetto al processo spinoso di C7. L'identificazione dei rimanenti processi spinosi toracici non è semplice, neppure in soggetti magri durante la flessione completa del tronco, a causa del modo in cui si sovrappongono l'uno sull'altro nella regione mediotoracica. Nelle regioni toraciche superiore e inferiore, le estremità dei processi spinosi toracici giacciono di fronte alla parte superiore del corpo della vertebra immediatamente sottostante. Nella regione mediotoracica, i processi spinosi giacciono di fronte alla parte inferiore della vertebra sottostante. L'estremità del processo spinoso di ciascuna vertebra lombare solitamente può essere palpato senza difficoltà, soprattutto se il tronco è flessso. Ciascun processo spinoso giace di fronte alla parte inferiore del corpo vertebrale e al disco intervertebrale situato inferiormente. Gli spazi interspinosi sono rappresentati da una depressione palpabile tra processi spinosi adiacenti.

Livelli spinali dei visceri

Nell'adulto, il midollo spinale termina, in media, a livello del terzo medio del corpo di L1 (spaziando dal terzo medio di T11 al terzo medio di L3); nel 25% dei casi, il midollo spinale termina inferiormente al livello del disco intervertebrale L1/L2 (Macdonald et al. 1999). Nel bambino, il livello della terminazione del midollo spinale varia con l'intervallo di età studiato. In media il midollo spinale termina in corrispondenza del terzo inferiore del corpo di L1 (spaziando dal terzo inferiore di T12 al terzo medio di L2) (Kesler et al. 2007), ma può perfino terminare in corrispondenza di L3 nei bambini più piccoli (Malas et al. 2001). I processi spinosi vertebrali palpabili possono essere usati come punti di repere dei livelli viscerali. Alcuni dei più importanti sono mostrati nella Tabella 35.3 (le piccole differenze tra i due lati sono state ignorate).

Punti di repere scapolari

La forma del dorso nella regione toracica superiore è determinata in gran parte dalla scapola e dai muscoli che vi si inseriscono. I punti di repere ossei scapolari sono più evidenti quando le braccia pendono ai lati (si vedano Figg. 35.58A e 35.59). La scapola sovrasta le coste dalla seconda alla settima. L'angolo superiore della scapola è palpabile attraverso il muscolo trapezio, mentre quello inferiore attraverso il muscolo grande dorsale; questi angoli sono uniti dal margine mediale della scapola, che decorre verticalmente. La spina scapolare decorre sottocutanea ed è facilmente palpabile dalla sua radice, medialmente, al processo acromiale, lateralmente. Quando il braccio è disteso lungo il corpo, il processo spinoso di T3 è a livello con la spina scapolare, mentre il processo spinoso di T7 è a livello con l'angolo inferiore.

Punti di repere ossei pelvici posteriori e sacrococcigei

Sulla parte inferiore del dorso la cresta iliaca può essere palpata per tutta la sua lunghezza e può essere individuata posteriormente e superiormente dalla spina iliaca anteriore superiore fino al suo punto più alto,



Fig. 35.58 A-C. Anatomia di superficie del dorso. Legenda: **A.** 1, solco mediano; 2, spina scapolare; 3, muscolo trapezio (tra le linee nere continue); 4, triangolo di auscultazione; 5, muscolo grande dorsale (tra le linee nere tratteggiate); 6, triangolo lombare (di Petit); 7, spina iliaca posteriore superiore; 8, parte superiore della fessura natale (in prossimità di S3). **B.** 9, legamento nucale; 10, processo spinoso di C7 (vertebra prominente); 11, processo spinoso di T1. **C.** 1, muscolo erettore della colonna (la linea nera rappresenta il margine laterale); 2, regione della terminazione del midollo spinale (bianco): spazia dal terzo medio di T11 al terzo medio di L3; 3, livello medio della terminazione del midollo spinale (rosso): terzo medio del corpo vertebrale di L1 che corrisponde alla parte inferiore dello spazio interspinoso T12/L1; 4, dodicesima costa (linea nera tratteggiata); 5, regione di intersezione del piano sopracristale con la colonna vertebrale (azzurro): spazia dalla giunzione L2/L3 alla giunzione/spazio interspinoso tra L4 e L5; 6, punto più alto della cresta iliaca e piano sopracristale (linea di Tuffier): quasi sempre interseca la colonna vertebrale da L4 alla giunzione L4/L5; 7, spina iliaca posteriore superiore e piano interspinoso, delineati da una rientranza cutanea (fossetta di Venere). Si noti la sovrapposizione tra la regione 5 e la regione della terminazione del midollo spinale.

e quindi inferiormente e medialmente fino alla spina iliaca posteriore superiore, che è sovrastata da una fossetta cutanea. Per individuare i punti di repere durante una puntura lombare, viene impiegata una linea (di Tuffier) che unisce i punti più alti delle creste iliache. Questa linea attraversa la colonna vertebrale in corrispondenza del corpo di L4 o del disco intervertebrale L4/L5 nella maggior parte dei soggetti (Render 1996, Walsh et al. 2006, Chakraverty et al. 2007) (si veda Fig. 35.59). Si riscontra una maggiore variabilità nei neonati, nelle femmine e nei soggetti obesi. Si noti che quando il soggetto si trova in decubito laterale (su di un lato), il solco di tessuto molle mediano può non coincidere con il piano mediano, soprattutto nella regione lombare degli obesi. Può essere necessaria un'accurata palpazione per identificare i processi spinosi vertebrali in questa posizione. I processi spinosi delle vertebre sacrali sono più piccoli e meno definiti rispetto a quelli delle altre vertebre.

La palpazione individua le spine iliache posteriori superiori lungo una linea che va dalla giunzione vertebrale L5-S1 al processo spinoso di S2 (Kim et al. 2007), mentre la valutazione radiografica mostra che il margine inferiore delle spine iliache posteriori superiori è quasi sempre coincidente con il secondo processo spinoso sacrale (McGaugh et al. 2007) (si veda Fig. 70.16). Quest'ultimo rappresenta un utile punto di repere per il limite inferiore del sacco durale nell'adulto. L'apice del cocchige può essere sentito profondamente accanto al centro della fessura natale. Il movimento delle dita in direzione craniale permette la palpazione delle creste rialzate delle corna del sacro su ciascun lato della linea mediana; esse demarcano lo iato sacrale, formando quindi il punto di repere per l'esecuzione del blocco anestetico caudale.

PUNTI DI REPERE MUSCOLOTENDINEI

Nelle regioni cervicali superiore e media il solco mediano giace tra le prominente cilindriche formate principalmente dai muscoli semispinali, che sono accentuate dall'estensione del collo sotto resistenza. Nelle regioni toracica e lombare, un ampio rilievo prodotto dal gruppo muscolare dell'ereettore della colonna si estende per circa un palmo ai



Fig. 35.59 Anatomia di superficie del dorso, veduta obliqua. Legenda: 1, muscolo trapezio (fibre superiori); 2, solco mediano; 3, spina scapolare; 4, muscolo trapezio (le fibre inferiori che sovrastano il muscolo erettore della colonna); 5, triangolo di auscultazione; 6, angolo inferiore della scapola; 7, muscolo erettore della colonna; 8, triangolo lombare (di Petit); 9, spina iliaca posteriore superiore; 10, porzione superiore della fessura natale: in prossimità del processo spinoso di S3; C7, T7, processi spinosi delle vertebre C7 e T7.

lati del solco mediano e si trova tra la cresta iliaca e la dodicesima costa (si veda Fig. 35.59). Il margine laterale di questo rilievo, quindi, attraversa le coste presso i loro angoli, spostandosi medialmente a mano a mano che sale. Il gruppo muscolare può essere osservato estendendo il dorso contro resistenza.

Il muscolo trapezio è un muscolo triangolare piatto che copre la nuca e le spalle (si vedano Figg. 35.51 e 35.58A). Insieme, i due muscoli trapezi ricordano un trapezio nel quale due degli angoli corrispondo-

Tabella 35.3 Processi spinosi vertebrali come punti di repere viscerali

Processo/ spazio spinoso	Livello del corpo vertebrale	Visceri
C5	C6	Cartilagine cricoidea, inizio dell'esofago
C7	C7-T1	Apice del polmone
T3	Terzo superiore T4	L'aorta raggiunge la colonna vertebrale, terzo medio della spina scapolare
Spazio T3-T4	Disco T4-5	Piano sternale/angolo di Louis
T4	Terzo superiore T5	Biforcazione della trachea, concavità dell'arco aortico, giunzione vena azygos-vena cava superiore, biforcazione del tronco polmonare, margine superiore del cuore
T7	Terzo superiore T8	Angolo inferiore della scapola, margine inferiore del cuore, la vena cava inferiore attraversa il diaframma, tendine centrale del diaframma
T10	Terzo superiore T11	Margine inferiore del polmone, cardias; margine superiore del rene
Spazio T12-L1	Terzo medio L1	Livello inferiore della pleura, piloro, piano transpilorico, ilo del rene sinistro, origine delle arterie renali e dell'arteria mesenterica superiore, pancreas (collo), terminazione del midollo spinale
Spazio L1-L2	Terzo medio L2	Pancreas (testa), flessura duodenodigunale
Spazio L2-L3	Terzo medio L3	Margine inferiore del rene
Spazio L3-L4	Terzo medio L4	Biforcazione dell'aorta
Spazio L4-L5	Terzo medio L5	Formazione della vena cava inferiore

no alle spalle, un terzo alla protuberanza occipitale esterna e il quarto al processo spinoso della dodicesima vertebra toracica. Su ciascun lato i margini anterosuperiori del muscolo formano il limite posteriore del triangolo posteriore del collo e può essere visto nei soggetti muscolosi, soprattutto quando si alzano le spalle contro resistenza o con l'estensione e la flessione laterale del collo contro resistenza. Le fibre inferiori si vedono meglio quando il soggetto spinge forte entrambe le mani contro un muro tenendo i gomiti estesi.

Il muscolo grande dorsale occupa la metà inferiore del dorso. Esso attraversa i processi spinosi delle vertebre da T7 verso il basso, la fascia toracolombare e la cresta iliaca posteriore, fino alla piega ascellare posteriore. Nei soggetti magri, con il braccio in adduzione contro resistenza, il margine inferolaterale può essere facilmente delineato fino alla cresta iliaca. Il margine superiore decorre orizzontalmente dal processo spinoso di T7 fino all'angolo inferiore della scapola e sulla piega ascellare posteriore.

Il triangolo di auscultazione (si vedano Figg. 35.51 e 35.58A) giace tra il margine superiore del muscolo grande dorsale, il margine inferolaterale inferiore del muscolo trapezio e il margine inferomediale del muscolo grande romboide, sebbene per semplicità quest'ultimo muscolo sia spesso sostituito dal margine mediale della scapola.

Il triangolo lombare (di Petit) (si vedano Figg. 35.51 e 35.58A), uno dei siti dove raramente compare l'ernia lombare primaria, giace inferiormente appena laterale al punto più alto della cresta iliaca, tra il confine inferolaterale del muscolo grande dorsale, il margine libero posteriore del muscolo obliquo esterno e la cresta iliaca.

ESAME CLINICO

L'esame clinico del dorso del tronco e della nuca si articola, nell'ordine, in ispezione, palpazione e movimento. L'esame sarà stabilito in base alle circostanze di presentazione e alla storia clinica, e può inclu-

dere osservazioni muscoloscheletriche, neurologiche e vascolari. Informazioni rilevanti sull'esame neurologico e vascolare della cute e materiale relativo ai movimenti spinali e all'innervazione profonda sono state fornite sopra. La palpazione della regione implica l'attento rilevamento dei punti di repere ossei e muscolotendinei descritti sopra, al fine di identificare soprattutto asimmetrie, deformità e morbidezze. Si noti che, a eccezione dei processi spinosi, la maggior parte degli elementi ossei vertebrali e quasi tutte le articolazioni intervertebrali non sono palpabili da dietro. Nelle regioni delle lordosi (curvatura della colonna sul piano sagittale con convessità anteriore, ad esempio mediocervicale, mediolombare e lombare inferiore), alcune parti della colonna vertebrale possono spesso essere palpate con cura anteriormente in soggetti magri rilassati.

Bibliografia

- Adams MA, Bogduk N, Burton K et al 2006 *The Biomechanics of Back Pain*, 2nd ed. Edinburgh: Elsevier, Churchill Livingstone.
A comprehensive and detailed source of information on the functional anatomy, tissue biology and biomechanics of the lumbar spine.
- Batson OV 1957 *The vertebral vein system*. Caldwell Lecture, 1956. *Am J Roentgenol Radium Ther Nuclear Med* 78:195-212.
A pioneering study of the venous plexuses of the vertebral column, which has become the standard of reference in its field.
- Bogduk N 2005 *Clinical Anatomy of the Lumbar Spine and Sacrum*, 4th ed. Edinburgh: Elsevier, Churchill Livingstone.
The most thorough text currently available on the topographical and functional anatomy of the lumbosacral spine, with over 1000 references. The book incorporates biomechanical and physiological information that is related to the clinical problem of low back pain.
- Denis F 1983 *The three column spine and its significance in the classification of acute thoracolumbar spinal injuries*. *Spine* 8:817-31.
A seminal paper for the understanding and classification of thoracolumbar instability.
- Groen GJ, Baljet B, Drukker J 1990 *Nerves and nerve plexuses of the human vertebral column*. *Am J Anat* 188:282-96.
An acetylcholinesterase whole-mount study of human fetal material giving detail of the perivertebral nerve plexuses and of the sinuvertebral nerves.
- MacNab I, McCulloch J 1990 *Backache*, 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins.
The functional anatomy of the lumbar spine, described as a basis for the clinical management of low back pain.
- Mercer S, Bogduk N 1999 *The ligaments and anulus fibrosus of human adult cervical intervertebral discs*. *Spine* 24:619-26; discussion 27-8.
A human cadaveric microdissection study showing that the cervical anulus fibrosus is an anterior crescent rather than a uniformly circumferential structure.
- Newell RL 1999 *The spinal epidural space*. *Clin Anat* (New York, NY) 12:375-9.
A review of the morphological, developmental and topographical aspects of the spinal epidural space.
- Viejo-Fuertes D, Liguoro D, Rivel J et al 1998 *Morphologic and histologic study of the ligamentum flavum in the thoraco-lumbar region*. *Surg Radiol Anat*: SRA 20:171-6.
A cadaver-based study detailing anatomical and histological findings with regard to the ligamentum flavum.
- Willard FH, Vleeming A, Schuenke MD et al 2012 *The thoracolumbar fascia: anatomy, function and clinical considerations*. *J Anat* 221:507-36.
A detailed review of the thoracolumbar fascia with regard to functional anatomy and how it plays a role in spinal stability and as a potential pain generator.

Le vertebre e i dischi intervertebrali rappresentano solo alcune delle principali manifestazioni della segmentazione corporea, o metamerismo. La catena di segmenti disposti in sequenza permette all'intera struttura di essere flessibile quando è mobilizzata dai muscoli implicati nel movimento. I segmenti corporei originari, i somiti, sono formati dal mesoderma parassiale epiteliale che si trova lateralmente al tubo neurale e alla notocorda nell'embrione nelle fasi iniziali dello sviluppo. I somiti forniscono alle popolazioni cellulari dell'embrione tessuto osseo e muscolare. Le vertebre si formano tra i segmenti corporei precoci dalla ricombinazione delle porzioni dei somiti sull'asse craniocaudale e il punto di inserzione dei muscoli alle vertebre adiacenti. Ciascuna vertebra si sviluppa bilateralmente per formare poi una porzione centrale, mediana, due archi laterali con i processi trasversi che si sviluppano lateralmente e dorsalmente al midollo spinale, e una porzione mediana dorsale con un processo spinoso. Ogni vertebra può essere identificata attraverso le variazioni di queste componenti. I dischi intervertebrali sono di duplice origine; l'*anulus* fibroso si sviluppa dallo sclerotomo e il nucleo polposo dalla notocorda.

Ciascuna vertebra si sviluppa bilateralmente per formare poi una porzione centrale, mediana, due archi laterali con i processi trasversi che si sviluppano lateralmente e dorsalmente al midollo spinale, e una porzione mediana dorsale con un processo spinoso. Ogni vertebra può essere identificata attraverso le variazioni di queste componenti. I dischi intervertebrali sono di duplice origine; l'*anulus* fibroso si sviluppa dallo sclerotomo e il nucleo polposo dalla notocorda.

SEGMENTAZIONE DEL MESODERMA PARASSIALE

Le cellule epiblastiche che entrano attraverso la superficie laterale del nodo primitivo e la porzione rostrale della linea primitiva diventano dipendenti, per ciò che riguarda il loro destino differenziativo, da uno specifico somite. Dopo aver attraversato la linea, le cellule quando migrano mantengono rapporti con le lamine basali, epiblastiche e ipoblastiche e per un certo periodo anche dopo aver raggiunto la loro destinazione. La destinazione finale è ogni lato della notocorda, dove la popolazione cellulare, inizialmente presomitica (mesenchima non segmentato), è detta mesoderma parassiale quando avviene la trasformazione da mesenchima a epitelio e si ha la formazione dei somiti. I somiti si formeranno da culture di mesoderma presomitico con o senza la presenza di tessuto del tubo neurale o tessuto nodale primitivo. Come per l'identificazione dell'origine dei somiti, la posizione dell'ingresso dell'epiblasto ci informa sullo specifico destino differenziativo delle cellule. Quindi quelle cellule che entrano attraverso la porzione laterale del nodo di Hensen, formano le due metà mediali dei somiti, mentre quelle che penetrano attraverso la linea primitiva circa 200 μ m caudalmente al nodo, vanno a costituire le metà laterali dei somiti. Non sembra che fra le due metà dei somiti ci sia interscambio cellulare.

La segmentazione bilaterale delle popolazioni mesoblastiche presomitiche parassiali, che si dividono in sfere epiteliali discrete, si verifica come un processo sequenziale lungo l'asse craniocaudale. Negli embrioni degli uccelli si forma una coppia di somiti ogni 90 minuti fino a quando si giunge al numero completo. L'aspetto molecolare di questa segmentazione sincrona è stato definito "orologio di segmentazione". È stato identificato come un processo di conservazione nei vertebrati, dai pesci ai mammiferi, ed è basato sulla produzione ciclica di RNA messaggero (mRNA) per la trascrizione dei geni correlati sia a Notch, un grande recettore transmembrana, sia a un numero di altri fattori, compresi membri dei segnali di Wnt e del fattore di crescita dei fibroblasti (FGF).

Gli stimoli all'espressione di mRNA, coordinati intrinsecamente, appaiono come un segnale attraverso il mesoblasto presomitico appena si formano i somiti. Appena le nuove cellule entrano nel mesoderma pa-

rasiale, caudalmente, esse iniziano fasi di sovraregolazione dei geni del ciclo cellulare seguite da sottoregolazione di questi stessi geni. Durante ciascun ciclo il mesoblasto presomitico più craniale andrà incontro a segmentazione e trasformazione da mesenchima a epitelio per formare il somite successivo.

Evidenze sperimentali (tratte dagli embrioni di pollo) mostrano che le cellule del mesenchima parassiale di nuova formazione vanno incontro a dodici di questi cicli prima di formare finalmente un somite (Pourquié e Kusumi 2001). Dunque, dall'ingresso attraverso la linea primitiva fino alla segmentazione un somite impiega circa 18 ore. Dato che il numero di somiti varia tra le specie dei vertebrati, è ipotizzabile che anche la durata della formazione dei somiti vari e possa essere maggiore negli embrioni umani. Infatti, apparentemente, i vertebrati con corpi allungati e dunque con molti somiti, formano più rapidamente i somiti, dal punto di vista della loro velocità di sviluppo, rispetto a quelli con i corpi più brevi, una scoperta che conferma la teoria che il numero di somiti è in parte regolato da proprietà cicliche, specie-specifiche, del mesoblasto presomitico (Richardson et al. 1998, Gomez et al. 2008).

La determinazione finale dei margini del somite non è stata ancora completamente chiarita, ma sembra richiedere una periodica repressione dei geni di Notch. Si pensa che le cellule del mesoblasto presomitico caudale siano mantenute in uno stadio immaturo grazie alla loro produzione di FGF8. Le cellule diventano capaci di segmentarsi quando i livelli di FGF8 vanno al di sotto di un certo valore. Esse si troverebbero quindi in stretta apposizione alle cellule che hanno segmentato (ossia il successivo somite craniale).

Questo campo di ricerca sta compiendo molti passi in avanti. Per una panoramica sulla segmentazione dei vertebrati e le sue implicazioni cliniche, si veda Pourquié (2011). Un riepilogo dei processi coinvolti nello sviluppo del mesoblasto parassiale, basato sul lavoro di Christ et al. (2000), è esposto nella Figura 36.1.

SVILUPPO DEI SOMITI

La somitogenesi e lo sviluppo dei somiti sono un processo costituito principalmente da cinque stadi (Figg. 36.2 e 36.3). Una porzione locale della parte più craniale del mesoblasto parassiale subisce una compattazione. Le cellule compattate subiscono una trasformazione mesenchimale/epiteliale, che determina una sfera epiteliale di cellule che circonda le cellule libere del somitocoele. Questa fase segna la segmentazione del mesoderma parassiale e la formazione dei somiti. Una volta definiti i limiti del somite, si assiste a una transizione epitelio-mesenchimale specifica per le varie regioni delle pareti ventrale e ventromediale del somite per formare lo sclerotomo mesenchimale. A mano a mano che l'embrione aumenta le sue dimensioni, le popolazioni di sclerotomi su ciascun lato diventano contigue con la notocorda e il tubo neurale. Il resto dell'epitelio somitico dorsolaterale rimane come lamina epiteliale del somite, chiamato anche dermomioto, un epitelio proliferativo che dà origine a (quasi) tutti i muscoli striati del corpo. Ha inizio la formazione del miotomo epiaiale. La segmentazione del mesoblasto parassiale, la trasformazione mesenchimale/epiteliale a formare i somiti epiteliali e i conseguenti processi evolutivi dei somiti (trasformazione epiteliale/mesenchimale per formare lo sclerotomo) si verificano tutti in una sequenza craniocaudale, caudalmente rispetto alla vescicola otica dalla fase 9.

L'apparato di Golgi, l'actina e l' α -actinina sono tutti situati nella regione apicale delle cellule somitiche epiteliali. Le ciglia si sviluppano sulla superficie libera. Le cellule sono unite da giunzioni strette (alcune molecole di adesione cellulare sono state dimostrate nei somiti epiteliali). La superficie basale, corrispondente alla circonferenza esterna del somite epiteliale sferico, si appoggia su una lamina basale che contiene collagene, laminina, fibronectina e citotassina. Processi che derivano

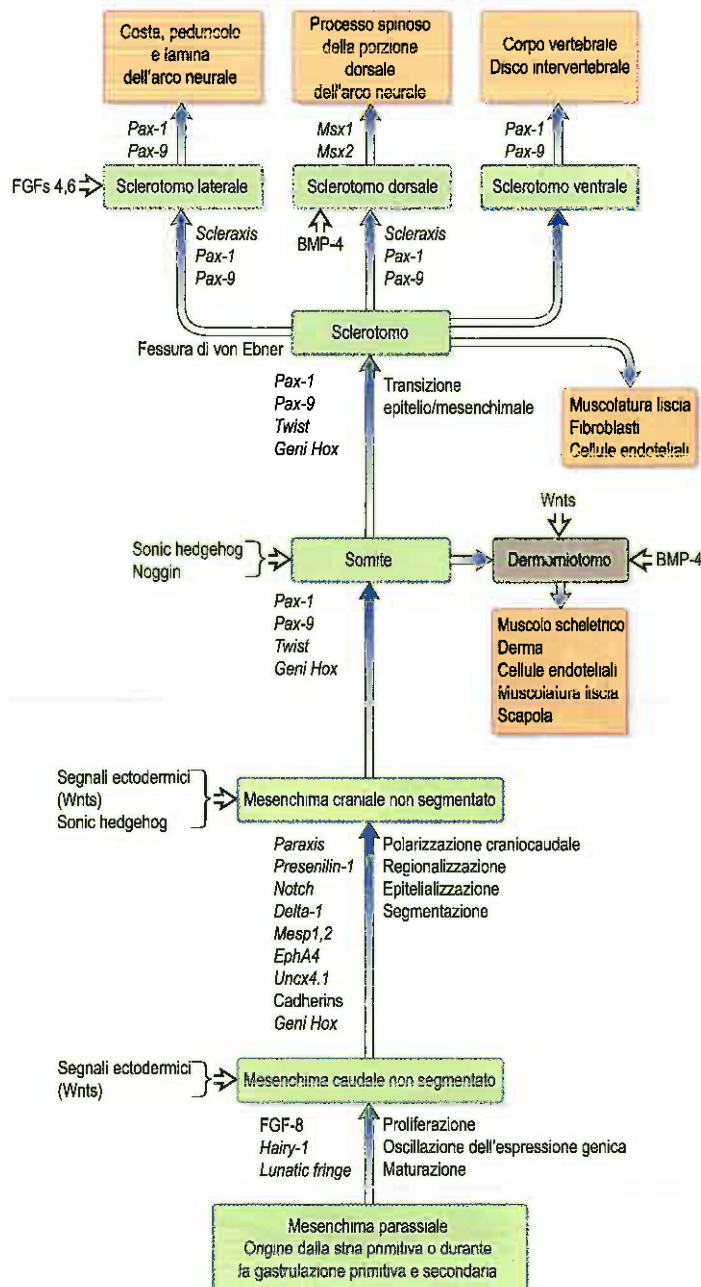


Fig. 36.1 Fasi di sviluppo del mesenchima parassiale nell'embrione di uccello. I segnali sono indicati dalle frecce aperte; i geni sono in corsivo. Abbreviazioni: BMP, proteina morfogenetica ossea; FGF, fattore di crescita dei fibroblasti. (Da Christ B, Huang R, Wilting J 2000 The development of the avian vertebral column. *Anat Embryol* 202: 179-94, Springer, con autorizzazione.)

dalle cellule somitiche attraversano la lamina basale per entrare in contatto con le lamine basali del tubo neurale e della notocorda. La morfogenesi dorsoventrale della colonna vertebrale putativa dipende dall'interazione del Sonic hedgehog (SHH) dalla notocorda/lamina del pavimento con Wnt1 e Wnt3a dalla lamina del tetto e con Wnt6 dall'ectoderma sovrastante.

La popolazione cellulare sclerotomica è stata suddivisa nel pollo ed è stato seguito il destino delle cellule (Christ et al. 2004) (Figg. 36.4-36.6). La porzione principale dello sclerotomo si definisce sclerotomo centrale; la porzione vicina alla notocorda, sclerotomo ventrale; e le porzioni adiacenti al dermomioto, sclerotomo dorsale e sclerotomo laterale. Lo sclerotomo centrale resta separato dal dermomioto; darà origine ai peduncoli, alle porzioni ventrali degli archi neurali e alle coste prossimali. Le cellule sclerotomiche ventrali, sempre laterali alla notocorda, proliferano per formare una popolazione cellulare assiale all'interno della matrice extracellulare dello spazio perinotocordale, ora chiamato rivestimento perinotocordale. Le cel-

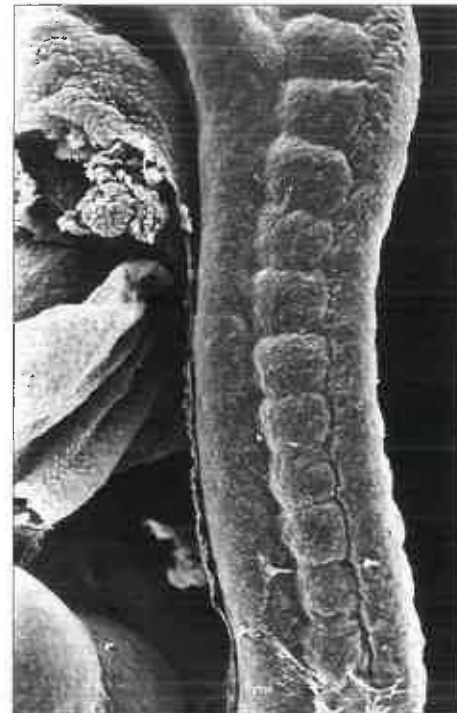


Fig. 36.2 Scansione elettromiografica della faccia laterale di un embrione che mostra i somiti. I somiti craniali si trovano al bordo superiore e i somiti più caudali si trovano al bordo inferiore. Si noti il cambiamento di dimensione dei somiti posti più cranialmente. (Fotografia di P Collins; stampa di S Cox, Electron Microscopy Unit, Southampton General Hospital.)

lule sclerotomiche dorsali si sviluppano relativamente tardi e invadono lo spazio tra la superficie ectodermica e il tubo neurale che si sta sviluppando e formano la porzione dorsale degli archi neurali. Le cellule sclerotomiche laterali danno origine alle coste distali e alle cellule endoteliali dei vasi sanguigni. Di solito c'è un'espansione dorsolaterale dell'intero sclerotomo piuttosto che la migrazione mediale di una popolazione di cellule sclerotomiche (Gasser 2006); questo è visibile nelle Figure 36.4-36.6. Inoltre, le cellule dello sclerotomo danno origine alle meningi che circondano il midollo spinale, ai tendini e ai legamenti locali. Le cellule del somitocle che restano mesenchimali durante tutta la formazione del somite, danno vita alle giunzioni vertebrali, ai dischi intervertebrali e alle coste prossimali (Christ et al. 2004).

Il dermomioto è un epitelo proliferativo che produce cellule da quattro lati (Fig. 36.7). La proliferazione dal versante dorsomediale produce cellule dal bordo craniale al caudale del dermomioto: esse si allungano al di sotto della sua superficie apicale poiché si muovono lateralmente. Altre cellule similmente proliferano dai bordi craniale e caudale del dermomioto e queste cellule inoltre si allungano attraverso di esso. Le cellule che sono prodotte da questi tre lati vengono comunemente chiamate miotomo epiassiale e daranno origine al muscolo scheletrico dorsale alle vertebre, ossia la muscolatura epiassiale. A livello degli arti le cellule si de-epitelizzano e migrano dalle estremità ventrolaterali del dermomioto nell'abbozzo degli arti. Le cellule prodotte da questo gruppo di somiti occipitali migrano anteriormente per dare origine alla muscolatura intrinseca della lingua. A livello degli arti, il miotomo ipoassiale darà origine alla muscolatura intercostale e addominale, e si estenderà dal margine ventrolaterale del dermomioto epiteliale nella parete corporea a mano a mano che lo sviluppo va avanti (Scaal e Christ 2004).

Si pensa che il somite dia origine alle porzioni segmentali del derma, della cute, del tessuto osseo e dei muscoli. Tuttavia, appare ora chiaro che il contributo dei somiti alla formazione della cute a livello epiteliale è limitato alla de-epitelizzazione delle cellule del dermomioto soltanto sopra la muscolatura epiassiale, che ha una distribuzione molto più piccola della porzione segmentale della cute, solitamente indicata col termine dermatomero. L'idea che un dermatomero embrionale, derivato dal somite, produca tutto il derma cutaneo è, infatti, superata.

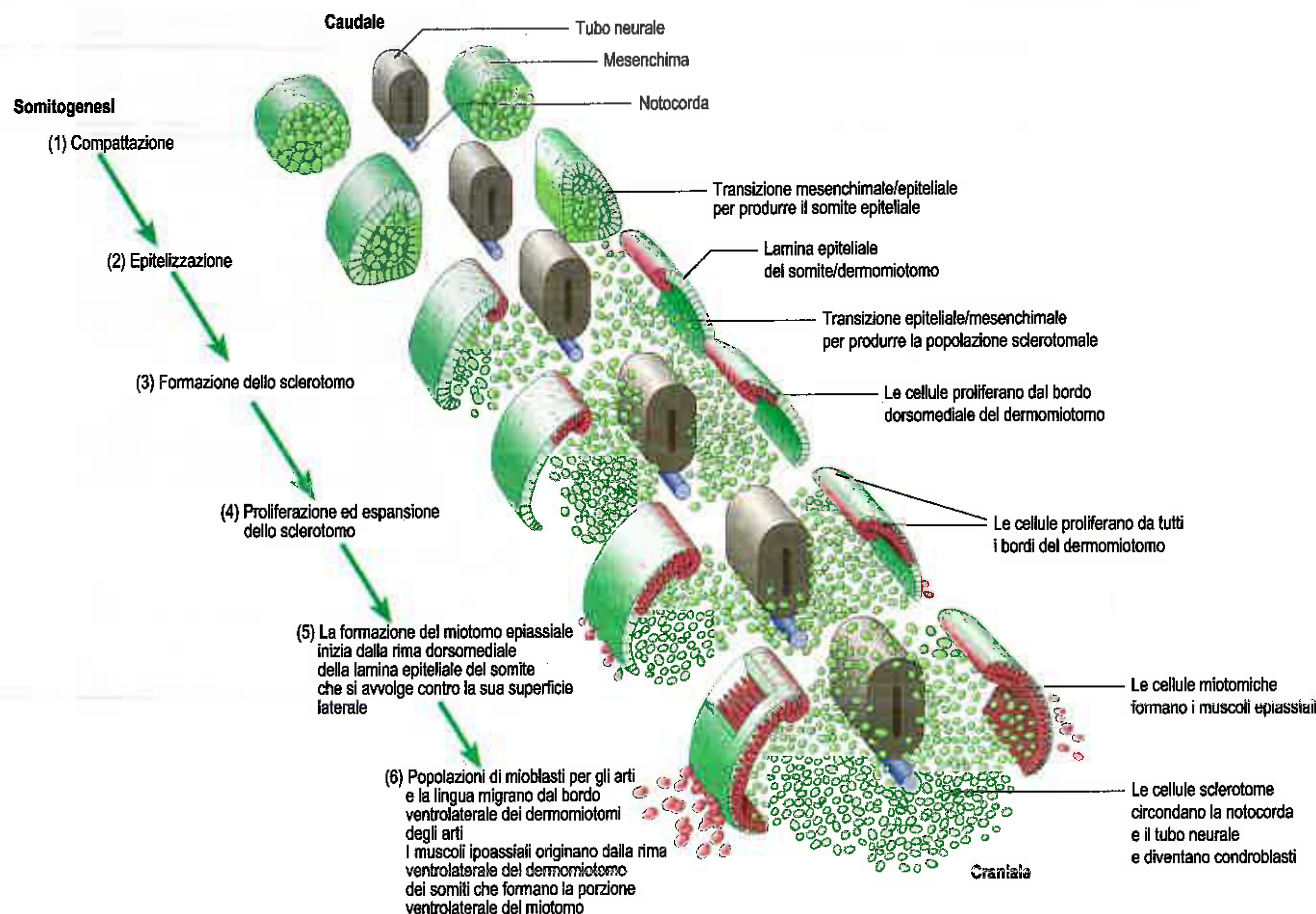


Fig. 36.3 Fasi della somitogenesi. Lo sviluppo avviene in direzione cranio-caudale. I somiti posizionati più cranialmente (in basso a destra) sono maggiormente sviluppati rispetto a quelli posizionati caudalmente (in alto a sinistra). A sinistra della figura si evidenziano le fasi della somitogenesi; a destra si forniscono informazioni più dettagliate.

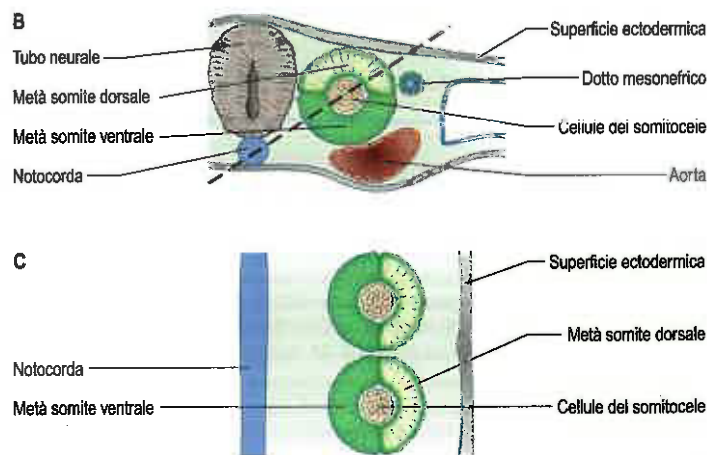
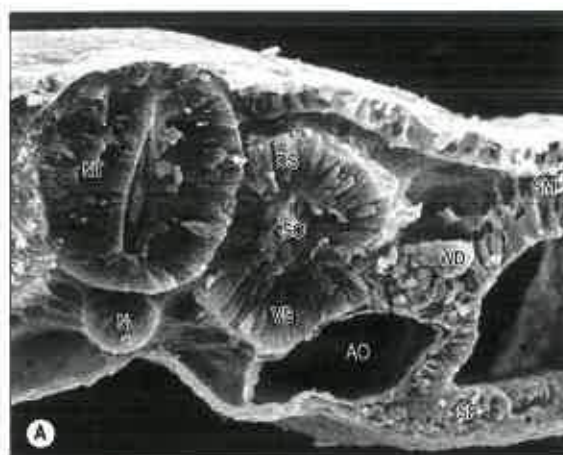


Fig. 36.4 Sviluppo dello sclerotomo. **A.** Micrografia a scansione elettronica di una sezione trasversale di un embrione di pollo di 2 giorni. **B., C.** Diagrammi delle sezioni trasversale (**B**) e longitudinale (**C**) attraverso i somiti; il piano in (**C**) è indicato dalla linea tratteggiata in (**B**). I somiti si trovano nella fase di epitelizzazione della somitogenesi. Abbreviazioni: AO, aorta; DS, somite dorsale; N, notocorda; NT, tubo neurale; SM, somatopleura; SO, somitocite; SP, splancno-pleura; VS, somite ventrale; WD, dotto di Wolff (dotto mesonefrico). (A. Per gentile concessione del Dr. Heinz Jürge Jacob, Bochum, Germany.)

La regolarità nella formazione dei somiti ci fornisce delle indicazioni per stadare gli embrioni. Lo schema di stadiazione proposto da Ordahl (1993) verrà usato nella successiva descrizione dello sviluppo di un somite. Ordahl ha notato che eventi morfogenetici avvengono in somiti successivi approssimativamente con la stessa frequenza. Il somite che si è formato più recentemente dal mesenchima non segmentato viene assegnato allo stadio I, il successivo allo stadio II, ecc. Quando

l'embrione ha costituito un somite aggiuntivo, le età dei somiti precedentemente formati aumentano di un numero romano. In base a questo schema, la compattazione avviene allo stadio 0; l'epitelizzazione allo stadio I; la formazione delle cellule sclerotomiche mesenchimali dallo stadio V; la formazione dei miotomi dallo stadio VI; la migrazione iniziale del bordo ventrolaterale del dermomiotomo e la produzione delle cellule miotomiche avvengono ancora allo stadio X.

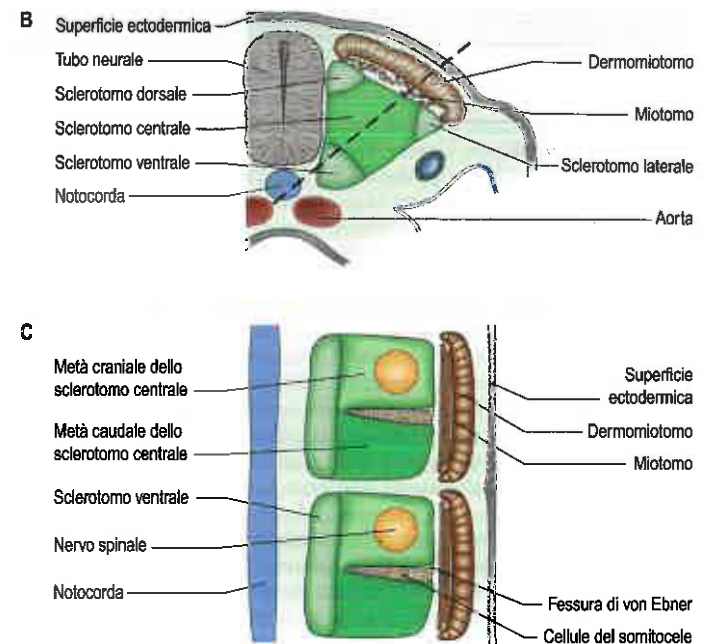


Fig. 36.5 Sviluppo dello sclerotomo. **A.** Micrografia a scansione elettronica di una sezione trasversale di un embrione di pollo di 3 giorni. **B,C.** Diagrammi delle sezioni trasversale (**B**) e longitudinale (**C**) attraverso lo sclerotomo che si sviluppa; il piano in (**C**) è indicato dalla linea tratteggiata in (**B**). Abbreviazioni: AO: aorta; DM, dermomiotomo; N, notocorda; NT, tubo neurale; SC, sclerotomo; SM, somatopleura; WD, dotto di Wolff (dotto mesonefrico). (A. Per gentile concessione del Dr. Heinz Jürgen Jacob, Bochum, Germany).

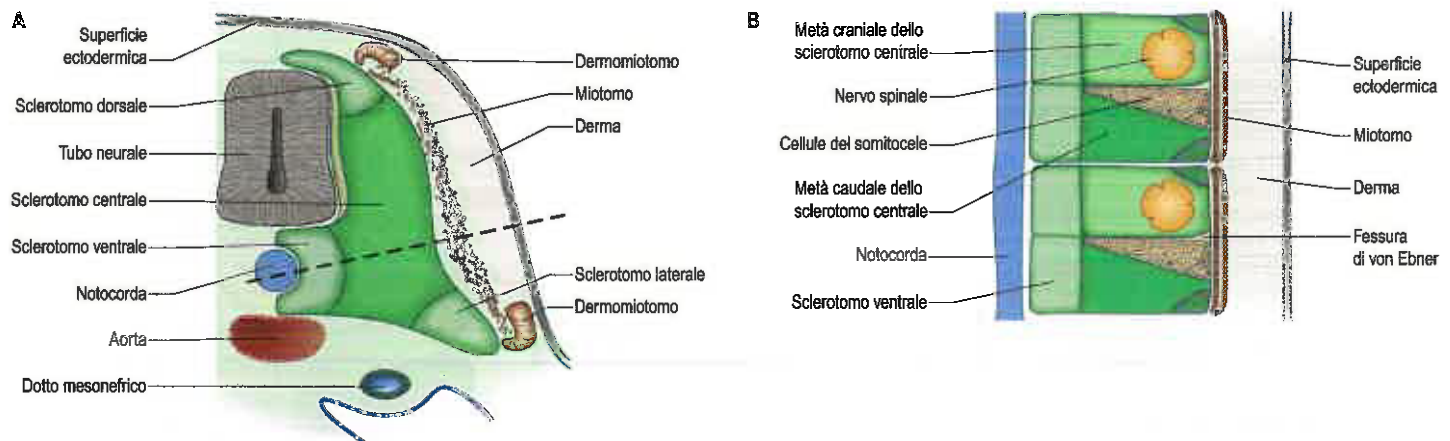


Fig. 36.6 Sviluppo laterale dello sclerotomo. **A.** Sezione trasversale. **B.** Sezione longitudinale attraverso la linea tratteggiata indicata in (**A**) che mostra le suddivisioni sclerotomiche.

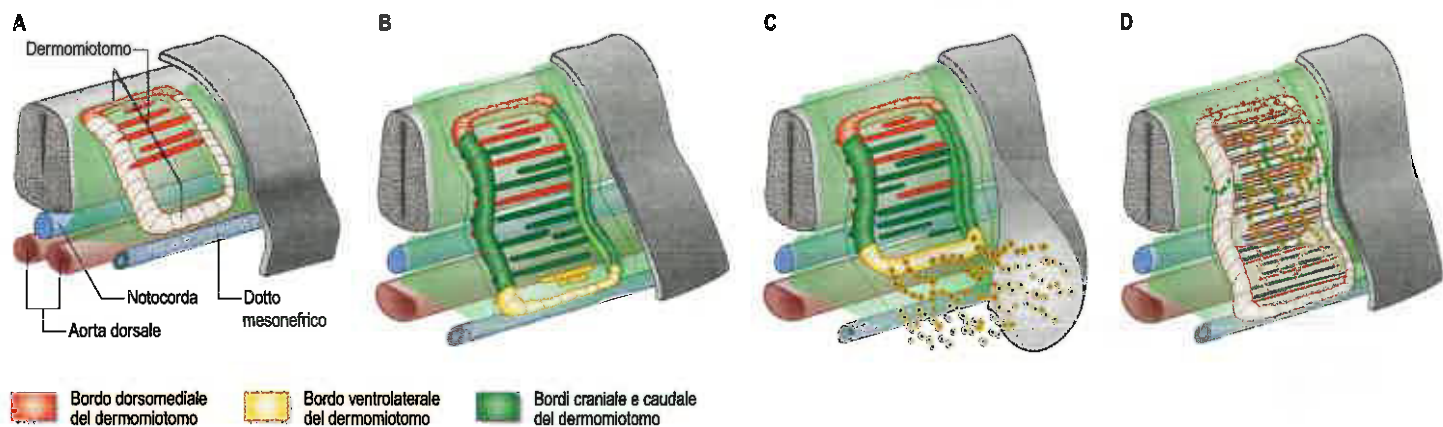
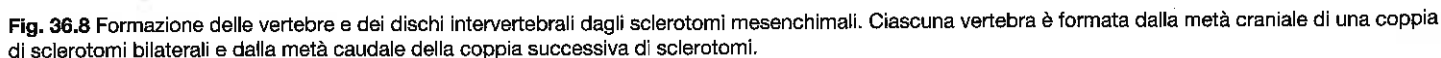


Fig. 36.7 A-D. Origine della muscolatura epiaissiale e ipoassiale dal dermomiotomo. **A.** Proliferazione iniziale del dermomiotomo. **B.** Dermomiotomo a livello degli arti che produce i mioblasti epiaissiali. **C.** Dermomiotomo a livello degli arti. Le cellule del dermomiotomo ipoassiale si de-epitelizzano dal margine ventrolaterale e migrano nell'abbozzo dell'arto. **D.** Il derma locale è formato lateralmente dalla de-epitelizzazione superficiale delle cellule del dermomiotomo.

L'aspetto iniziale di una vertebra tipica parte da questa ricombinazione delle due metà dello sclerotomo craniale e caudale (Fig. 36.10), seguita dalla crescita differenziale e dal modellamento del mesenchima sclerotomico che racchiude la notocorda e il tubo neurale. La porzione centrale racchiude la notocorda e si trova ventralmente al tubo neurale. La condensazione del mesenchima sclerotomico intorno alla notocorda, come anche, a destra e a sinistra, dei processi neurali, si

La natura segmentaria delle vertebre viene promossa dalla notocorda e dalla lamina del pavimento neurale, che stimola gli elementi ventrali delle vertebre e reprime le strutture dorsali, ossia i processi spinosi (si veda Fig. 9.7). L'escissione della notocorda negli embrioni nelle fasi iniziali dello sviluppo determina la fusione delle porzioni centrali e la formazione di una lamina cartilaginea ventrale al tubo neurale. La segmentazione dorsale è influenzata dai gangli spinali: la rimozione sperimentale dei gangli determina una fusione degli archi neurali e la formazione di una lamina cartilaginea uniforme, dorsale al tubo neurale.



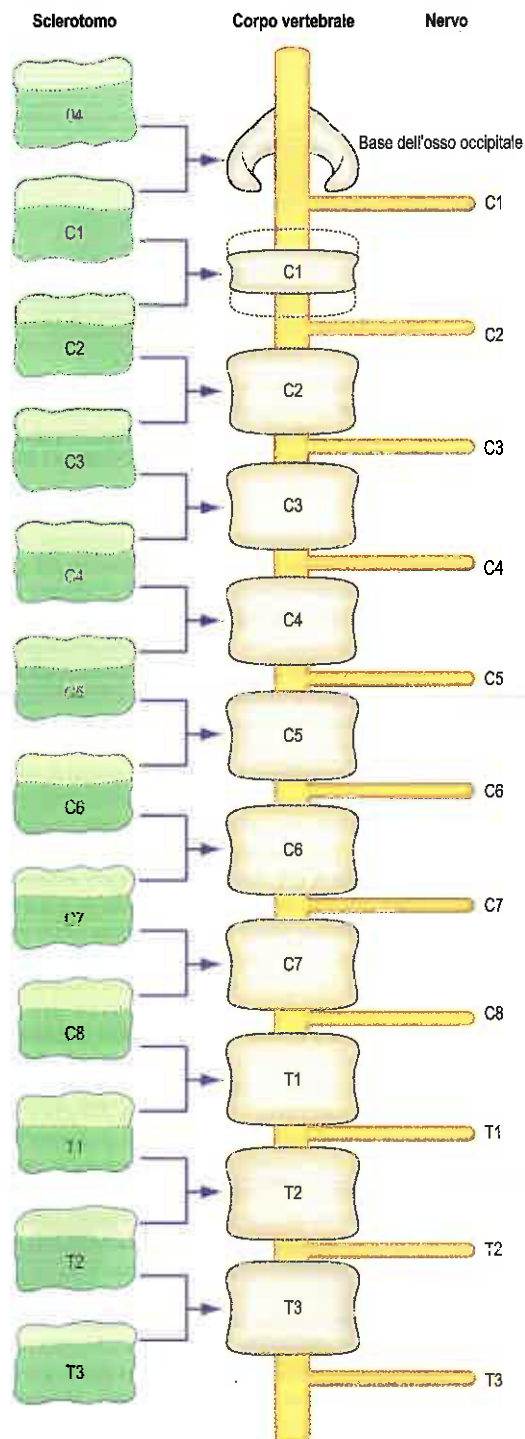


Fig. 36.9 Contributo dei somiti alla formazione delle vertebre. Ciascuno dei somiti fa sì che la radice ventrale cresca fuori dal midollo spinale. Quando gli sclerotomi si ricombinano, la metà craniale del primo sclerotomo cervicale si fonde con lo sclerotomo occipitale sovrastante contribuendo all'osso occipitale del cranio. I nervi cervicali che iniziano con C1 escono sopra la vertebra corrispondente. Il nervo C8 esce sotto la settima vertebra cervicale (C7) e i nervi successivi al di sotto delle loro vertebre corrispondenti. (Da Larsen WJ 1997 Human Embryology, 2nd edn. Edinburgh: Churchill Livingstone, con autorizzazione.)

DISCHI INTERVERTEBRALI

La porzione centrale delle vertebre deriva dalla metà craniale e caudale dello sclerotomo. Un disco intervertebrale è formato dalle cellule libere del somitocoele all'interno del somite epiteliale che migrano con le cellule caudali dello sclerotomo e dalle cellule della notocorda. Il mesen-

chima sclerotomico che forma la porzione centrale delle vertebre va a sostituire il tessuto notocordale. Al contrario, la notocorda si espande tra le vertebre che si stanno sviluppando, formando il nucleo polposo del disco intervertebrale con l'aiuto di aggregati di cellule e matrice (si veda Fig. 36.8; Fig. 36.11). La porzione intermedia di ciascun disco pericordale, che forma l'*anulus* fibroso, circonda il nucleo polposo e si differenzia in una zona esterna fibrosa organizzata in lamine, e in un manicotto internamente (che si trova accanto al nucleo polposo). La zona interna contribuisce allo sviluppo di quella esterna. Verso la fine del secondo mese di vita embrionale essa comincia a congiungersi con il tessuto notocordale e si trasforma infine in fibrocartilagine. Gli esperimenti di etichettatura genetica nel topo indicano che le cellule della notocorda fungono da precursori embrionali di tutte le cellule presenti all'interno del nucleo polposo del disco intervertebrale maturo (McCann et al. 2012).

Gli sclerotomi originali sono coestensivi con i segmenti metamerici corporei; ciascuna fessura sclerotomica, disco pericordale e disco intervertebrale in maturazione si trova opposto al centro di ciascun segmento corporeo fondamentale. Da questo deriva che i dischi corrispondono per livello ai fori intervertebrali (ossia formano il margine anteriore) ai loro nervi spinali misti, ai gangli, ai vasi e ai rivestimenti, tutte strutture a loro associate. Posteriormente, i forami sono delimitati dalle capsule sinoviali delle faccette articolari; mentre i margini delle incisive delle vertebre adiacenti si trovano cranialmente e caudalmente. Tutte queste strutture elencate (e tutte le altre associate) sono spesso definite segmentarie, mentre i corpi vertebrali presentano un'architettura intersegmentale a causa della loro modalità di sviluppo. (Per ulteriori discussioni sulle teorie della risegmentazione, si vedano Müller e O'Rahilly 1986, Huang et al. 2000, e Stern e Vasilias 2000.)

SVILUPPO DELLE VERTEBRE

I movimenti iniziali delle cellule sclerotomiche intorno al tubo neurale e l'espressione del collagene di tipo II segna lo stadio blastemiale dello sviluppo vertebrale (si veda Fig. 36.11). La condriificazione inizia allo stadio 17, quando comincia lo stadio cartilagineo. Ciascuna porzione centrale condriifica da un abbozzo cartilagineo. Ciascuna metà dell'arco neurale condriifica a partire da una zona centrale, cominciando nella sua base ed estendendosi dorsalmente nelle lamine e ventralmente nei peduncoli per raggiungere, espandersi e unirsi con la porzione centrale. Allo stadio 23 vi sono 33 o 34 vertebre cartilaginee, ma i processi spinosi non si sono ancora sviluppati, così l'aspetto globale è di spina bifida totale occulta. La fusione che darà luogo ai processi spinosi non avviene prima del quarto mese. I processi trasversi e quelli articolari condriificano in continuità con gli archi neurali. Le zone di mesenchima che non diventano cartilagine rappresentano i siti delle giunzioni articolari e il complesso delle giunzioni costovertebrali, all'interno delle quali più tardi compaiono le cavità sinoviali.

In genere le vertebre si ossificano da tre punti principali, uno in ciascun mezzo arco vertebrale e uno nella porzione centrale (si veda Fig. 35.21). I nuclei negli archi compaiono alle radici dei processi trasversi, e l'ossificazione si diffonde indietro nelle lamine e nei processi spinosi, mentre in avanti nei peduncoli e nelle porzioni posterolaterali del corpo, così come lateralmente nei processi trasversi e verso l'alto e verso il basso nei processi articolari. Classicamente si ritiene che i nuclei negli archi vertebrali compaiano prima nelle vertebre cervicali superiori dalla 9ª alla 10ª settimana, e successivamente nelle vertebre inferiori, raggiungendo i livelli lombari inferiori alla 12ª settimana. Tuttavia, in uno studio radiografico di feti umani asessuati (Bagnall et al. 1977), è stata notata una modalità di sviluppo che differiva da tale semplice sequenza craniocaudale. Una regolare progressione cervicale non è stata osservata. I nuclei prima sono comparsi nella regione cervicale inferiore/regione toracica alta, seguiti rapidamente da altri nella regione cervicale superiore. Dopo un breve intervallo è comparso un terzo gruppo nella regione toracolombare inferiore e quindi sono apparsi i restanti nuclei, che si sono diffusi regolarmente e rapidamente nelle direzioni craniocaudali.

La porzione maggiore del corpo, quella centrale, si ossifica da un nucleo primario dorsale alla notocorda. Le porzioni centrali si ossificano occasionalmente da nuclei bilaterali che possono non consolidarsi. La soppressione di uno di questi produce una vertebra cuneiforme

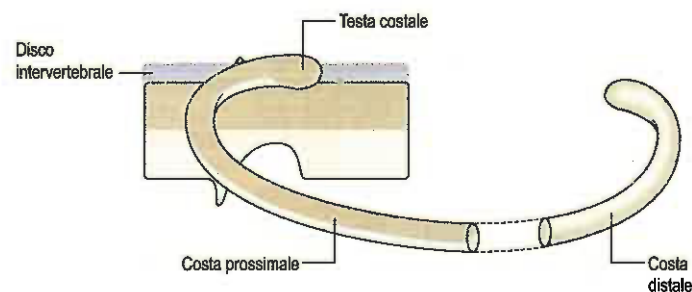
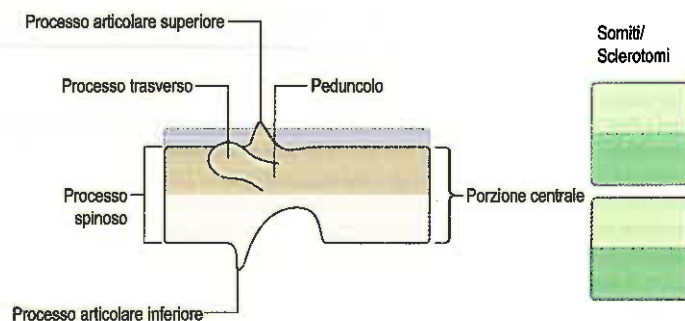


Fig. 36.10 Contributo di due somiti adiacenti a una vertebra e a una costa. Il disco intervertebrale e la testa costale derivano dalle cellule del somitocoele da un unico somite che migra con la metà caudale dello sclerotomo. La costa prossimale è formata dalle metà craniali e caudali somitiche senza alcun contributo di altre cellule; nella porzione costale distale c'è una maggiore mescolanza di cellule craniali e caudali in concomitanza con una diminuzione della segmentazione nella parete ventrale del corpo. (Da Christ B, Huang R, Wilting J 2000 The development of the avian vertebral column. *Anat Embryol* 202: 179-94, Springer, con autorizzazione.)

(emivertebra), che rappresenta una causa di curvatura laterale della colonna vertebrale (scoliosi). Alla nascita, e durante i primi anni dopo la nascita, la porzione centrale si articola con ciascuna metà dell'arco neurale tramite una sincondrosi o giunzione neurocentrale. Nelle vertebre toraciche le faccette costali sui corpi sono posteriori alle giunzioni neurocentrali.

Durante il 1° anno si verifica, posteriormente, la fusione degli archi, prima nella regione lombare e quindi anche nelle regioni toracica e cervicale. Nelle tipiche vertebre cervicali superiori, le parti centrali si uniscono con gli archi intorno al terzo anno, ma nelle vertebre lombari inferiori, l'unione non è completa fino al sesto anno. Le superfici superiori e inferiori dei corpi e degli apici dei processi trasversi e spinosi sono cartilaginee fino alla pubertà, periodo in cui compaiono cinque nuclei secondari, uno all'apice di ciascun processo trasverso e spinoso e due epifisi anulari ("apofisi ad anello") per le parti circonferenziali delle superfici superiori e inferiori del corpo. Le faccette articolari costali sono dei prolungamenti di queste epifisi anulari; esse si fondono con il restante osso all'età di circa 25 anni. Ci sono due centri secondari nei processi spinosi bifidi cervicali. Eccezioni a questo modello di ossificazione sono descritte nelle sottosezioni corrispondenti nel Capitolo 35.

Le vertebre si differenziano durante lo sviluppo in base alla regione. Se un gruppo di somiti toracici è trapiantato nella regione cervicale, le coste si svilupperanno lo stesso. È lo sclerotomo a presentare delle restrizioni: il miotomo produrrà la muscolatura caratteristica della nuova localizzazione.

Giunzione occipitocervicale

Negli esseri umani, la giunzione tra la testa e il collo (chiamata occipitocervicale, craniovertebrale o spinomidollare) è posizionata al limite tra il quarto e il quinto somite (Müller e O'Rahilly 1994, Muller e O'Rahilly 2003, Hita-Contreras et al. 2014). Negli embrioni di uccello, dove tutte le fasi embrionali possono essere ottenute sperimentalmente, il limite occipitocervicale è stato determinato entro il sesto somite (Wilting et al. 1995). Nell'uomo la giunzione non può essere determinata prima dello stadio 12 grazie all'osservazione delle radici del nervo ipoglosso (Fig. 36.12A). Agli stadi 14 e 15 la giunzione occipitocervicale è visibile tra le radici dell'ipoglosso e il primo ganglio spinale (si veda Fig. 36.12B,C).

L'aspetto segmentale presente nello sviluppo dei somiti può essere visto rostralmente nello sviluppo della base cranica, dove le condensazioni mesenchimali equivalenti alle porzioni centrali dei somiti occipitali 2, 3 e 4 sono evidenti. Il primo somite occipitale si degrada precocemente e, insieme ai somiti 2-4, costituisce il basoccipite. Gli sclerotomi occipitali 3 e 4 sono i più evidenti allo stadio 14, quando i primi tre sclerotomi si fondono. Le radici dell'ipoglosso attraversano la parte meno densa dello sclerotomo occipitale 4, accompagnate dall'arteria ipoglossa. Lo sclerotomo occipitale 4 forma una porzione centrale incompleta assialmente ed elementi esoccipitali lateralmente. Questi ultimi sono considerati corrispondenti ad archi neurali e formano il bordo del forame magno. I condili occipitali si sviluppano dalla parte craniale dello sclerotomo 5, che è derivato dal primo somite cervicale.

Nella regione giunzionale occipitocervicale, le porzioni centrali formate dagli sclerotomi 5, 6 e 7 hanno un destino diverso da quelli posizionati più caudalmente, mentre le parti laterali di questi sclerotomi generalmente si sviluppano in modo analogo a quelli di quelle inferiori. In uno studio sulla segmentazione occipitocervicale negli embrioni umani, Müller e O'Rahilly hanno disegnato i tre nuclei rostrali completi che si sviluppano nella regione atlantoepistrofica X, Y e Z (Fig. 36.13; Müller e O'Rahilly 2003). Essi hanno notato che l'altezza del complesso XYZ è uguale a quella dei tre nuclei centrali. X si trova sul livello dello sclerotomo 5 e Y e Z sono in linea con lo sclerotomo 6 e con la porzione meno densa dello sclerotomo 7. Durante la fase 17, un disco intervertebrale temporaneo viene visualizzato in periferia tra Y e Z. Inizia a scomparire nella fase 21, ma possono restare dei residui nell'adulto. Non si forma alcun disco tra X e Y. L'origine dell'arco anteriore dell'atlante non è chiara. È visibile agli stadi 21-23 a livello di X o a volte tra X e Y. L'arco posteriore dell'atlante nasce dall'area densa dello sclerotomo 5 a livello di X. Il complesso XYZ appartiene all'epistrofeo: ciò significa che l'atlante non incorpora una parte della colonna centrale (Müller e O'Rahilly 1994). L'arco posteriore dell'epistrofeo nasce dall'area densa dello sclerotomo 6 e si trova a livello di Y e Z, particolarmente Z. XYZ corrisponde alle tre parti della colonna mediana dell'epistrofeo, mentre X rappresenta la punta del dente, Y rappresenta la base del dente e Z rappresenta il centro dell'epistrofeo. Quest'ultima differisce dalle altre vertebre cervicali per il fatto di essere più sottile e di forma squadrata. La maggior parte dei difetti dell'atlante non influisce sulle anomalie occipitocervicali e non è associata all'invaginazione basilare.

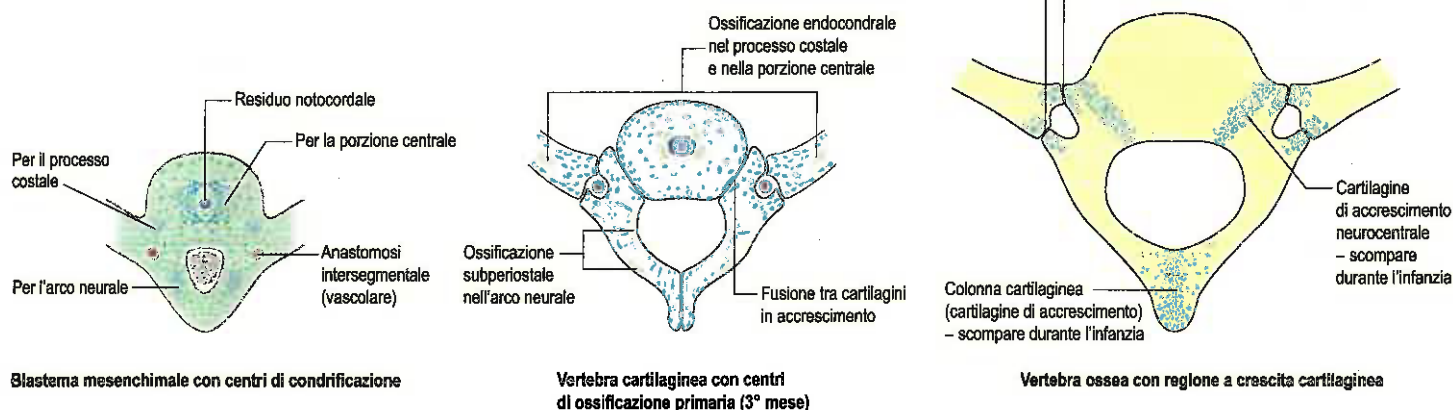
Anomalie dell'epistrofeo sono di solito legate alla fusione del dente con il centro dei secondi sclerotomi cervicali. Usando la classificazione delle tre zone centrali complete che si sviluppano nella regione atlantoepistrofica X, Y e Z (Müller e O'Rahilly 1986), la mancata fusione di X con il complesso YZ produce un ossicino terminale, un'epifisi apicale odontoide dissociata. La mancata fusione del complesso XY con Z alla sincondrosi dentocentrale, o il mantenimento del disco intervertebrale transitorio in questo punto, produce un osso odontoideo, ritenuto indotto dal movimento eccessivo all'epoca dell'ossificazione del dente (Crockard e Stevens 1995). Ipoplasia e aplasia dei nuclei X e Y, e aplasia del nucleo Z ridurranno la dimensione del dente. Ci sono opinioni molto divergenti sul fatto che questo possa portare a instabilità atlantoassiale.

Per ulteriori informazioni sullo sviluppo delle articolazioni craniovertebrali e dei legamenti associati nell'uomo, si veda Hita-Contreras et al. (2014).

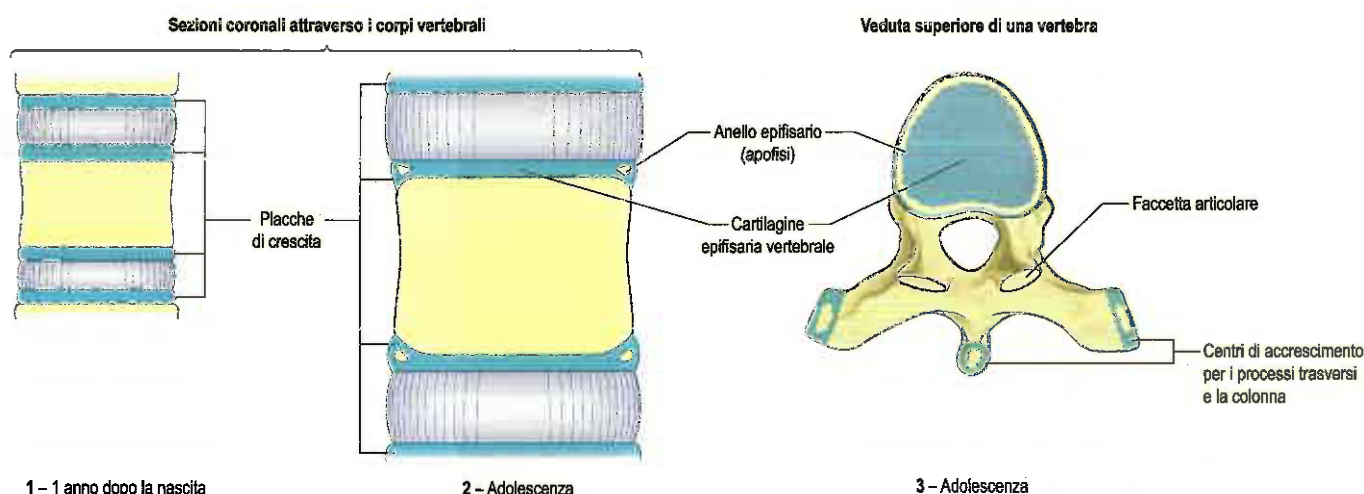
Vertebre cervicali dalla terza alla settima

Nelle vertebre cervicali dalla terza alla settima (si veda Fig. 36.11) il processo trasverso si trova in posizione dorsomediale rispetto al forame trasversario. Il processo costale, corrispondente alla testa, al collo e al tubercolo costale, delimita il forame ventrolateralmente. Le parti distali di questi processi costali cervicali non si sviluppano normalmente; essi lo fanno occasionalmente nel caso della settima vertebra cervicale, e possono anche dare origine ai legamenti costovertebrali. Queste coste cervicali possono raggiungere lo sterno.

A Sviluppo prenatale relativo alla formazione delle vertebre.
Sezioni assiali trasversali



B Crescita vertebrale, sviluppo postnatale



C Vertebre dell'adulto: derivazione

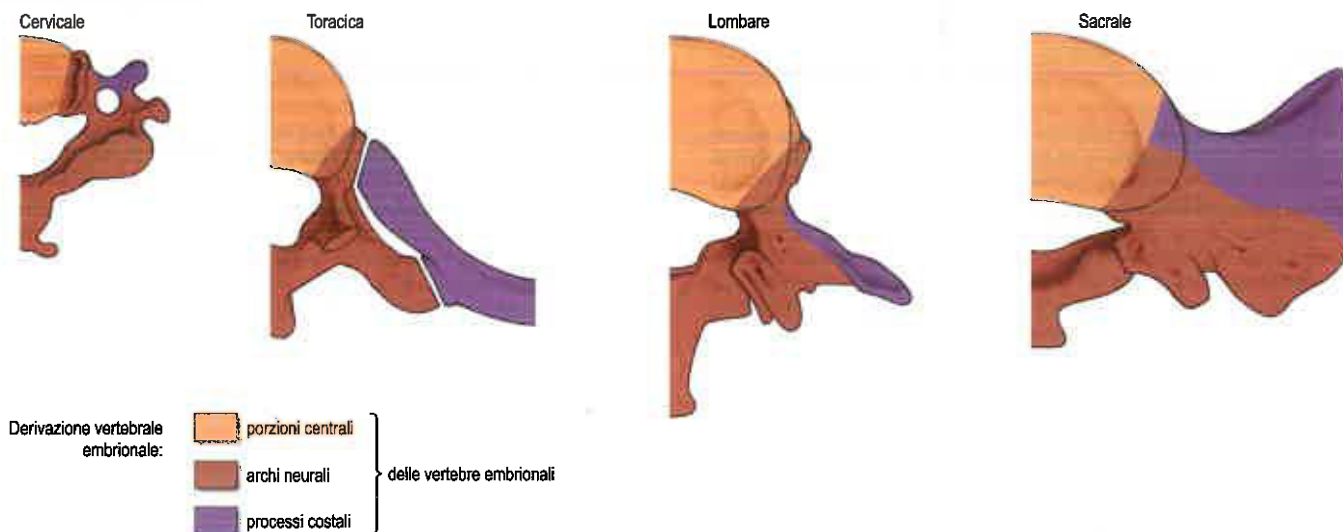


Fig. 36.11 A,B. Sviluppo delle vertebre attraverso gli stadi di ossificazione blastemiale, cartilaginea e pre- e postnatale. **C.** Derivazione delle principali parti morfologiche delle vertebre dell'adulto.

La settima vertebra cervicale ha una forma intermedia tra una vertebra cervicale e una toracica. Le lamine sono più lunghe rispetto alle altre vertebre cervicali nei neonati e si trovano quasi perpendicolarmente al piano basale; le faccette articolari inferiori sono più perpendicolari, e assomigliano a quelle delle vertebre toraciche; nella veduta

laterale, le faccette articolari superiori si estendono trasversalmente alla punta dei processi trasversi.

Le anomalie delle vertebre cervicali inferiori sono causate generalmente dalla fusione inappropriata delle vertebre cervicali: questa condizione è chiamata sindrome di Klippel-Feil. Questo termine include

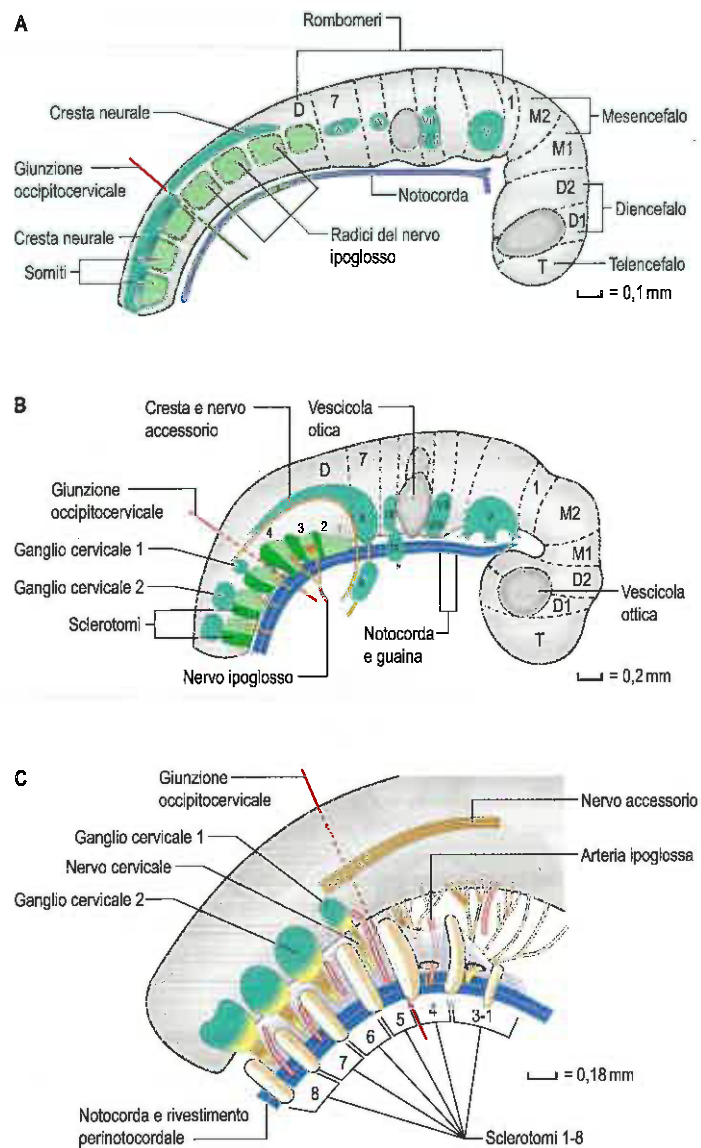


Fig. 36.12 Ricostruzioni della regione occipitocervicale dell'embrione umano. **A.** Stadio 12: i somiti occipitali sono innervati dalle fibre ipoglosse (cerchi gialli piccoli). Si mostrano tre somiti cervicali. I gangli dei nervi cranici V, VII, VIII, IX, e X che derivano dalla cresta sono mostrati in verde. La cresta neurale associata con i somiti occipitali è quella relativa al nervo ipoglosso e forse quella relativa al nervo accessorio (anch'essa mostrata in verde). **B.** Stadio 14: i somiti si sono trasformati in sclerotomi e si sono portati in direzione ventrale. Sono indicate le parti meno dense craniali e le parti caudali dense degli sclerotomi e degli sclerotomi occipitali 1-4. Le fibre dell'ipoglosso e i rami cervicali ventrali migrano attraverso le parti meno dense degli sclerotomi. La cresta neurale occipitale adesso è soprattutto accessoria. La cresta cervicale si suddivide nei gangli spinali. Può essere presente un rivestimento perinotochordale che si estende rostralmente fino alla terminazione della notocorda. **C.** Stadio 15: sono mostrate le parti dense degli sclerotomi 1-8. Le arterie intersegmentali sono visibili nelle aree meno dense degli sclerotomi, come le fibre dei nervi spinali. In tutti gli schemi, la giunzione occipitocervicale è indicata da una linea rossa. (Da Müller F, O'Rahilly R 1994 Occipitocervical segmentation in staged human embryos. *J Anat* 185: 251-8. Per gentile concessione di Blackwell Publishing.)

tutte le fusioni congenite della colonna cervicale, da due segmenti all'intera colonna vertebrale. Le persone colpite hanno un'attaccatura posteriore bassa dei capelli, collo breve e limitazione del movimento della testa e del collo. La scoliosi e/o la cifosi sono comuni.

Vertebre toraciche

Allo stadio 23 i processi neurali delle vertebre toraciche sono brevi, leggermente biforcuti e uniti da fibre collagene. Il processo trasverso è prominente. Sono già presenti le tre faccette per l'articolazione con le coste

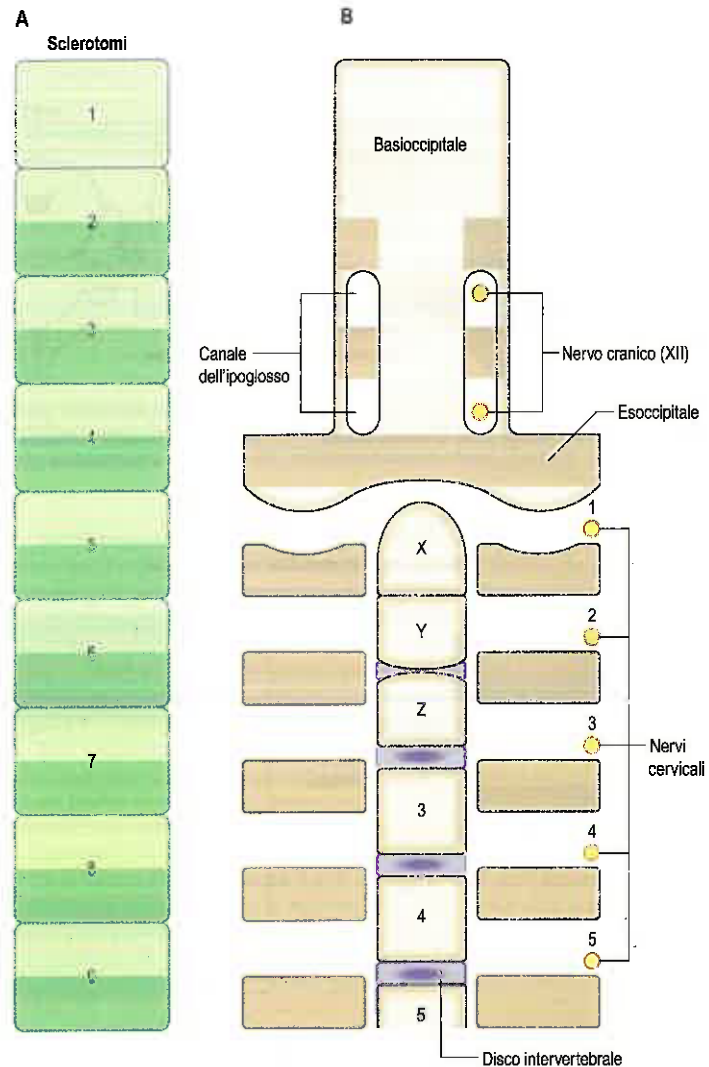


Fig. 36.13 Rapporto tra le aree centrali e gli archi neurali delle vertebre e i relativi gangli spinali e nervi. Schema dei dettagli dello sviluppo precoce della regione occipitocervicale. **A.** Colonna di sclerotomi dal somite occipitale 1. **B.** Veduta dorsale delle vertebre in fase di sviluppo con le porzioni centrali nelle componenti media e bilaterale dei processi neurali lateralmente. X, Y e Z sono i tre centri che produrranno rispettivamente: la punta del dente dell'asse (X), la base del dente dell'asse (Y) e il centro dell'asse (Z). Durante la fase 17 un disco intervertebrale temporaneo viene visualizzato in periferia tra Y e Z. Nessun disco si sviluppa tra X e Y. I condili occipitali derivano dal primo sclerotomo cervicale. (Da Müller F, O'Rahilly R 1994 Occipitocervical segmentation in staged human embryos. *J Anat* 185: 251-8. Per gentile concessione di Blackwell Publishing.)

e i legamenti costovertebrali e costotrasversi. La sincondrosi toracica neurocentrale e posteriore non è fusa nel neonato; le sincondrosi posteriori si chiudono entro i primi 2 o 3 mesi di sviluppo postnatale e le sincondrosi neurocentrali sono aperte fino ai 5-6 anni di età.

In generale, la colonna toracica si sviluppa prima della colonna cervicale e lombare. Comunque, verso la fine del 2° mese, l'ossificazione ha inizio nelle vertebre cartilaginee e procede in senso craniocaudale.

Coste

Le coste di solito si sviluppano in associazione con le vertebre toraciche. Occasionalmente possono avere origine dalla settima vertebra cervicale e dalla prima lombare.

I processi costali raggiungono la loro lunghezza massima come nel caso delle coste, nella regione toracica. Ciascuna costa ha origine dalle popolazioni sclerotomiche laterali, e si forma dalla metà caudale di uno sclerotomo e dalla metà craniale dello sclerotomo successivo (si veda Fig. 36.10). La testa della costa si sviluppa dalle cellule del somitocle provenienti da un singolo somite, che migrano insieme alla metà caudale dello sclerotomo. La porzione prossimale della costa si

forma dalle metà craniale e caudale dello sclerotomo, senza che vi sia fusione delle cellule che originano da queste diverse parti dello sclerotomo. La porzione distale della costa si forma dalla metà caudale e craniale dello sclerotomo; in questo caso invece assistiamo a un mescolamento cellulare a mano a mano che la costa si estende nella parete ventrale del corpo mentre abbiamo una diminuzione della segmentazione.

Le coste originano anterolateralmente a partire dalla porzione ventrale dei peduncoli, e formano i processi costali bilaterali che si espandono per incontrare gli apici dei processi trasversi. Appena essi si allungano lateralmente e ventralmente vanno a posizionarsi tra i piani muscolari miotomici. Nel torace (si veda Fig. 36.11) i processi costali crescono lateralmente formando una serie di coste precartilaginee. I processi trasversi originano lateralmente dietro le terminazioni vertebrali dei processi costali, dapprima connessi da mesenchima che più tardi si differenzia nei legamenti e negli altri tessuti dei legamenti costotrasversi. I legamenti costovertebrali capitolari sono similmente formati da mesenchima tra l'estremità prossimale dei processi costali e il disco pericordale e le parti adiacenti dei due (a volte uno) corpi vertebrali derivati dall'arco neurale. Le coste 1-7 (vertebrosternali) curvano per raggiungere le placche sternali in via di sviluppo. Le coste 8-10 (vertebrocondrali) sono progressivamente più oblique e più brevi, raggiungono soltanto la cartilagine costale della costa sovrastante e contribuiscono al margine costale. Le coste 11 e 12 sono libere (fluttuanti), e hanno delle cartilagini terminali a forma di cono alla quale si attaccano i muscoli.

Vertebre lombari

I processi costali non si sviluppano distalmente nelle vertebre lombari (si veda Fig. 36.11). Le porzioni prossimali diventano i "processi costali", mentre i veri processi trasversi dal punto di vista morfologico possono essere rappresentati dai processi accessori delle vertebre. Occasionalmente, le coste mobili possono svilupparsi in associazione con la prima vertebra lombare.

I dischi intervertebrali lombari sono più spessi rispetto ai dischi toracici. Dallo stadio 23 l'anello fibroso può essere osservato nella porzione periferica e internamente le cellule della notocorda si espandono formando il nucleo polposo.

Osso sacro

Le vertebre sacrali sono caratterizzate da corpi più bassi e sono globalmente più strette in ogni punto rispetto ai corrispettivi toracici e lombari. Ogni vertebra sacrale è formata da una porzione centrale e dai processi neurali bilaterali. Il contributo dei processi costali allo sviluppo sacrale è stato studiato da O'Rahilly et al. Questi autori hanno diviso l'area giunzionale neurocentrale in due parti, anterolaterale, o alare, e posterolaterale. Hanno trovato nella 1ª vertebra sacrale l'elemento alare, assente nella 5ª vertebra lombare. Questa tesi viene confermata se si usa il percorso dei rami dorsali dei nervi spinali per distinguere gli elementi costali ventralmente dagli elementi trasversi dorsalmente. Gli elementi alari delle vertebre sacrali sono ventrali ai rami sacrali dorsali e sia le parti costali sia le trasverse sono posterolaterali. L'elemento alare di S1 e S2 forma la superficie auricolare del sacro. Allo stadio 23 le vertebre sacrali cartilaginee si sono unite e la linea esterna dell'osso futuro può essere individuata. I singoli peduncoli e le lamine sono molto piccoli e possono riconoscersi in S3-S5.

L'ossificazione della colonna vertebrale procede in direzione cranio-caudale. Dopo 16 settimane essa ha raggiunto L5. L'ossificazione di ciascuna vertebra aggiuntiva avviene in un periodo di 2-3 settimane; S2 si ossifica entro la 22ª settimana.

Molto raramente possono presentarsi significative malformazioni delle vertebre sacrali o lombosacrali, spesso associate a diabete materno. Nel caso di agenesia sacrale, la paralisi motoria interessa l'area sottostante il livello vertebrale colpito, mentre i disturbi sensitivi non sono così chiaramente collegati al livello vertebrale e la sensibilità può essere presente fino alle ginocchia. Il coinvolgimento della vescica è frequente.

SPINA BIFIDA

Disrafismo spinale è un termine generico che copre una vasta gamma di anomalie dello sviluppo della colonna vertebrale e del midollo spinale, caratterizzate da una mancata fusione delle strutture della linea

mediana (Sepulveda et al. 2012). Lo spettro dei difetti comprende craniorachischisi (mancata fusione dell'intero tubo neurale e nessuno sviluppo dell'arco vertebrale); anencefalia (mancata fusione della porzione rostrale del tubo neurale senza lo sviluppo occipitale); e spina bifida (mancata fusione delle parti caudali del tubo neurale e mancato sviluppo locale dell'arco vertebrale) (si veda Fig. 9.8; Fig. 36.14). La spina bifida può essere evidente alla nascita o prima (ad es. spina bifida cistica e spina bifida aperta), oppure non evidente alla nascita (spina bifida occulta). La spina bifida cistica si verifica quando le meningi si sono sviluppate accanto o sopra il tessuto neurale difettoso. L'accumulo locale di liquor cefalorachidiano può spingere una placca neurale difettosa o il midollo spinale superficialmente al livello delle vertebre formando un meningocele. In alternativa, nel caso in cui uno o due processi spinosi siano assenti, un sacco meningeo può sporgere nella linea mediana sopra al midollo spinale formato, producendo un meningocele. Nella spina bifida aperta, il midollo spinale esposto non presenta copertura cistica, sebbene possa essere coperto da membrane sottili. Il meningocele si verifica nelle regioni toracico-lombare, lombare o lombosacrale; le lesioni sacrali sono meno comuni. La lesione vertebrale di solito si estende cranialmente oltre la lesione neurale, mostrando anomalie dei corpi vertebrali e delle lamine. Le vertebre possono essere delle emivertebre cuneiformi e le coste possono essere fuse o assenti. Nella spina bifida occulta, il disrafismo colpisce principalmente le vertebre; gli elementi neurali e meningei non sono erniati alla superficie e pertanto i difetti sottostanti sono mascherati dalla pelle. Questa forma chiusa di spina bifida colpisce circa il 5% della popolazione. Solitamente si verifica nei segmenti lombosacrali o sacrali; le persone che ne sono colpite spesso hanno processi spinosi bifidi alla giunzione lombosacrale e alcuni sono dotati di un neo pigmentato, un angioma, una macchia pelosa, una fossetta o un seno dermico sulla pelle che la ricopre.

Prima della diagnosi prenatale di spina bifida mediante ultrasonografia, molti neonati con spina bifida cistica avevano un meningocele. La diagnosi prenatale di meningocele e la possibilità di interruzione volontaria della gravidanza hanno portato a una significativa riduzione dell'incidenza dei nati vivi con questa patologia.

Compressione del midollo e diastematomielia

Il cambiamento più importante nell'allungamento vertebrale avviene entro gli ultimi 6 mesi di vita intrauterina (Cap. 9). Se è presente un certo grado di spina bifida, l'ascensione del midollo spinale che avviene normalmente all'interno del canale vertebrale durante la crescita viene limitata, perciò si dice che il midollo è compresso. I deficit neurologici causati da questa condizione nei neonati diventano evidenti precocemente dopo la nascita, anche se in seguito alcuni individui mostrano alcuni sintomi, quali disfunzione urinaria di vario grado. Molto di rado, i sintomi da compressione possono essere associati con sviluppo anomalo dei corpi vertebrali, ossia quando una spicola mediana cartilaginea o ossea o un setto fibroso si proietta nel canale vertebrale. Questi ostacoli possono dividere il midollo spinale o le radici dei nervi in-

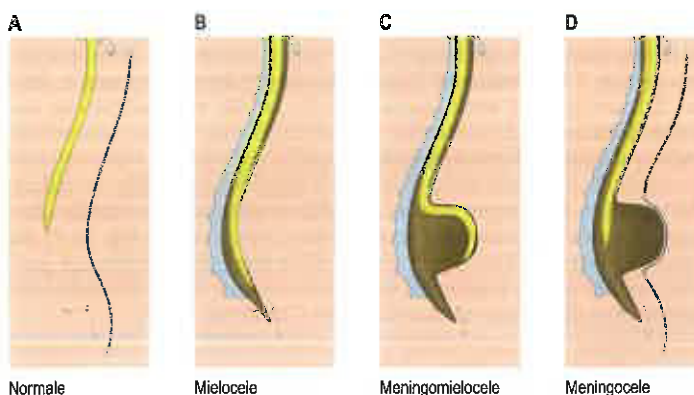


Fig. 36.14 Spettro della spina bifida. **A.** Tubo neurale integro. **B.** Spina bifida aperta – mielomeningocele. **C.** Spina bifida aperta – mielomeningocele. **D.** Spina bifida chiusa con meningocele. (Da Tulio G, et al, *Neural Tube Defects: Craniorachischisis and Spina Bifida*, in *Obstetric Imaging* (Copel J [ed], Expert Radiology, Series, 2012, con autorizzazione.)

traspirali in due colonne, una condizione definita diastematomielia. Di solito i pazienti affetti da questa patologia presentano un'anomalia cutanea, quali una fossetta, nevi pigmentati o una zona pelosa, lungo la schiena a livello della compressione.

Imaging ecografico prenatale della schiena

L'esame ecografico prenatale della colonna vertebrale spinale a 18-20 settimane valuta regolarmente i tre centri di ossificazione di ciascuna vertebra (nella porzione centrale e bilateralmente alla giunzione tra lamina e peduncolo) sul piano assiale, coronale e sagittale. Nel piano coronale, i centri di ossificazione posteriore hanno un caratteristico aspetto "a binario"; la dodicesima costa è adiacente alla dodicesima vertebra toracica; la prima vertebra sacrale si trova a livello con la parte superiore dell'ala iliaca. Le scansioni longitudinali della colonna vertebrale fetale possono dimostrare la presenza di scoliosi ed emivertebre.

Nella spina bifida, i centri di ossificazione posteriore mostrano un ampliamento anormale nel piano trasverso, con formazione di una U o V; essi sono rivolti verso l'esterno e non si trovano più paralleli tra loro. Le anomalie della colonna (spina bifida) sono tra le più comuni malformazioni fetali rilevate all'esame ecografico prenatale. Il Northern Congenital Abnormality Survey ha riferito una prevalenza totale al momento della nascita e dell'interruzione della gravidanza del 17,9/10.000 tra il 1984 e il 1996 nel Regno Unito e in Irlanda, in confronto alla prevalenza in Europa di 11,5 casi/10.000 nello stesso periodo di tempo. Per approfondimenti, si veda Weston (2014).

SVILUPPO DEI DERMOMIOTOMI

Il dermomioto, che si forma dalla metà dorsale del somite in fase iniziale, dà origine a tutta la muscolatura scheletrica del tronco e degli arti e alla muscolatura intrinseca della lingua. I muscoli della testa originano dal mesoderma parassiale non segmentato rostrale ai somiti occipitali. Il margine dorso mediale del dermomioto è una invaginazione della lamina epiteliale del somite e diventa un epitelio proliferativo dal quale ha origine la crescita mediolaterale dello stesso dermomioto. Tre strutture sono necessarie per la miogenesi: il tubo neurale, il complesso notocorda/lamina ventrale neurale e, dorsamente, l'ectoderma (precoco). Vi è un equilibrio tra i livelli di Shh della notocorda e Wnts del tubo neurale dorsale e l'ectoderma che promuove la miogenesi; quando sono presenti alti livelli di essi da soli portano allo sviluppo sclerotomico o dermomiotomico non miogenico (Scaal e Christ 2004). I fattori di determinazione miogenica, MyoD, miogenina, Myf 5 ed ercolina/MRF 4 possono essere individuati per la prima volta sulla metà mediale del somite già allo stadio II, diverse ore prima dell'inizio della formazione del mioto.

La modalità di formazione dei miotubuli mononucleati, postmitotici, primitivi dal dermomioto è stata confermata nel pollo, ma non è stata ancora confermata nei mammiferi (Gros et al.). In questo modello tutti e quattro i margini del dermomioto danno origine alle cellule miotomiche che sono prodotte in due fasi: innanzitutto, le cellule vengono prodotte dal margine dorsomediale del dermomioto per ingresso diretto ed estensione bidirezionale. Secondo, vengono rilasciate le cellule precursori del mioto dal bordo caudale del dermomioto seguite, a loro volta, dal bordo craniale del dermomioto e, infine, dal suo margine ventrolaterale. Quelle cellule miotomiche che nascono dal margine dorsomediale del dermomioto forniscono cellule esclusivamente al dominio epiassiale, quelle dal margine ventrolaterale forniscono di cellule esclusivamente il dominio ipoassiale. Le cellule che derivano dai margini craniali e caudali si spostano in entrambi i domini, epiassiale e ipoassiale (Scaal e Cristo 2004) (si veda Fig. 36.7). In una fase successiva dello sviluppo, le cellule progenitrici muscolari proliferative che hanno origine dal dermomioto de-epitelizzante contribuiscono alla crescita muscolare fetale (Gros et al. 2005).

MUSCOLATURA EPIASSIALE: MUSCOLI DORSALI DEL TRONCO

I muscoli epiassiali nascono dal margine dorsomediale del dermomioto. Le cellule miotomiche precoci sono tutte mioblasti embrionali postmitotici: nel successivo sviluppo esse si fondono costituendo sincizi

che formano i muscoli intrinseci della schiena. Esse uniscono i bordi segmentali iniziali, unendo le vertebre tutte insieme. I muscoli epiassiali sono innervati dai rami dorsali di ciascuna coppia di nervi spinali. Nelle fasi successive cellule satellite che hanno origine dal dermomioto entrano nel mioto. Il meccanismo dello sviluppo di endo-, peri- ed epimisio rispetto ai muscoli epiassiali non è stato ancora chiarito.

MUSCOLATURA IPOASSIALE: MUSCOLI VENTROLATERALI DEL TRONCO

Esistono due modi di produzione dei muscoli ipoassiali, in base al livello assiale (si veda Fig. 36.7). A livello cervicale e del tronco, i miotubuli sono prodotti dal bordo ventrolaterale del dermomioto in una maniera simile alla produzione dei muscoli epiassiali. A mano a mano che lo sviluppo procede, si verifica una crescita laterale del dermomioto affinché il bordo ventrolaterale si estenda ventrolateralmente nella parete corporea laterale e ventrale che si sta sviluppando. Questo processo è risultato dipendere dal fattore di trascrizione contenente geni homeobox Pitx2 (Eng et al. 2012). Le strutture somitiche che invadono la somatopleura della parete addominale e toracica sono così costituite da due strati, dermomioto e mioto, che danno origine alla muscolatura blastemiale per i muscoli intercostali e obliquo, trasverso e retto dell'addome. In questa fase il numero dei fibroblasti somatopleurici situati all'interno della zona di formazione della muscolatura aumenta, e i miotubuli si notano per la prima volta. Di conseguenza si verifica uno spostamento ventrale della già distinta muscolatura blastemiale all'interno della parete addominale in accrescimento fino a raggiungere la posizione definitiva. Prosegue la differenziazione muscolare e si sviluppano il connettivo muscolare, i tendini e le aponeurosi.

A livello occipitale e degli arti, il bordo ventrolaterale del dermomioto non si forma allo stesso modo; le cellule vanno incontro a una trasformazione epiteliale/mesenchimale e migrano fino alla loro destinazione. I mioblasti si portano dai dermomioti occipitali nei processi mandibolari in via di sviluppo formando la muscolatura intrinseca della lingua, invece quelli in posizione opposta agli abbozzi precoci degli arti migrano a livello degli arti come masse muscolari dorsali e ventrali che danno origine ai muscoli delle spalle, dell'anca e ai muscoli appendicolari. (Per maggiori dettagli circa lo sviluppo dermomiotomico, si veda Scaal e Christ 2004.)

ALTRE STRUTTURE DERIVANTI DAI SOMITI

I precursori del derma derivano dalla porzione centrale del dermomioto e anche, talvolta, dal margine dorsomediale del dermomioto (si veda Fig. 36.7). Le cellule sono sottoposte a una trasformazione epitelio-mesenchimale dal dermomioto e migrano verso lo spazio subectodermico dorsomediale sovrastante il tubo neurale dorsale. La loro trasformazione sembra essere controllata da fattori provenienti dal tubo neurale. Vi è una zona nel derma proveniente dal somite che a sua volta deriva dal mesenchima somatopleurico della lamina laterale (e che copre gli arti, parte della parete corporea laterale e tutta quella ventrale).

Si ritiene che le cellule somitiche diano origine a cellule muscolari lisce all'interno e intorno ai somiti che si stanno sviluppando e all'interno della tunica media dell'aorta discendente (Wiegrefe et al. 2007). Tutti i compartimenti del somite epiteliale, comprese le cellule del somitocle, danno origine agli angioblasti. La prima metà ventrale del somite dà origine all'endotelio dei vasi sanguigni ventrolaterali. Gli angioblasti che derivano dal dermomioto dorsomediale migrano maggiormente nel derma dorsale, mentre quelli che nascono dalla porzione dorsolaterale si spostano sulla parete corporea ventrolaterale e agli arti (Scaal e Christ 2004).

Bibliografia

Christ B, Huang R, Scaal M 2004 Formation and differentiation of the avian sclerotome. *Anat Embryol (Berl)* 208:333-50.
An overview of the formation and different developmental fates of the sclerotome.

- Hita-Contreras F, Roda O, Martínez-Amat A et al 2014 Embryonic and early fetal period development and morphogenesis of human craniovertebral junction. *Clin Anat* 27:337–45.
This paper presents first and early second trimester development of bones, joints and ligaments of the craniovertebral junction.
- Müller F, O'Rahilly 2003 Segmentation in staged human embryos: the occipitocervical region revisited. *J Anat* 203:297–315.
This paper clearly demonstrates the craniocervical junction in staged human embryos.

- Scaal M, Christ B 2004 Formation and differentiation of the avian dermomyotome. *Anat Embryol* 208:411–24.
An overview of the development of the dorsal somite compartment to dermis and muscle.
- Stern CD, Vasilias D 2000 Segmentation: a view from the border. *Curr Top Dev Biol* 47:107–29.
A presentation of three different models of somite formation in the context of molecular data.

Il presente capitolo si occupa dell'anatomia macroscopica delle strutture che si trovano all'interno del canale vertebrale e delle sue diramazioni attraverso i fori intervertebrali, il nervo spinale o i canali radicolari. L'organizzazione interna del midollo spinale è descritta nel Capitolo 12.

Il midollo spinale, i suoi vasi ematici e le radici nervose si trovano all'interno di un rivestimento meningeo, la teca, che occupa la zona centrale del canale vertebrale e si estende dal forame magno, dove è in continuità con i rivestimenti meningei del cervello, fino a livello della seconda vertebra sacrale nell'adulto. Distalmente a questo punto la dura si estende come una corda sottile, il filo terminale esterno, che si fonde con il peristio posteriore del primo segmento coccigeo. I prolungamenti tubulari della guaina durale si estendono intorno alle radici spinali e ai nervi nelle zone laterali del canale vertebrale come anche nei canali radicolari, fusi con l'epinevrio dei nervi spinali. Tra la teca e le pareti del canale vertebrale si trova lo spazio epidurale (extradurale spinale), riempito con tessuto connettivo adiposo che contiene piccole arterie, vasi linfatici e un importante plesso venoso. La collocazione tridimensionale della teca spinale e dell'area circostante risulta in una organizzazione anatomica la cui conoscenza è essenziale sia per il trattamento di dolori e traumi spinali sia per quanto concerne i tumori e le infezioni. Ugualmente significativa dal punto di vista clinico è l'anatomia della spesso precaria rete vascolare del midollo spinale e delle strutture associate. La maggiore diffusione e il perfezionamento delle metodiche diagnostiche e delle procedure endoscopiche hanno destato un nuovo interesse per i dettagli topografici qui descritti.

MIDOLLO SPINALE

Il midollo spinale occupa i due terzi superiori del canale vertebrale (Figg. 37.1 e 37.2). Si continua cranialmente con il midollo allungato (o bulbo) appena al di sotto del livello del forame magno, sul margine superiore dell'atlante. Caudalmente termina come cono midollare. Durante lo sviluppo, la colonna vertebrale si allunga più rapidamente del midollo spinale, per tale motivo esiste una discrepanza crescente tra il livello anatomico dei segmenti midollari e le loro vertebre corrispondenti (pag. 213). Al 23° giorno, la colonna vertebrale e il midollo spinale si trovano allo stesso livello, e il midollo termina a livello dell'ultima vertebra coccigea: In un secondo momento della vita del feto, il cono midollare si trova tra la terza vertebra lombare e la quinta sacrale. In neonati a termine e prematuri, si trova tra la prima e la terza vertebra lombare, e nei bambini di età compresa tra 1 e 7 anni, si trova tra la dodicesima vertebra toracica e la terza vertebra lombare (Barson 1970, Vervel 1991, Malas et al. 2001, Kesler et al. 2007, Suresh et al. 2013). Nell'adulto, il midollo spinale termina in media a livello del terzo medio del corpo della prima vertebra lombare (Macdonald et al. 1999) (si veda Fig. 35.79), che corrisponde all'incirca al piano transpilorico. Tuttavia, può terminare a livello del terzo mediale del corpo dell'undicesima vertebra toracica o più in basso a livello del terzo mediale del corpo della terza vertebra lombare (Macdonald et al. 1999). La sua posizione si solleva leggermente in flessione vertebrale e vi è una certa correlazione con la lunghezza del tronco, in particolare tra le donne. (Per i dati dimensionali, si veda Barson e Sands 1977.)

Il filo terminale, un filamento di tessuto connettivo lungo circa 20 cm, scende dall'apice del cono midollare. I suoi 15 cm superiori, il filo terminale interno, proseguono all'interno delle estensioni delle meningi durale e aracnoidea e raggiungono il bordo caudale della seconda vertebra sacrale. I suoi 5 cm finali, il filo terminale esterno, si fondono con la dura madre di rivestimento, quindi scendono verso il dorso del primo segmento vertebrale coccigeo. Il filo si continua sopra la pia madre spinale. Alcuni filamenti di fibre nervose, che probabilmente rappresentano le radici di una forma rudimentale del secondo e del terzo nervo spinale coccigeo, aderiscono alla sua parte superiore. Il canale centrale continua nel filo per 5-6 mm. Una porzione capiente dello

spazio subaracnoideo circonda il filo terminale interno, ed è il sito di elezione per l'accesso al liquor cefalorachidiano (LCR) tramite una puntura lombare (si veda oltre).

Il midollo spinale varia anche in riferimento al suo diametro trasversale, affusolandosi craniocaudalmente, tranne che a livello dei rigonfiamenti. Non è cilindrico, e a tutti i livelli risulta più grande se lo si considera secondo un piano trasversale, specialmente nei segmenti cervicali. Il rigonfiamento cervicale è l'origine dei nervi spinali che innervano gli arti superiori. Esso si estende dal terzo cervicale al secondo segmento toracico, la sua circonferenza massima (circa 38 mm) è a livello del sesto segmento cervicale (un segmento del midollo spinale rappresenta l'origine delle radici di una coppia di nervi spinali). Il rigonfiamento lombare è l'origine dei grandi nervi spinali che si distribuiscono agli arti inferiori, e si estende dal primo segmento lombare al terzo segmento sacrale, essendo i livelli vertebrali equivalenti tra la nona e la dodicesima vertebra toracica. La sua circonferenza maggiore (circa 35 mm) è vicina alla porzione inferiore del corpo della dodicesima vertebra toracica, sotto la quale esso rapidamente si riduce nel cono midollare.

Le fessure e i solchi si estendono lungo la maggior parte della superficie esterna. Una fessura (solco) mediana ventrale (anteriore) e un solco mediano posteriore e un setto dividono quasi nettamente il midollo in una metà destra e una sinistra, unite da un segmento commessurale di tessuto nervoso che contiene un canale centrale (si veda Fig. 12.1).

La fessura mediana anteriore si estende lungo l'intera superficie ventrale con una profondità media di 3 mm, sebbene sia più profonda ai livelli caudali. Essa contiene un reticolo di pia madre. Dorsalmente è situata la commessura bianca anteriore. I rami perforanti dei vasi spinali passano dalla fessura alla commessura per rifornire la regione spinale centrale. Il solco mediano posteriore è più superficiale; da esso un setto mediano posteriore penetra per più della metà nel midollo, quasi fino al canale centrale. Il setto varia nella sua estensione anteroposteriore da 4 a 6 mm, e diminuisce caudalmente appena il canale si localizza più dorsalmente e il midollo si riduce. La pervietà del canale centrale si riduce con l'età: un esame *post mortem* ha rilevato il canale pervio lungo la lunghezza del midollo in bambini al di sotto di 1 anno di età, ma occluso nella maggior parte dei segmenti con l'aumentare dell'età dopo il secondo decennio (Yasui et al. 1999).

Le radici posteriori dei nervi spinali entrano nel midollo lungo un solco posterolaterale che si trova lateralmente a ciascuna parte del solco mediano posteriore a una distanza di 1,5-2,5 mm. La sostanza bianca tra il solco posteriore mediano e il solco posterolaterale su ogni lato rappresenta il funicolo posteriore. Nei segmenti cervicali e toracici superiori un solco longitudinale posterointermedio forma un setto che divide ogni funicolo posteriore in due larghi fasci: il fascicolo gracile (mediale) e il fascicolo cuneato (laterale). Tra il solco posterolaterale e la fessura mediana anteriore c'è il funicolo anterolaterale, che viene suddiviso nei funicoli anteriore e laterale dalle radici spinali ventrali che lo attraversano per uscire dal midollo spinale. Il funicolo anteriore è in posizione mediale, e include le radici ventrali a livello della loro emergenza, mentre il funicolo laterale si trova tra le radici e il solco posterolaterale. Nei segmenti cervicali superiori, le radici nervose emergono attraverso ciascun funicolo laterale a formare il nervo accessorio, che ascende nel canale vertebrale in posizione laterale rispetto al midollo spinale ed entra nella fossa cranica posteriore attraverso il forame magno (si veda Fig. 21.11).

RADICI DORSALI E VENTRALI

Le paia di radici dorsali e ventrali dei nervi spinali sono in continuità con il midollo spinale (si veda Fig. 37.1F). Attraversano lo spazio subaracnoideo e la dura madre separatamente, unendosi nei pressi o all'interno dei fori intervertebrali per formare i nervi spinali (misti). Poiché

A

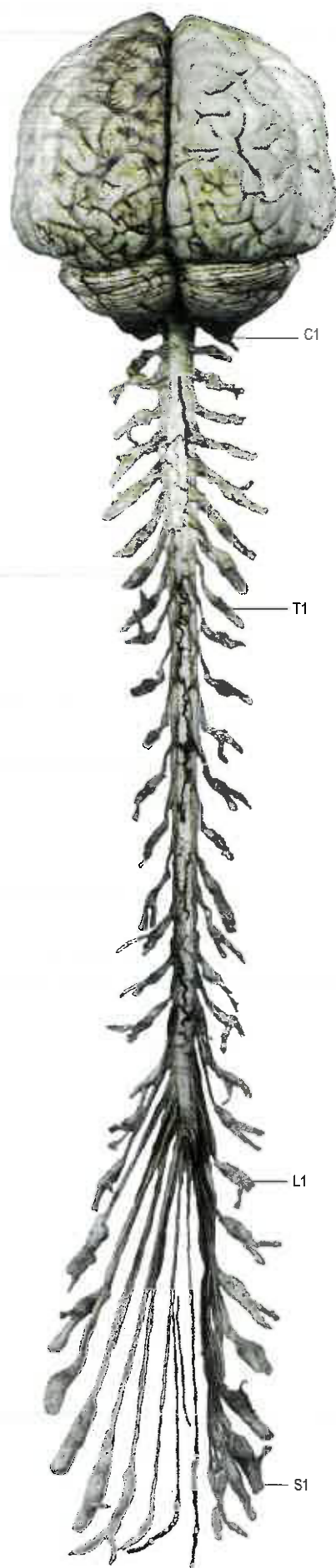
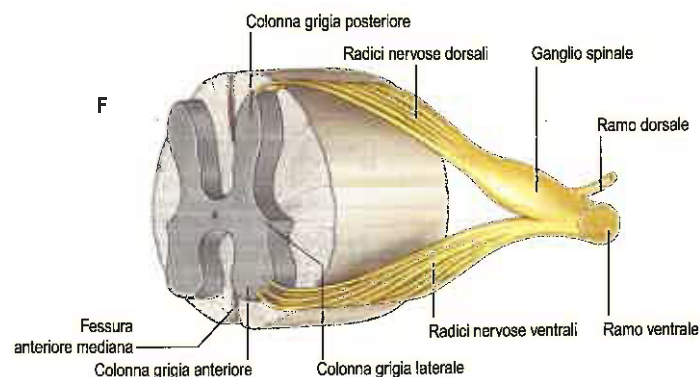
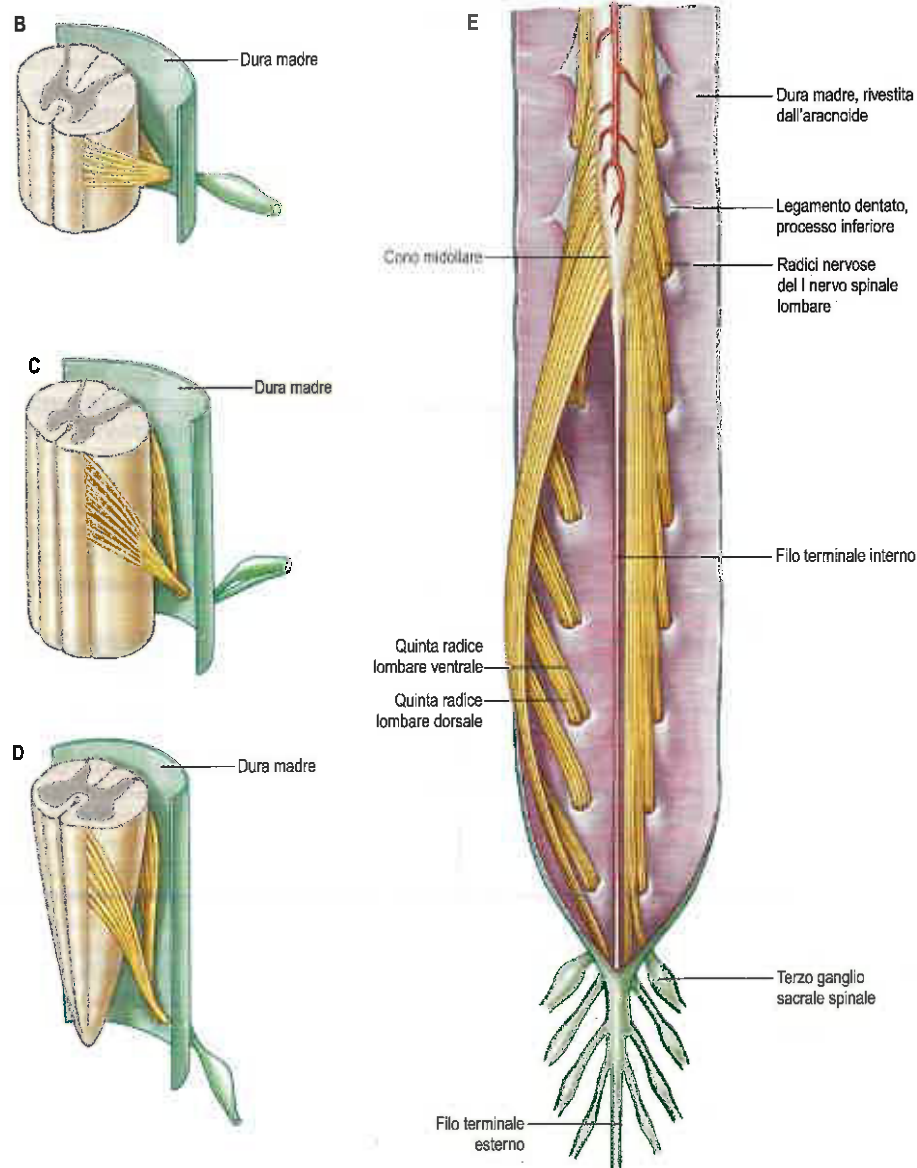


Fig. 37.1 A. Cervello e midollo spinale con annessi le radici nervose spinali e i gangli delle radici dorsali, fotografati dal lato dorsale. Si notino il rigonfiamento fusiforme cervicale e lombare del midollo e il cambiamento nell'inclinazione delle radici dei nervi spinali poiché il midollo spinale termina con il cono midollare a livello della seconda vertebra lombare. La cauda equina a destra conserva la morfologia reale, mentre a sinistra sono mostrate le componenti individuali. **B-D.** Formazione di un tipico nervo spinale, aspetto ventrale. **B.** Livello cervicale. **C.** Livello toracico. **D.** Livello lombare. **E.** Estremità inferiore del midollo spinale; il filo terminale e la cauda equina sono esposti da dietro. La dura madre e l'aracnoide sono state aperte e portate fuori. **F.** Segmento di midollo spinale che mostra la modalità di formazione di un tipico nervo spinale e i rapporti macroscopici della sostanza grigia e di quella bianca. (A. Dissezione da MCE Hutchinson, fotografia di Kevin Fitzpatrick, London. B-D. Da Waschke J, Paulsen F [eds], Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013, con autorizzazione.)





Ogni neurone gangliare possiede un breve tratto che si divide in un ramo mediale (centrale) che entra nel midollo spinale attraverso una radice dorsale, e un ramo laterale (periferico) che termina perifericamente in un organo sensitivo. Il ramo centrale è un assone, mentre la porzione periferica è un dendrite allungato (ma quando attraversa un nervo periferico è, in termini di struttura generale, indistinguibile da un assone). La regione del midollo spinale in cui emerge una coppia di nervi costituisce un segmento spinale; è possibile peraltro evidenziare come non ci sia nessun segno superficiale di segmentazione. Tuttavia, le terminazioni nervose profonde, come anche le destinazioni delle fibre periferiche, possono trovarsi lontane dai confini del "segmento" così definito.

DURA MADRE

In alcune aree all'interno del cranio la dura madre può essere distinta dall'endostio, ma a livello della base cranica, intorno al forame magno, i due strati sono fusi e aderenti all'osso. Distalmente al forame magno, all'interno della colonna vertebrale, la dura si distingue dai tessuti che rivestono il canale vertebrale, ed è separata da essi dallo spazio epidurale (si veda oltre). La dura madre spinale ha una conformazione morfologica assimilabile a un cilindro cavo la cui estremità superiore si inserisce sul margine del forame magno e sulle superfici posteriori dei corpi della seconda e della terza vertebra cervicale, e mediante lamine fibrose anche al legamento longitudinale posteriore, specialmente verso l'estremità caudale del canale vertebrale. Il tubo durale si restringe a livello del bordo inferiore della seconda vertebra sacrale. Riveste il sottile filo terminale spinale, discende sulla porzione posteriore del coccige e si fonde con il periostio.

Lo spazio epidurale si trova tra la dura madre spinale e i tessuti che rivestono il canale vertebrale (si veda Fig. 37.2). È chiuso, superiormente, dalla fusione della dura spinale con il margine del forame magno, mentre, caudalmente, dal legamento sacrococcigeo posteriore che chiude lo iato sacrale. Esso contiene tessuto connettivo non compatto, adiposo, un plesso venoso, piccoli rami arteriosi, vasi linfatici e sottili lamine fibrose che connettono la teca con il tessuto che riveste il canale vertebrale. Queste lamine, i legamenti meningovertebrali, sono meglio sviluppate anteriormente e lateralmente. Lamine simili avvolgono i rivestimenti (manicotti) della radice all'interno dei loro canali. Sulla linea mediana, a livello occipitoatlantoideo e atlantoepistrotico, è presente anche il punto di inserzione della dura spinale posteriormente al legamento nucale (Dean e Mitchell 2002). Il plesso venoso è costituito da vasi disposti longitudinalmente che nella loro morfologia ricordano quella di una catena, vasi che sono connessi da anse venose circumdurali. I vasi anteriori ricevono le vene basivertebrali.

La forma dello spazio all'interno di ciascun segmento spinale non è uniforme, sebbene una struttura segmentale si ripeta metamericamente. È difficile definire la vera forma di tale "spazio", perché cambia con l'introduzione di fluido o materiale conservativo. Nella regione lombare, la dura madre aderisce alle pareti del canale vertebrale anteriormente, e dove si interpone vi si inserisce il tessuto connettivo in modo tale da permettere lo spostamento del sacco durale durante i movimenti e il riempimento venoso. Posteriormente, nei recessi tra il legamento giallo e la dura, è presente tessuto adiposo. Il tessuto connettivo si estende per un breve tratto attraverso i fori intervertebrali lungo le guaine dei nervi spinali. Come il sacco tecale principale, le radici rivestite sono parzialmente ancorate alle pareti dei forami da sottili legamenti menin-govertebrali.

Iniezioni epidurali

I mezzi di contrasto e altri fluidi iniettati nello spazio epidurale a livello sacrale possono distribuirsi fino alla base cranica. Gli anestetici locali iniettati vicino ai nervi spinali, fuori dai fori intervertebrali, possono diffondersi sopra o sotto lo spazio epidurale e interessare i nervi spinali adiacenti, come anche possono passare al lato opposto. Gli spazi paravertebrali da ogni lato comunicano attraverso lo spazio epidurale, soprattutto a livello lombare.

Per approfondire la morfologia dello spazio epidurale e la natura del rivestimento del canale vertebrale, si consulti Newell (1999).

Spazio subdurale

Lo spazio subdurale è uno spazio che si può creare nel midollo normale poiché l'aracnoide e la dura sono strettamente connesse (Haines et al. 1993). Esso non entra in contatto con lo spazio subaracnoideo, ma si continua per breve distanza lungo i nervi cranici e spinali. L'accidentale cateterizzazione subdurale può avvenire durante le iniezioni epidurali. L'iniezione di fluido nello spazio subdurale può anche danneggiare il midollo attraverso effetti tossici diretti o per compressione della rete vascolare.

ARACNOIDE

L'aracnoide spinale, che circonda il midollo spinale, è in continuità con l'aracnoide cranica (Fig. 37.3). È strettamente connessa con la porzione profonda della dura madre. Nei punti dove i vasi e i nervi entrano o escono dallo spazio subaracnoideo, l'aracnoide si riflette sulla superficie di queste formazioni e costituisce un sottile rivestimento di cellule della leptomeninge sopra la superficie sia dei vasi sia dei nervi. Quindi si forma un angolo subaracnoideo, dove i nervi attraversano la dura nei fori intervertebrali. In questo punto, gli strati delle leptomeningi (aracnoide e pia) si fondono e si continuano con il perinevrio. L'epinevrio è in continuità con la dura. Tale architettura anatomica isola lo spazio subaracnoideo così che una particolare sostanza non passa direttamente dallo spazio subaracnoideo ai nervi. L'esistenza di una struttura di drenaggio linfatico da parte del LCR è in discussione.

PIA MADRE

La pia madre spinale (si veda Fig. 37.5) attraversa la superficie del midollo spinale e passa nella fessura mediana anteriore. Lo strato collagene subpiale nello "spazio" subpiale spinale è più denso rispetto alla regione cerebrale, ed è in continuità con il nucleo collagene del legamento denticolato.

Il legamento denticolato è uno strato fibroso piatto che si trova su ogni lato del midollo spinale tra le radici spinali ventrali e dorsali. Il margine mediale è in continuità con il tessuto connettivo subpiale del midollo e il margine laterale forma una serie di processi triangolari, i cui apici sono fissati a intervalli alla dura madre. Il primo decorre davanti all'arteria vertebrale, dove è ancorato alla dura madre ed è separato dall'arteria dalla prima radice ventrale cervicale. Il suo punto di attacco alla dura madre è sopra la rima del forame magno, dietro al nervo ipoglosso: il nervo accessorio spinale ascende sulla sua porzione posteriore (si veda Fig. 21.11). L'ultimo legamento dentato si trova tra il XII nervo spinale toracico e il I lombare ed è una banda stretta, obliqua, che discende lateralmente dal cono midollare. La cineradiografia ha

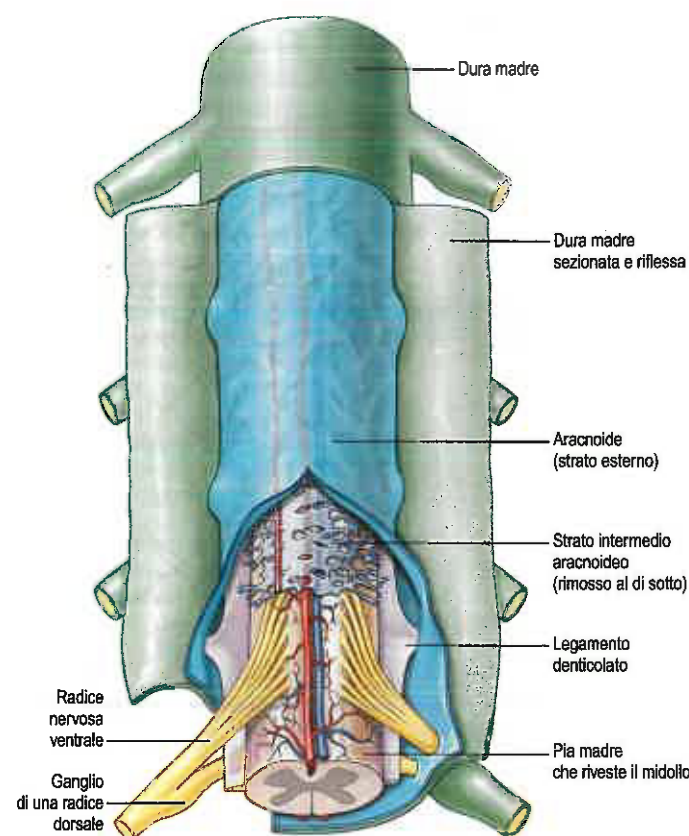


Fig. 37.3 Porzione del midollo spinale esposta dal lato anteriore per mostrare i rivestimenti meningei. Sono stati descritti villi e granulazioni aracnoidee (Kido et al. 1976).

mostrato cambiamenti nella forma e nella posizione dei legamenti dentati durante i movimenti spinali. Oltre il cono midollare, la pia madre continua sotto forma di rivestimento del filo terminale.

STRATO INTERMEDIO

Oltre ai ben definiti rivestimenti dell'aracnoide e della pia madre, il midollo è rivestito anche da un esteso strato intermedio di leptomeningi. Questo strato è concentrato nelle regioni dorsale e ventrale e forma una struttura fortemente perforata, quasi merlettata, che è compatta focalmente e costituisce i legamenti dorsali, dorsolaterali e ventrali del midollo spinale. Dorsalmente, lo strato intermedio è aderente alla parte profonda dell'aracnoide e forma una serie discontinua di legamenti dorsali che si inseriscono sul midollo spinale dall'aracnoide. I legamenti dorsolaterali sono più delicati e fenestrati, e si estendono dalle radici dorsali all'aracnoide parietale. Lo strato intermedio si dispone lateralmente sopra la superficie dorsale delle radici dorsali, diventa sempre più perforato e spesso scompare. Un simile comportamento si osserva sopra la superficie ventrale del midollo spinale, ma lo strato intermedio è meno consistente.

Lo strato intermedio è simile, strutturalmente, alle trabecole che attraversano lo spazio subaracnoideo, nel quale un nucleo di collagene è avvolto da cellule della leptomeninge. Gli strati intermedi delle leptomeningi intorno al midollo possono agire come un "deflettore" all'interno dello spazio subaracnoideo per ridurre le onde di LCR nel midollo spinale. Un processo infiammatorio all'interno dello spazio subaracnoideo spinale può provocare fibrosi estesa all'interno dello strato intermedio e aggravare un'aracnoidite cronica (Fig. 37.4).

RIVESTIMENTI E RAPPORTI DELLE RADICI E DEI NERVI NEL CANALE RADICOLARE

I prolungamenti tubulari della dura madre spinale, rivestiti dall'aracnoide, si estendono intorno alle radici spinali e ai nervi quando passano attraverso la zona laterale del canale vertebrale e attraverso i forami

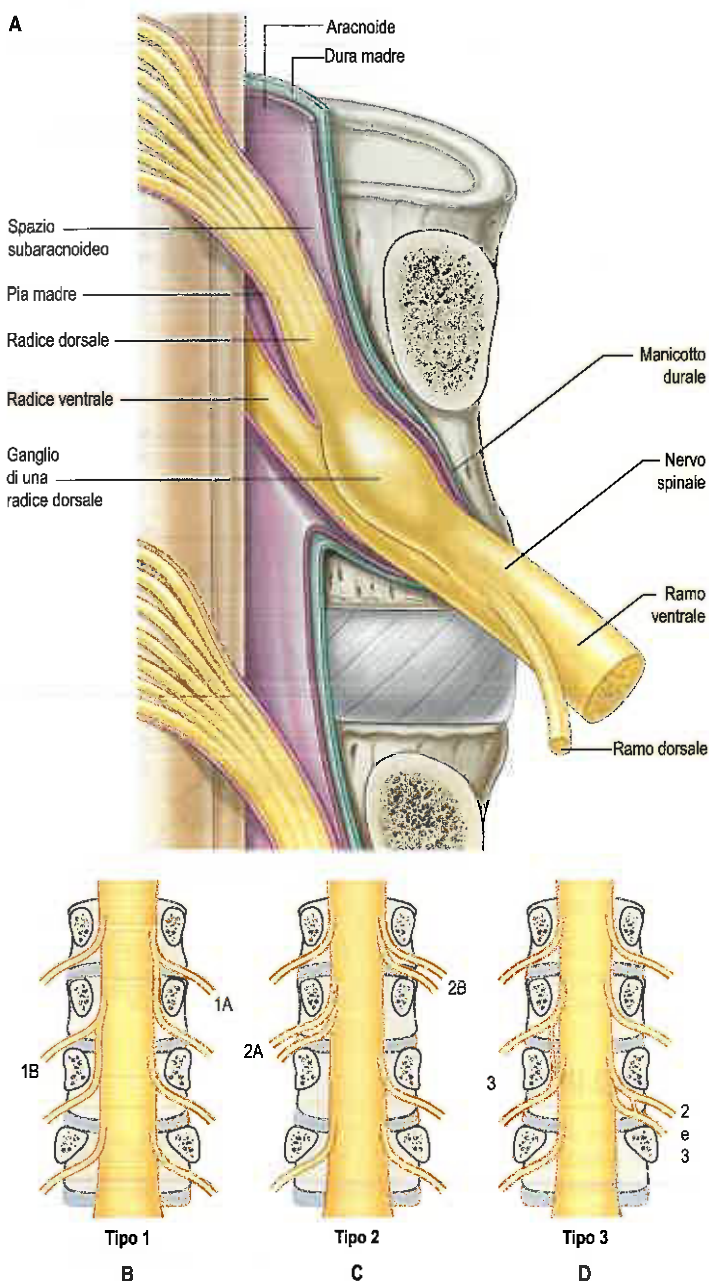


Fig. 37.4 A. Nervo spinale lombare con le relative radici e i relativi rivestimenti meningei. **B-D.** Anomalie extradurali delle radici dei nervi lombari.

intervertebrali (si vedano Figg. 37.5 e 37.6A). Tali prolungamenti, le guaine dei nervi spinali o delle radici, si allungano gradualmente a mano a mano che le radici spinali diventano più oblique. Ciascuna radice dorsale e ventrale decorre nello spazio subaracnoideo con il relativo rivestimento di pia madre. Ogni radice perfora la dura separatamente, formando con essa un manicotto di aracnoide, prima di unirsi all'interno del prolungamento durale appena distalmente al ganglio spinale. Le guaine durali dei nervi spinali si fondono con l'epinevrio, all'interno o un po' dietro ai fori intervertebrali. I prolungamenti aracnoidei all'interno dei rivestimenti non si estendono distalmente quanto i loro rivestimenti durali, ma lo spazio subaracnoideo e il LCR che contiene si estendono abbastanza distalmente e formano una radice distinguibile radiologicamente per ogni nervo. L'accorciamento o l'ostruzione di questo manicotto alla RM indica la presenza di compressione midollare. A livello cervicale, dove i nervi sono brevi e il movimento vertebrale è maggiore, i rivestimenti durali sono aderenti al periostio dei processi trasversali adiacenti. Nella regione lombosacrale c'è minor aderenza della dura al periostio, sebbene ci possa essere un attacco posteriormente alla faccetta giunzionale della capsula.

LIQUOR CEFALORACHIDIANO (LCR)

Il liquor cefalorachidiano è descritto in dettaglio nel Capitolo 10. Sebbene vi sia libera comunicazione tra lo spazio subaracnoideo spinale e cerebrale, la modalità di circolazione del LCR spinale e il contributo che esso fornisce all'intera circolazione del LCR nell'uomo resta da chiarire: il LCR può essere assorbito dallo spazio spinale subaracnoideo; sono stati descritti granulazioni spinali aracnoidee e villi (Kido et al. 1976).

NERVI SPINALI

Nelle parti del corpo che conservano una struttura metamerica (segmentale), ad esempio la regione toracica, i nervi spinali mostrano una struttura comune (Fig. 37.5). Il ramo dorsale, epiassiale, passa dietro ai processi articolari delle vertebre e si divide nei rami mediale e laterale che penetrano nei muscoli più profondi del dorso: entrambi innervano i muscoli adiacenti e innervano un segmento cutaneo (dermatomero) dalla linea mediana posteriore al margine laterale della scapola (Fig. 37.6). Il ramo ventrale, ipoassiale, è collegato al ganglio simpatico corrispondente da rami comunicanti bianchi e grigi. Esso innerva i muscoli prevertebrali e, formando una specie di ansa intorno alla parete, innerva i muscoli laterali del tronco. Vicino alla linea medioassiale cede un ramo laterale che attraversa i muscoli e si divide nei rami cutanei anteriore e posteriore. Il nervo principale avanza nella parete del corpo, dove innerva i muscoli ventrali e termina in rami cutanei.

I nervi spinali sono uniti nelle radici spinali ventrali e dorsali, inserite in serie ai lati del midollo spinale. La dizione "nervo spinale" si riferisce strettamente al breve segmento dopo l'unione delle radici e prima della formazione delle branche. Questo segmento, il nervo spinale propriamente detto, si trova nel foro intervertebrale: talvolta viene erroneamente chiamato "nervo radicolare". Sono presenti 31 paia di nervi spinali: 8 cervicali, 12 toracici, 5 lombari, 5 sacrali, 1 coccigeo. Le abbreviazioni C, T, L, S e Co, con i numeri appropriati, sono usate comunemente per i singoli nervi. I nervi periferici emergono attraverso i fori intervertebrali. A livello toracico, lombare, sacrale e coccigeo il nervo fuoriesce dal canale vertebrale passando sotto il peduncolo della vertebra corrispondente, ad esempio il nervo L4 fuoriesce dal canale intervertebrale tra L4 e L5. Tuttavia, nella regione cervicale, i nervi C1-C7 passano sopra le vertebre corrispondenti. C1 lascia il canale vertebrale tra l'osso occipitale e l'atlante e per tale motivo è spesso definito nervo suboccipitale. L'ultimo paio di nervi cervicali non ha una vertebra numerata corrispondente e C8 passa tra la settima vertebra cervicale e la prima toracica. Ogni nervo

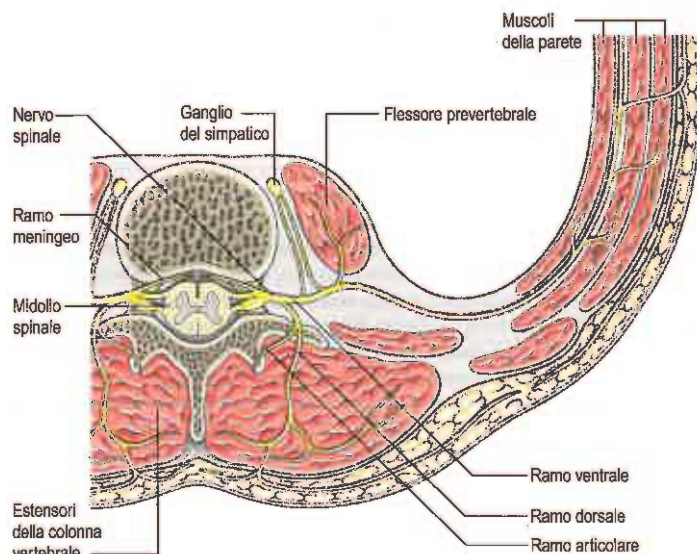


Fig. 37.5 Formazione e schema di ramificazione di un tipico nervo spinale.

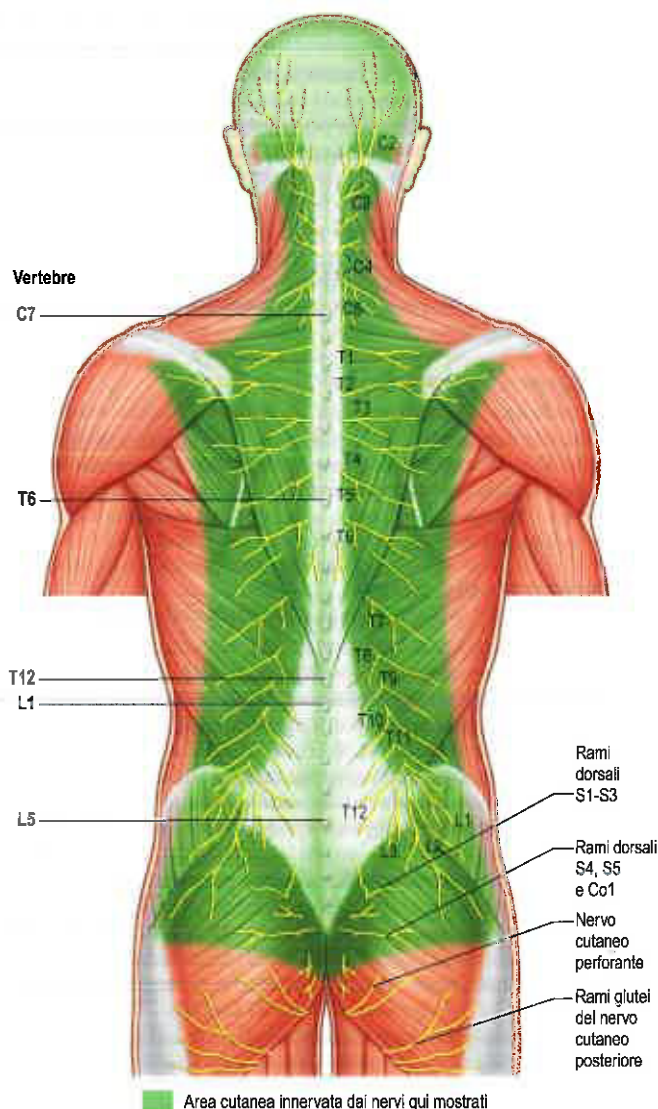


Fig. 37.6 Distribuzione cutanea dei rami dorsali dei nervi spinali. I nervi si trovano sui muscoli superficiali, sono numerati sul lato destro; i processi spinosi della settima cervicale, della sesta e della dodicesima toracica, e della prima e quinta vertebra lombare sono presenti sul lato sinistro.

è in continuità con il midollo spinale attraverso le radici ventrale e dorsale; a ogni radice dorsale è annesso un ganglio spinale ("radice dorsale gangliare").

RADICI E GANGLI SPINALI

Radici ventrali (anteriori)

Le radici ventrali sono formate dagli assoni dei neuroni che sono contenuti nelle colonne grigie spinali anteriori e laterali, radici che emergono con una serie di radicole formando una serie di linee irregolari lungo un'area longitudinale di circa 3 mm.

Radici dorsali (posteriori)

Le radici dorsali contengono i processi centripeti dei neuroni situati nei gangli spinali, costituiti da fascicoli mediali e laterali che divergono prendendo la forma di radicole quando entrano nel midollo spinale lungo il solco posterolaterale. Le radicole che fanno parte di radici dorsali adiacenti sono spesso unite da filamenti obliqui, specialmente nelle regioni cervicale inferiore e lombosacrale.

Scarsi sono i dettagli relativi alle regioni di ingresso e di emergenza delle radici afferenti ed efferenti nell'uomo; tuttavia, queste zone

di transizione tra il sistema nervoso centrale e quello periferico sono state ampiamente descritte nei roditori (Fraher 2000).

Aspetto e orientamento delle radici nei livelli spinali

La dimensione e l'orientamento delle radici dei nervi spinali variano. Le prime quattro radici cervicali sono piccole, mentre le ultime quattro hanno dimensioni maggiori. In riferimento allo spessore, le radici cervicali dorsali hanno un rapporto rispetto alle radici ventrali di 3:1, che è maggiore rispetto alle altre regioni. La prima radice dorsale è un'eccezione, essendo più piccola della ventrale o talvolta assente. Convenzionalmente si ritiene che la prima e la seconda radice spinale cervicale siano brevi, poiché decorrono quasi orizzontalmente ai punti di emergenza dal canale vertebrale, e che dal terzo all'ottavo livello cervicale le radici si dirigano obliquamente verso il basso. L'obliquità e la lunghezza aumentano successivamente, sebbene la distanza tra il punto di attacco spinale e quello vertebrale non superi mai l'altezza di una vertebra. Un'ipotesi alternativa (Kubik e Müntener 1969) stabilisce che: le radici cervicali superiori discendono, la quinta è orizzontale, dalla sesta all'ottava ascendono, le prime due radici toraciche sono orizzontali, le tre successive ascendono, la sesta è orizzontale e le restanti discendono. Questa ipotesi è sorta osservando che la porzione cervicotoracica del midollo spinale cresce maggiormente in lunghezza rispetto alle altre parti.

Le radici toraciche, eccetto la prima, sono piccole, e solo la radice dorsale supera la ventrale in spessore. Successivamente aumentano in lunghezza. Nella porzione inferiore della regione toracica, le radici discendono in contatto con il midollo spinale per almeno due vertebre prima di emergere dal canale vertebrale.

Le radici lombari basse e le prime sacrali sono le più grandi e le loro radicole sono le più numerose. Le radici coccigee sono le più piccole. Kubik e Müntener (1969) hanno dimostrato che le radici lombari, sacrali e coccigee discendono aumentando l'obliquità fino alle loro estremità. Il midollo spinale termina vicino al margine inferiore della prima vertebra lombare, e così le lunghezze delle successive radici aumentano rapidamente: la successiva convergenza delle radici è la cauda equina (si veda Fig. 37.1A). Le radici più grandi, e di conseguenza i nervi spinali più grandi, sono in continuità con i rigonfiamenti spinali cervicale e lombare e innervano gli arti superiori e inferiori.

Gangli spinali (gangli della radice dorsale)

I gangli spinali sono rappresentati da ampi gruppi di neuroni collocati lungo le radici dorsali dei nervi spinali. Sono ovali e rossastri; la grandezza dipende da quella della radice corrispondente. Un ganglio è bifido medialmente nel punto dove i due fascicoli della radice dorsale emergono per entrare nel midollo. I gangli in genere sono localizzati nei fori intervertebrali, immediatamente laterali al punto dove le radici perforano la dura madre (si veda Fig. 37.1B). Tuttavia, il primo ganglio cervicale si trova sull'arco vertebrale dell'atlante, il secondo giace davanti alla giunzione atlantoepistrofica laterale, il sacrale si trova all'interno del canale vertebrale e il ganglio coccigeo di solito si trova all'interno della dura madre. Il primo ganglio cervicale può essere assente. A volte si ritrovano piccoli gangli aberranti sulle radici cervicali e dorsali superiori tra i gangli spinali e il midollo.

NERVI SPINALI PROPRI

In posizione immediatamente distale rispetto ai gangli spinali, le radici ventrale e dorsale si uniscono e formano i nervi spinali, che molto presto si dividono in rami dorsali e ventrali, i quali ricevono fibre da entrambe le radici (si veda Fig. 37.6A). A tutti i livelli precedenti quello sacrale, questa divisione avviene all'interno del foro intervertebrale. La divisione dei nervi sacrali spinali avviene all'interno del canale vertebrale sacrale, e i rami dorsali e ventrali escono separatamente attraverso i fori sacrali posteriori e anteriori a ciascun livello. I nervi spinali si triforcano ad alcuni livelli cervicali e toracici, in tal caso il terzo ramo viene chiamato ramo intermedio. A livello della sua origine o distalmente ogni ramo ventrale fornisce ramificazioni meningeae ricorrenti (seno-vertebrali) e riceve un ramo grigio comunicante dal corrispondente ganglio simpatico. I rami toracici e il primo e secondo ramo lombare

ventrale forniscono un ramo bianco comunicante al corrispondente ganglio simpatico. Anche il II, il III e il IV nervo sacrale forniscono branche viscerali, non connesse ai gangli simpatici, che trasportano una componente parasimpatica diretta ai plessi pelvici.

I nervi spinali cervicali aumentano la loro grandezza dal I al VI nervo. Il VII e l'VIII cervicale e il I nervo toracico sono simili per dimensione al VI nervo cervicale. I restanti nervi toracici sono relativamente piccoli. I nervi lombari sono grandi, aumentano di dimensione dal I al V. Il I sacrale è il nervo spinale più grande, da quel punto in poi i nervi sacrali si riducono di dimensione. I nervi coccigei sono i nervi spinali più piccoli. La dimensione di un nervo spinale e le strutture a esso associate all'interno del foro intervertebrale non hanno diretta correlazione con la dimensione del foro. A livello lombare, sebbene L5 sia il nervo più grande, il suo foro è più piccolo di quelli di L1-L4, e ciò rende questo nervo particolarmente esposto alla compressione.

Nel canale radicolare e nel foro intervertebrale, il nervo spinale è collegato all'arteria spinale di quel livello, al suo ramo radicolare e a un piccolo plesso venoso. All'estremità esterna del foro il nervo può giacere sopra o sotto i legamenti transforaminali.

Nervi meningei

I nervi meningei ricorrenti (o senovertebrali) (Fig. 37.7) si ritrovano a tutti i livelli della colonna vertebrale. Sono nervi misti sensitivi e simpatici, rappresentati da numerosi filamenti sottili tra i quali si possono osservare da uno a quattro tronchi più grossi. A livello cervicale le radici autonome nascono dai rami grigi che formano il nervo vertebrale. A livello toracico e lombare, ogni nervo è formato da una radice somatica dal ramo ventrale e da una radice autonoma dal ramo grigio comunicante di quel segmento. Ciascun nervo segue un percorso ricorrente attraverso il foro intervertebrale, passando ventralmente al nervo spinale, per entrare nel canale vertebrale, dove si divide in rami ascendenti, discendenti e trasversi. Queste branche comunicano con i rami corrispondenti dei segmenti anteriori e inferiori, e dal lato opposto, formando delle anse lungo il pavimento del canale vertebrale. I rami meningei delle arcate formano un plesso sulla superficie ventrale del sacco durale e manicotti radicolari che si attenuano lateralmente; la dura posteriore paramediana è priva di terminazioni nervose. I rami scheletrici si distribuiscono sul legamento longitudinale posteriore, sui periostio

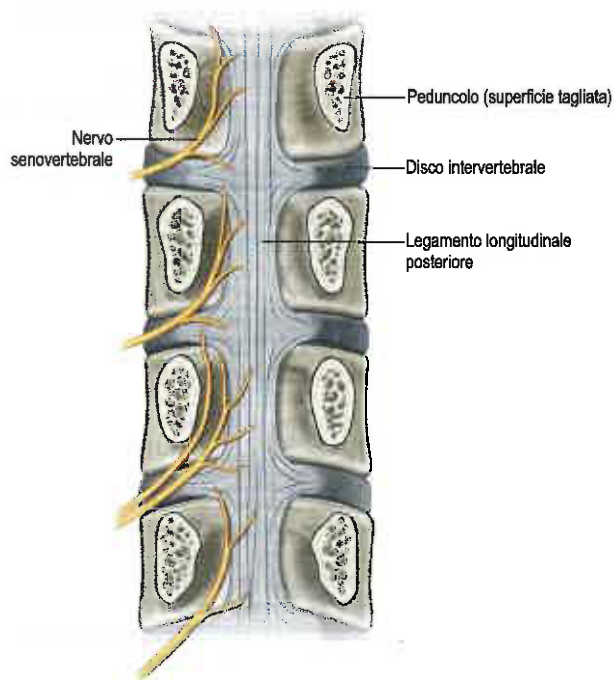


Fig. 37.7 Percorso e distribuzione scheletrica dei nervi lombari senovertebrali. Il nervo rifornisce il disco intervertebrale al punto di ingresso nel canale vertebrale, il disco sovrastante e il legamento longitudinale interposto. In circa un terzo dei casi, il nervo a un determinato livello può essere rappresentato da più di un filamento.

dei corpi vertebrali e sulle facce posteriori e posterolaterali dei dischi intervertebrali (Garcia-Cosamalon et al. 2010). I rami vascolari accompagnano le vene e le arterie del canale vertebrale e quelle dei corpi vertebrali. I tre nervi meningei cervicali superiori ascendono attraverso il forame magno nella fossa cranica posteriore, dove innervano la dura madre che ricopre il *clivus*. Nel percorso, innervano la giunzione mediana atlantoepistrotica e i suoi legamenti.

Componenti funzionali dei nervi spinali

Un nervo spinale tipico contiene fibre somatiche efferenti e fibre somatiche e viscerali afferenti. I nervi spinali, di solito, contengono anche fibre autonome pregangliari.

Componenti somatiche

I muscoli scheletrici sono innervati da fibre somatiche efferenti che sono assoni dei neuroni α , β e γ , e collocati nella colonna grigia spinale ventrale. Le fibre somatiche afferenti convogliano gli impulsi nel sistema nervoso centrale dai recettori cutanei, sottocutanei tissutali, muscolari, tendinei, fasciali e giunzionali: sono processi periferici di neuroni unipolari nei gangli spinali.

Componenti viscerali

Le fibre pregangliari efferenti viscerali sono assoni di neuroni nella colonna grigia spinale intermediolaterale che si diramano sui segmenti toracici e i due o tre segmenti lombari superiori: essi si uniscono al tronco simpatico attraverso i rami bianchi comunicanti e formano sinapsi con i neuroni postgangliari che si distribuiscono ai muscoli lisci, sul miocardio o sulle ghiandole esocrine. Le fibre pregangliari viscerali efferenti parasimpatiche sono rappresentate da assoni di neuroni nella colonna grigia spinale laterale dal secondo al quarto segmento sacrale: esse lasciano i rami ventrali dei corrispondenti nervi sacrali e formano sinapsi nei gangli pelvici. Gli assoni postgangliari si distribuiscono maggiormente alla muscolatura liscia o alle ghiandole nelle pareti dei visceri pelvici. Le fibre viscerali afferenti hanno i corpi cellulari nei gangli spinali. I loro processi periferici attraversano i rami comunicanti bianchi e, senza formare sinapsi, uno o più gangli simpatici per terminare nelle pareti dei visceri. Alcune fibre afferenti viscerali possono entrare nel midollo spinale attraverso le radici ventrali.

I processi centrali dei neuroni unipolari gangliari entrano nel midollo spinale dalle radici dorsali e formano sinapsi con i neuroni somatici o i neuroni simpatici efferenti, di solito attraverso interneuroni, completamente riflessi. Alternativamente, possono formare sinapsi con altri neuroni nella sostanza grigia spinale o cerebrale che dà origine a una varietà di tratti ascendenti.

VARIANTI DELLE RADICI E DEI NERVI SPINALI

I percorsi delle radici spinali e dei nervi in relazione al sacco tecale e ai canali vertebrale e radicolare possono essere aberranti. Un foro intervertebrale può contenere guaina, nervo e radici doppi, che possono essere assenti a un livello adiacente. All'interno del canale vertebrale possono stabilirsi comunicazioni anomale tra le radici. Queste anomalie sono state descritte e classificate per il tratto lombosacrale da Neidre e Macnab (1983) (si veda Fig. 37.4).

RAMI DEI NERVI SPINALI

I rami ventrali (principalmente anteriori) innervano gli arti e le facce anterolaterali del tronco e, in generale, sono più grandi dei rami dorsali. I rami toracici ventrali hanno un percorso indipendente e mantengono una distribuzione largamente segmentale. I rami ventrali cervicali, lombari e sacrali si uniscono vicino alle loro origini e formano i plessi. I rami dorsali non raggiungono questi plessi. I rami ventrali sono descritti nelle rispettive sezioni regionali.

I rami dorsali (principalmente posteriori) dei nervi spinali di solito sono più piccoli rispetto ai rami ventrali e si dirigono posteriormente. Mantenendo una distribuzione segmentale tutti, a eccezione del primo cervicale, del quarto e quinto sacrale e del coccigeo, si dividono nei rami mediale e laterale che innervano i muscoli e la cute delle regioni posteriori del collo e del tronco (si veda Fig. 37.6).

ventrale forniscono un ramo bianco comunicante al corrispondente ganglio simpatico. Anche il II, il III e il IV nervo sacrale forniscono branche viscerali, non connesse ai gangli simpatici, che trasportano una componente parasimpatica diretta ai plessi pelvici.

I nervi spinali cervicali aumentano la loro grandezza dal I al VI nervo. Il VII e l'VIII cervicale e il I nervo toracico sono simili per dimensione al VI nervo cervicale. I restanti nervi toracici sono relativamente piccoli. I nervi lombari sono grandi, aumentano di dimensione dal I al V. Il I sacrale è il nervo spinale più grande, da quel punto in poi i nervi sacrali si riducono di dimensione. I nervi coccigei sono i nervi spinali più piccoli. La dimensione di un nervo spinale e le strutture a esso associate all'interno del foro intervertebrale non hanno diretta correlazione con la dimensione del foro. A livello lombare, sebbene L5 sia il nervo più grande, il suo foro è più piccolo di quelli di L1-L4, e ciò rende questo nervo particolarmente esposto alla compressione.

Nel canale radicolare e nel foro intervertebrale, il nervo spinale è collegato all'arteria spinale di quel livello, al suo ramo radicolare e a un piccolo plesso venoso. All'estremità esterna del foro il nervo può giacere sopra o sotto i legamenti transforaminali.

Nervi meningei

I nervi meningei ricorrenti (o senovertebrali) (Fig. 37.7) si ritrovano a tutti i livelli della colonna vertebrale. Sono nervi misti sensitivi e simpatici, rappresentati da numerosi filamenti sottili tra i quali si possono osservare da uno a quattro tronchi più grossi. A livello cervicale le radici autonome nascono dai rami grigi che formano il nervo vertebrale. A livello toracico e lombare, ogni nervo è formato da una radice somatica dal ramo ventrale e da una radice autonoma dal ramo grigio comunicante di quel segmento. Ciascun nervo segue un percorso ricorrente attraverso il foro intervertebrale, passando ventralmente al nervo spinale, per entrare nel canale vertebrale, dove si divide in rami ascendenti, discendenti e trasversi. Queste branche comunicano con i rami corrispondenti dei segmenti anteriori e inferiori, e dal lato opposto, formando delle anse lungo il pavimento del canale vertebrale. I rami meningei delle arcate formano un plesso sulla superficie ventrale del sacco durale e manicotti radicolari che si attenuano lateralmente; la dura posteriore paramediana è priva di terminazioni nervose. I rami scheletrici si distribuiscono sul legamento longitudinale posteriore, sui processi

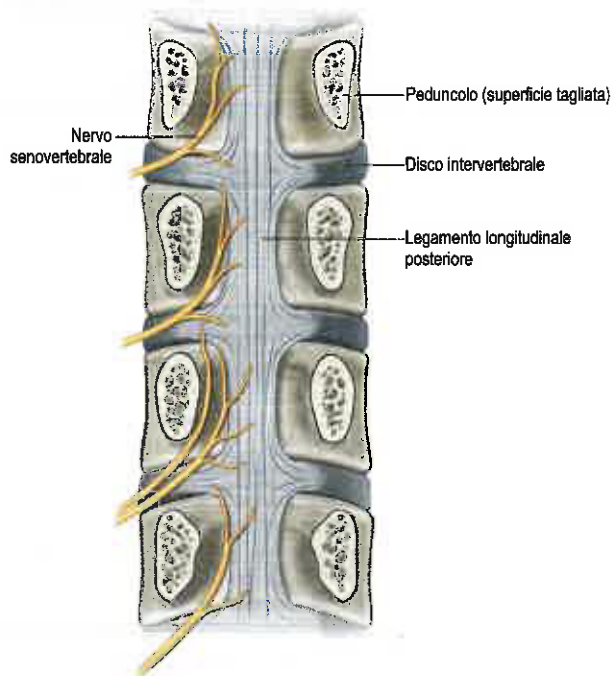


Fig. 37.7 Percorso e distribuzione scheletrica dei nervi lombari senovertebrali. Il nervo rifornisce il disco intervertebrale al punto di ingresso nel canale vertebrale, il disco sovrastante e il legamento longitudinale interposto. In circa un terzo dei casi, il nervo a un determinato livello può essere rappresentato da più di un filamento.

dei corpi vertebrali e sulle facce posteriori e posterolaterali dei dischi intervertebrali (Garcia-Cosamalon et al. 2010). I rami vascolari accompagnano le vene e le arterie del canale vertebrale e quelle dei corpi vertebrali. I tre nervi meningei cervicali superiori ascendono attraverso il forame magno nella fossa cranica posteriore, dove innervano la dura madre che ricopre il *clivus*. Nel percorso, innervano la giunzione mediana atlantoepistrotica e i suoi legamenti.

Componenti funzionali dei nervi spinali

Un nervo spinale tipico contiene fibre somatiche efferenti e fibre somatiche e viscerali afferenti. I nervi spinali, di solito, contengono anche fibre autonome pregangliari.

Componenti somatiche

I muscoli scheletrici sono innervati da fibre somatiche efferenti che sono assoni dei neuroni α , β e γ , e collocati nella colonna grigia spinale ventrale. Le fibre somatiche afferenti convogliano gli impulsi nel sistema nervoso centrale dai recettori cutanei, sottocutanei tissutali, muscolari, tendinei, fasciali e giunzionali: sono processi periferici di neuroni unipolari nei gangli spinali.

Componenti viscerali

Le fibre pregangliari efferenti viscerali sono assoni di neuroni nella colonna grigia spinale intermediolaterale che si diramano sui segmenti toracici e i due o tre segmenti lombari superiori: essi si uniscono al tronco simpatico attraverso i rami bianchi comunicanti e formano sinapsi con i neuroni postgangliari che si distribuiscono ai muscoli lisci, sul miocardio o sulle ghiandole esocrine. Le fibre pregangliari viscerali efferenti parasimpatiche sono rappresentate da assoni di neuroni nella colonna grigia spinale laterale dal secondo al quarto segmento sacrale: esse lasciano i rami ventrali dei corrispondenti nervi sacrali e formano sinapsi nei gangli pelvici. Gli assoni postgangliari si distribuiscono maggiormente alla muscolatura liscia o alle ghiandole nelle pareti dei visceri pelvici. Le fibre viscerali afferenti hanno i corpi cellulari nei gangli spinali. I loro processi periferici attraversano i rami comunicanti bianchi e, senza formare sinapsi, uno o più gangli simpatici per terminare nelle pareti dei visceri. Alcune fibre afferenti viscerali possono entrare nel midollo spinale attraverso le radici ventrali.

I processi centrali dei neuroni unipolari gangliari entrano nel midollo spinale dalle radici dorsali e formano sinapsi con i neuroni somatici o i neuroni simpatici efferenti, di solito attraverso interneuroni, completamente riflessi. Alternativamente, possono formare sinapsi con altri neuroni nella sostanza grigia spinale o cerebrale che dà origine a una varietà di tratti ascendenti.

VARIANTI DELLE RADICI E DEI NERVI SPINALI

I percorsi delle radici spinali e dei nervi in relazione al sacco tecale e ai canali vertebrale e radicolare possono essere aberranti. Un foro intervertebrale può contenere guaina, nervo e radici doppi, che possono essere assenti a un livello adiacente. All'interno del canale vertebrale possono stabilirsi comunicazioni anomale tra le radici. Queste anomalie sono state descritte e classificate per il tratto lombosacrale da Neidre e Macnab (1983) (si veda Fig. 37.4).

RAMI DEI NERVI SPINALI

I rami ventrali (principalmente anteriori) innervano gli arti e le facce anterolaterali del tronco e, in generale, sono più grandi dei rami dorsali. I rami toracici ventrali hanno un percorso indipendente e mantengono una distribuzione largamente segmentale. I rami ventrali cervicali, lombari e sacrali si uniscono vicino alle loro origini e formano i plessi. I rami dorsali non raggiungono questi plessi. I rami ventrali sono descritti nelle rispettive sezioni regionali.

I rami dorsali (principalmente posteriori) dei nervi spinali di solito sono più piccoli rispetto ai rami ventrali e si dirigono posteriormente. Mantenendo una distribuzione segmentale tutti, a eccezione del primo cervicale, del quarto e quinto sacrale e del coccigeo, si dividono nei rami mediale e laterale che innervano i muscoli e la cute delle regioni posteriori del collo e del tronco (si veda Fig. 37.6).

ventrale forniscono un ramo bianco comunicante al corrispondente ganglio simpatico. Anche il II, il III e il IV nervo sacrale forniscono branche viscerali, non connesse ai gangli simpatici, che trasportano una componente parasimpatica diretta ai plessi pelvici.

I nervi spinali cervicali aumentano la loro grandezza dal I al VI nervo. Il VII e l'VIII cervicale e il I nervo toracico sono simili per dimensione al VI nervo cervicale. I restanti nervi toracici sono relativamente piccoli. I nervi lombari sono grandi, aumentano di dimensione dal I al V. Il I sacrale è il nervo spinale più grande, da quel punto in poi i nervi sacrali si riducono di dimensione. I nervi coccigei sono i nervi spinali più piccoli. La dimensione di un nervo spinale e le strutture a esso associate all'interno del foro intervertebrale non hanno diretta correlazione con la dimensione del foro. A livello lombare, sebbene L5 sia il nervo più grande, il suo foro è più piccolo di quelli di L1-L4, e ciò rende questo nervo particolarmente esposto alla compressione.

Nel canale radicolare e nel foro intervertebrale, il nervo spinale è collegato all'arteria spinale di quel livello, al suo ramo radicolare e a un piccolo plesso venoso. All'estremità esterna del foro il nervo può giacere sopra o sotto i legamenti transforaminali.

Nervi meningei

I nervi meningei ricorrenti (o senovertebrali) (Fig. 37.7) si ritrovano a tutti i livelli della colonna vertebrale. Sono nervi misti sensitivi e simpatici, rappresentati da numerosi filamenti sottili tra i quali si possono osservare da uno a quattro tronchi più grossi. A livello cervicale le radici autonome nascono dai rami grigi che formano il nervo vertebrale. A livello toracico e lombare, ogni nervo è formato da una radice somatica dal ramo ventrale e da una radice autonoma dal ramo grigio comunicante di quel segmento. Ciascun nervo segue un percorso ricorrente attraverso il foro intervertebrale, passando ventralmente al nervo spinale, per entrare nel canale vertebrale, dove si divide in rami ascendenti, discendenti e trasversi. Queste branche comunicano con i rami corrispondenti dei segmenti anteriori e inferiori, e dal lato opposto, formando delle anse lungo il pavimento del canale vertebrale. I rami meningei delle arcate formano un plesso sulla superficie ventrale del sacco durale e manicotti radicolari che si attenuano lateralmente; la dura posteriore paramediana è priva di terminazioni nervose. I rami scheletrici si distribuiscono sul legamento longitudinale posteriore, sui periostio

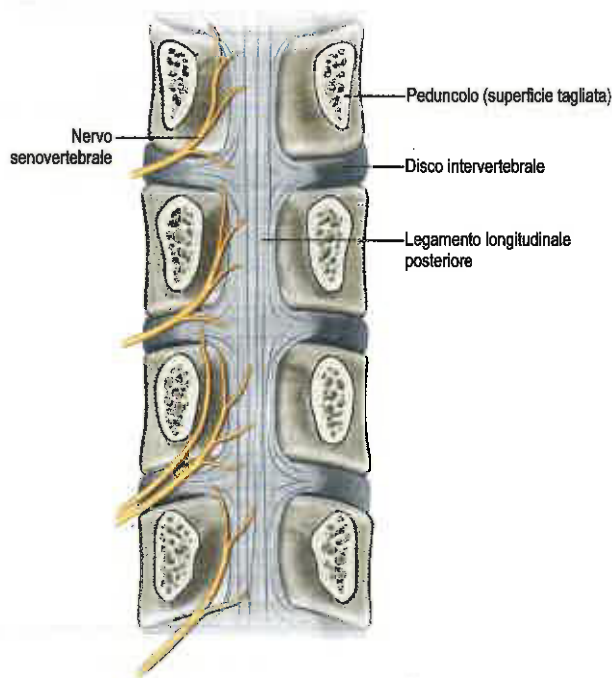


Fig. 37.7 Percorso e distribuzione scheletrica dei nervi lombari senovertebrali. Il nervo rifornisce il disco intervertebrale al punto di ingresso nel canale vertebrale, il disco sovrastante e il legamento longitudinale posteriore interposto. In circa un terzo dei casi, il nervo a un determinato livello può essere rappresentato da più di un filamento.

dei corpi vertebrali e sulle facce posteriori e posterolaterali dei dischi intervertebrali (Garcia-Cosamalon et al. 2010). I rami vascolari accompagnano le vene e le arterie del canale vertebrale e quelle dei corpi vertebrali. I tre nervi meningei cervicali superiori ascendono attraverso il forame magno nella fossa cranica posteriore, dove innervano la dura madre che ricopre il *clivus*. Nel percorso, innervano la giunzione mediana atlantoepistrotica e i suoi legamenti.

Componenti funzionali dei nervi spinali

Un nervo spinale tipico contiene fibre somatiche efferenti e fibre somatiche e viscerali afferenti. I nervi spinali, di solito, contengono anche fibre autonome pregangliari.

Componenti somatiche

I muscoli scheletrici sono innervati da fibre somatiche efferenti che sono assoni dei neuroni α , β e γ , e collocati nella colonna grigia spinale ventrale. Le fibre somatiche afferenti convogliano gli impulsi nel sistema nervoso centrale dai recettori cutanei, sottocutanei tissutali, muscolari, tendinei, fasciali e giunzionali: sono processi periferici di neuroni unipolari nei gangli spinali.

Componenti viscerali

Le fibre pregangliari efferenti viscerali sono assoni di neuroni nella colonna grigia spinale intermediolaterale che si diramano sui segmenti toracici e i due o tre segmenti lombari superiori: essi si uniscono al tronco simpatico attraverso i rami bianchi comunicanti e formano sinapsi con i neuroni postgangliari che si distribuiscono ai muscoli lisci, sul miocardio o sulle ghiandole esocrine. Le fibre pregangliari viscerali efferenti parasimpatiche sono rappresentate da assoni di neuroni nella colonna grigia spinale laterale dal secondo al quarto segmento sacrale: esse lasciano i rami ventrali dei corrispondenti nervi sacrali e formano sinapsi nei gangli pelvici. Gli assoni postgangliari si distribuiscono maggiormente alla muscolatura liscia o alle ghiandole nelle pareti dei visceri pelvici. Le fibre viscerali afferenti hanno i corpi cellulari nei gangli spinali. I loro processi periferici attraversano i rami comunicanti bianchi e, senza formare sinapsi, uno o più gangli simpatici per terminare nelle pareti dei visceri. Alcune fibre afferenti viscerali possono entrare nel midollo spinale attraverso le radici ventrali.

I processi centrali dei neuroni unipolari gangliari entrano nel midollo spinale dalle radici dorsali e formano sinapsi con i neuroni somatici o i neuroni simpatici efferenti, di solito attraverso interneuroni, completamente riflessi. Alternativamente, possono formare sinapsi con altri neuroni nella sostanza grigia spinale o cerebrale che dà origine a una varietà di tratti ascendenti.

VARIANTI DELLE RADICI E DEI NERVI SPINALI

I percorsi delle radici spinali e dei nervi in relazione al sacco tecale e ai canali vertebrale e radicolare possono essere aberranti. Un foro intervertebrale può contenere guaina, nervo e radici doppi, che possono essere assenti a un livello adiacente. All'interno del canale vertebrale possono stabilirsi comunicazioni anomale tra le radici. Queste anomalie sono state descritte e classificate per il tratto lombosacrale da Neidre e Macnab (1983) (si veda Fig. 37.4).

RAMI DEI NERVI SPINALI

I rami ventrali (principalmente anteriori) innervano gli arti e le facce anterolaterali del tronco e, in generale, sono più grandi dei rami dorsali. I rami toracici ventrali hanno un percorso indipendente e mantengono una distribuzione largamente segmentale. I rami ventrali cervicali, lombari e sacrali si uniscono vicino alle loro origini e formano i plessi. I rami dorsali non raggiungono questi plessi. I rami ventrali sono descritti nelle rispettive sezioni regionali.

I rami dorsali (principalmente posteriori) dei nervi spinali di solito sono più piccoli rispetto ai rami ventrali e si dirigono posteriormente. Mantenendo una distribuzione segmentale tutti, a eccezione del primo cervicale, del quarto e quinto sacrale e del coccigeo, si dividono nei rami mediale e laterale che innervano i muscoli e la cute delle regioni posteriori del collo e del tronco (si veda Fig. 37.6).

Rami spinali cervicali dorsali

I rami spinali cervicali dorsali, eccetto il primo, si dividono in ramificazioni medial e laterali che innervano i muscoli. In generale solo quelle medial dal secondo al quarto, e di solito anche il quinto, innervano la cute. A eccezione del primo e del secondo, i rami dorsali passano posteriormente intorno a un pilastro articolare lontano quanto la radice del processo trasverso medialmente al muscolo intertrasverso posteriore, che esso innerva.

Primo ramo cervicale dorsale (nervo suboccipitale)

Il primo ramo cervicale dorsale, il nervo suboccipitale, è più grosso del ventrale (si veda Fig. 35.76). Esso emerge superiormente all'arco posteriore dell'atlante e inferiormente all'arteria vertebrale ed entra nel triangolo suboccipitale per distribuirsi al muscolo retto posteriore del capo, maggiore e minore, obliquo del capo, superiore e inferiore, e semispinale del capo. Un filamento che si estende dal ramo all'inferiore obliquo unisce il secondo ramo dorsale. Il nervo suboccipitale talvolta possiede un ramo cutaneo che accompagna l'arteria occipitale al cranio, e si connette con il grande e il piccolo nervo occipitale. Esso inoltre può comunicare con il nervo accessorio.

Secondo ramo cervicale dorsale

Il secondo ramo cervicale dorsale è lievemente più grosso di quello ventrale e di tutti gli altri rami cervicali dorsali (si vedano Figg. 35.76 e 22.22). Esso decorre tra la lamina dell'asse e l'obliquo inferiore, sotto il quale si divide in un grosso ramo mediale e uno più piccolo laterale. Il ramo dorsale o la sua diramazione mediale ricevono rami comunicanti dal primo ramo cervicale dorsale che passa sia attraverso sia intorno all'obliquo inferiore. Un ramo discendente comunicante attraversa le faccette articolari C2-C3 per raggiungere il terzo ramo cervicale dorsale.

Nervo grande occipitale

Il ramo mediale del secondo ramo cervicale dorsale, definito grande nervo occipitale, circonda il margine inferiore del muscolo obliquo inferiore profondamente al semispinale del capo, che innerva. Vicino all'origine dell'obliquo inferiore, si porta rostralmente lungo il grande retto posteriore del capo, dove riceve un ramo comunicante dal III nervo occipitale prima di piegare dorsalmente a perforare il semispinale del capo. Emerge a livello della galea aponevrotica passando sotto una fionda aponevrotica tra il trapezio e lo sternocleidomastoideo vicino ai loro punti di inserzione occipitali. Ascende con l'arteria occipitale, si divide in rami che si connettono con il III nervo e il nervo occipitale minore e innervano la porzione posteriore del padiglione auricolare e la cute del cranio fino alla sutura coronale. Il collaterale del secondo ramo cervicale dorsale innerva il lunghissimo del capo, il semispinale e lo splenio, e manda un ramo comunicante al collaterale del terzo ramo cervicale dorsale.

Nevralgia del grande occipitale

La nevralgia del grande occipitale è una sindrome caratterizzata da dolore e parestesia lungo il percorso del grande nervo occipitale. La patologia interessa il ganglio della radice dorsale. Una sindrome simile può essere causata dall'artrite della giunzione articolare che coinvolge la seconda radice cervicale (Vanelderden et al. 2010).

Terzo ramo cervicale dorsale

Il terzo ramo cervicale dorsale è caratterizzato da una dimensione intermedia rispetto al secondo e al quarto. Decorre dietro il pilastro articolare della terza vertebra cervicale, medialmente al muscolo intertrasversario posteriore, e si divide nei rami mediale e laterale. Il primo passa dorsalmente sulla superficie del muscolo semispinale del capo per innervarlo e il sovrastante lunghissimo del capo e lo splenio del capo. Esso riceve un ramo comunicante dal collaterale del secondo ramo cervicale dorsale, e ne manda uno simile al collaterale del quarto ramo cervicale dorsale. Il ramo mediale profondo si piega dorsalmente e medialmente intorno al restringimento del pilastro articolare prima di terminare nel multifido. Dà origine a un ramo articolare alla giunzione C3-C4, e può inoltre dare origine a un ramo per il semispinale del capo. Il ramo mediale superficiale, il III nervo occipitale, si piega intorno alle superfici laterali e dorsali della giunzione C2-C3, che esso innerva.

Si continua trasversalmente, profondamente al semispinale, che innerva, e dà origine a un ramo comunicante al grande nervo occipitale. Appena sotto il secondo processo spinale cervicale, il III nervo occipitale si piega dorsalmente e perfora il semispinale del capo, lo splenio e il trapezio, e diventa superficiale sopra una piccola area immediatamente sotto la linea nucale superiore. I rami comunicanti si uniscono a quelli cutanei del grande e del piccolo nervo occipitale.

Rami dorsali degli ultimi cinque nervi cervicali

I rami dorsali dei cinque nervi cervicali inferiori si curvano intorno ai pilastri articolari vertebrali e si dividono in rami laterali e medial. I rami laterali si distribuiscono al muscolo lunghissimo del collo, allo splenio del collo e all'iliocostale. I rami medial si dirigono intorno alle superfici dorsali e laterali del pilastro articolare del loro segmento, profondamente al semispinale del capo. Essi danno origine a rami articolari per le faccette giunzionali collocate sopra e sotto il loro percorso prima di innervare il multifido. I rami terminali raggiungono le interspinali a ciascun segmento. I rami cutanei originano perlopiù dal quarto, comunemente dal quinto, sesto e ottavo, ma solitamente non dal settimo ramo mediale. Queste diramazioni attraversano il multifido o il semispinale del capo e si piegano dorsalmente intorno al bordo mediale del semispinale del capo, perforando lo splenio del collo e il trapezio e raggiungendo la cute.

Rami spinali toracici dorsali

A livello di ciascun segmento, i rami toracici dorsali passano dorsalmente attraverso un'apertura delimitata dai processi trasversi superiormente e inferiormente, dalla faccetta articolare medialmente, e dal legamento superiore costotrasverso lateralmente. Quindi, ogni ramo dorsale segue un percorso allungato lateralmente, tra la lamella anteriore del legamento superiore costotrasverso anteriormente, e il legamento costolamellare e la lamella posteriore del legamento costotrasverso superiore posteriormente. In questo spazio ristretto, il ramo dorsale si divide nei rami laterali e medial. Quelli laterali si continuano lateralmente fino alla giunzione costotrasversaria, sopra la quale si dirigono dorsalmente e inferiormente per innervare i sollevatori delle coste, entrando nei muscoli lunghissimo del torace e iliocostale. I rami laterali dai sei rami toracici dorsali superiori restano intramuscolari. Quelli dai sei livelli inferiori emergono dall'iliocostale lombare e perforano il muscolo dentato posteriore inferiore e il muscolo grande dorsale in allineamento con gli angoli costali. Essi discendono attraverso quattro coste prima di diventare superficiali. Il dodicesimo ramo toracico laterale manda un filamento medialmente lungo la cresta iliaca, quindi passa sotto la cute glutea. Alcune ramificazioni toraciche laterali superiori possono diventare cutanee.

I rami medial si agganciano dorsalmente intorno al margine laterale della lamella posteriore del legamento costotrasverso superiore, lasciando una distanza variabile sopra l'apice del processo trasverso. Dal primo al quarto, e dal nono al decimo livello toracico, il ramo mediale attraversa l'apice superiore del processo trasverso e si piega inferiormente e medialmente attraverso la superficie posteriore del processo trasverso, giacendo tra i punti di inserzione del multifido medialmente e semispinale lateralmente. Ciascun nervo continua questo percorso obliquo per innervare il multifido e il semispinale. Dal quinto all'ottavo livello toracico, i rami medial assumono un percorso parallelo a quello degli altri livelli, ma non raggiungono il processo trasverso, passando invece superiormente e dorsalmente al piano dei processi trasversi. Al livello undicesimo e dodicesimo, seguendo i processi trasversi relativamente brevi lì presenti, i rami medial procedono accanto ai processi articolari superiori. Ciascun ramo mediale fornisce ramificazioni articolari alle faccette giunzionali situate sopra e sotto il suo percorso. I rami medial dei primi sei rami dorsali forniscono ramificazioni cutanee che perforano il trapezio e i romboidi per raggiungere la cute vicino ai processi trasversi. Possono occasionalmente presentarsi rami cutanei a partire dalle ramificazioni medial dei rami dorsali degli ultimi sei rami toracici.

Rami spinali lombari dorsali

Dopo aver lasciato il relativo nervo spinale, i rami dal primo al quarto lombodorsale attraversano un'apertura nella superficie dorsale del legamento intertrasverso appena sopra il processo trasverso (Fig. 37.8).

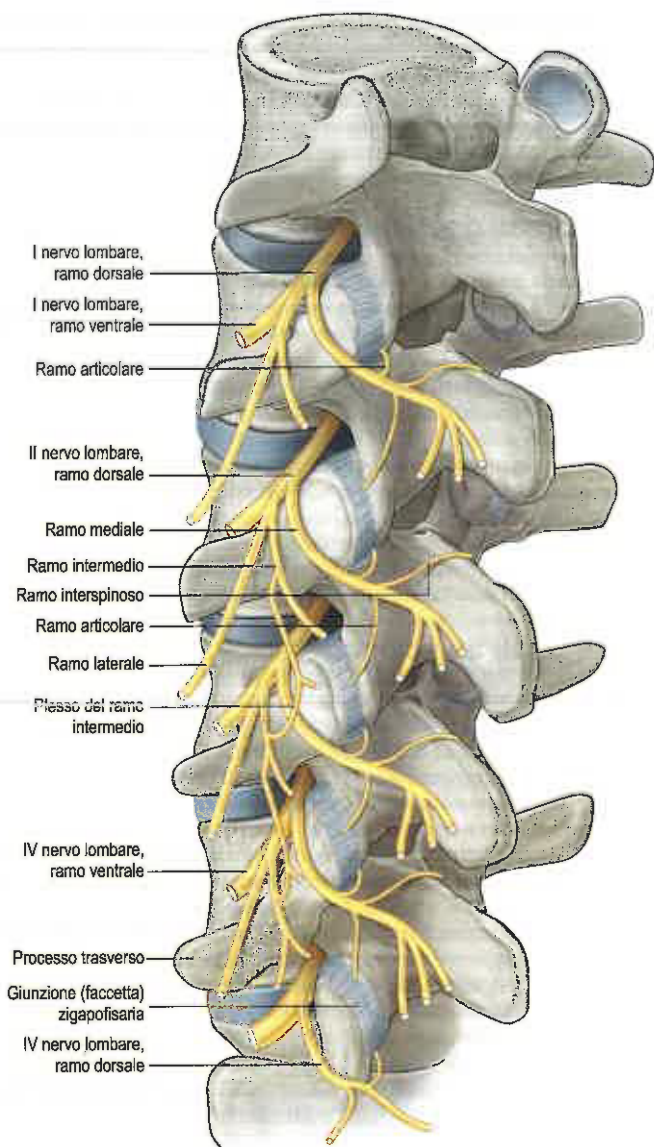


Fig. 37.8 Veduta posterolaterale sinistra del segmento lombare della colonna vertebrale: ramificazioni dei rami dorsolombari.

Ciascun ramo dorsale rifornisce il sottostante muscolo mediale intertrasverso prima di dividersi nei rami laterali e mediali. I primi innervano la componente lunghissima e iliocostale del muscolo sollevatore lombare della colonna. I tre rami laterali lombari superiori emergono dal margine laterale del muscolo iliocostale lombare e perforano l'aponeurosi del muscolo grande dorsale diventando cutanee. Attraversano la cresta iliaca fino a raggiungere la cute glutea, alcuni raggiungono il livello del grande trocantere. I rami mediali attraversano la giunzione del processo articolare superiore e trasverso e piegano medialmente tra i processi mammillare e accessorio, profondamente al legamento mammillo-accessorio. Medialmente al legamento, i rami mediali mandano ramificazioni articolari alle faccette articolari superiormente e inferiormente, prima di entrare nel multifido, che innervano. I rami terminali raggiungono gli interspinali a ciascun segmento.

Il quinto ramo dorsale ha un percorso più lungo rispetto agli altri rami dorsali. Si flette sotto l'ala del sacro, giacendo contro la radice del primo processo articolare sacrale superiore. Di fronte alla base della giunzione lombosacrale essa manda un ramo alle fibre inferiori del lunghissimo del torace e un ramo comunicante al primo ramo sacrale dorsale, prima di terminare come ramo mediale che si inserisce intorno alla giunzione lombosacrale terminando nel multifido.

Rami spinali sacrali dorsali

I rami sacrali dorsali sono piccoli, diminuiscono il loro diametro procedendo caudalmente e tutti, tranne il quinto, emergono dai fori sacrali

dorsali. I tre superiori sono ricoperti alla loro uscita dal multifido e si dividono in rami mediali e laterali. I mediali sono piccoli e terminano nel multifido. Quelli laterali si uniscono insieme e, con le ramificazioni dei rami lombari e del quarto sacrale dorsale, formano anelli a livello sacrale. Alcune ramificazioni che si originano da questi anelli decorrono dorsalmente al legamento sacrotuberoso e formano una seconda serie di anelli sotto il grande gluteo. Da questi, due o tre rami glutei perforano il grande gluteo (lungo una linea dalla spina iliaca posteriore superiore all'apice del cocchige) per innervare la cute del gluteo posteriore.

I rami dorsali del IV e del V nervo sacrale sono piccoli e si trovano caudalmente al multifido. Essi si uniscono e con il ramo dorsale cocchigeo formano anelli dorsali al sacro: i filamenti che originano riforniscono la cute sopra il cocchige.

Ramo spinale cocchigeo dorsale

Il ramo spinale dorsale cocchigeo non si divide in rami mediali e laterali. Comunica con il quarto e il quinto ramo sacrale dorsale per innervare la cute sopra il cocchige.

VASCULARIZZAZIONE DEL MIDOLLO SPINALE, DELLE RADICI E DEI NERVI SPINALI

ARTERIE

Il midollo spinale, le radici e i nervi sono vascolarizzati da vasi sia longitudinali sia segmentali (Fig. 37.9). Tre vasi longitudinali maggiori, uno anteriore e due arterie spinali posteriori (che talvolta si sdoppiano nel passare dall'altro lato delle radicole dorsali), originano intracranialmente dall'arteria vertebrale e terminano in un plesso intorno al cono midollare. L'arteria spinale anteriore si forma dall'anastomosi dei rami spinali anteriori dell'arteria vertebrale e discende nella fessura mediana anteriore del midollo. Le arterie spinali posteriori originano direttamente dall'arteria vertebrale ipsilaterale o da un suo ramo, l'arteria cerebellare posteriore inferiore, e discende nel solco posterolaterale del midollo. Le arterie segmentali sono derivate in sequenza craniocaudale dai rami spinali dall'arteria vertebrale, cervicale profonda, intercostale e lombare. Questi vasi entrano nel canale vertebrale attraverso i fori intervertebrali e si anastomizzano con i rami dei vasi longitudinali a formare un plesso piale sulla superficie del midollo. Le arterie spinali segmentali mandano rami radicolari anteriori e posteriori al midollo spinale lungo le radici ventrali e dorsali. La maggior parte delle arterie radicolari sono piccole e terminano nella radice nervosa ventrale o nel plesso piale del midollo. Le piccole arterie radicolari posteriori, inoltre, vascolarizzano i gangli delle radici dorsali: i rami entrano in entrambi i poli gangliari per distribuirsi intorno alle cellule gangliari e alle fibre nervose (si veda anche Crock 1996).

Arterie midollari segmentali

Alcune arterie radicolari, situate perlopiù nelle regioni cervicale inferiore, toracica inferiore e lombare superiore, sono abbastanza voluminose per raggiungere il solco mediano anteriore dove si dividono negli esili rami ascendenti e in quelli più voluminosi discendenti. Queste sono le arterie midollari anteriori affluenti (Dommissie 1975), che si anastomizzano con le arterie spinali anteriori e formano un vaso longitudinale singolo o in parte duplice di calibro variabile lungo la fessura mediana anteriore. L'arteria midollare anteriore, la più voluminosa, la cosiddetta grande arteria segmentale midollare anteriore di Adamkiewicz, può avere una diversa origine, poiché può nascere da un ramo spinale di una delle arterie intercostali inferiori posteriori (T9-T11), dall'arteria subcostale (T12) oppure, meno frequentemente, dalle arterie lombari superiori (L1 e L2). Più spesso origina sul lato sinistro (Carmichael e Gloviczki 1999). Raggiunto il midollo spinale, dà origine a un ramo per l'arteria spinale anteriore e inferiore e a un altro che si anastomizza con il ramo dell'arteria spinale posteriore, anteriormente alle radici dorsali. Essa può rappresentare la principale fonte di vascolarizzazione per i due terzi inferiori del midollo. I rami centrali dell'arteria spinale anteriore entrano nella fessura mediana anteriore e quindi si dirigono verso destra o sinistra per vascolarizzare la colonna grigia ventrale, la base della colonna grigia dorsale, incluso il nucleo dorsale, e la sostanza bianca adiacente.

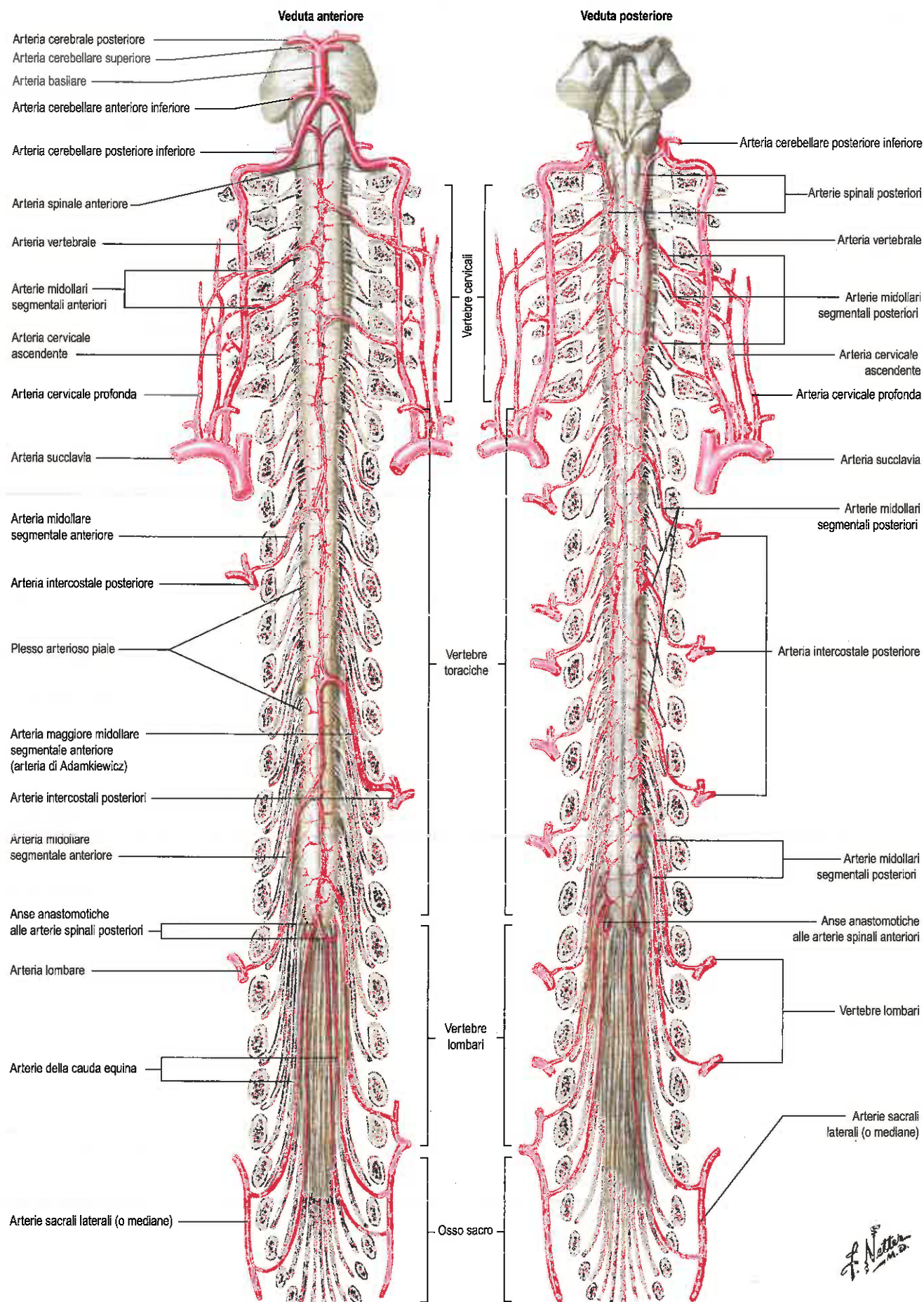


Fig. 37.9 Arterie del midollo spinale. (Da Netter Anatomy Illustration Collection, © Elsevier Inc. Tutti i diritti riservati.)

Dalle arterie spinali posteriori originano due tratti anastomotici longitudinali, che si collocano sia anteriormente sia posteriormente alle radici spinali dorsali. Questi vasi si anastomizzano con rami che derivano dalle arterie radicolari posteriori. Queste ultime sono variabili per numero e grandezza, ma più piccole, più numerose e anche maggiormente distribuite rispetto agli affluenti midollari anteriori. Il tratto anteriore è raggiunto da un ramo della ramificazione discendente della grande arteria midollare segmentale anteriore di Adamkiewicz. In tutte le arterie spinali longitudinali la grandezza del lume è varia, e possono esserci interruzioni complete.

A livello del cono midollare esse comunicano attraverso anse anastomotiche. Si possono trovare anche altre importanti anastomosi diverse da quelle tra i rami arteriosi spinali piali o periferici, ad esempio le serie di anastomosi posteriori spinali tra i rami delle divisioni dorsali delle arterie segmentali vicino ai processi spinali.

Arterie intramidollari

I rami centrali dell'arteria spinale anteriore vascolarizzano circa i due terzi dell'area trasversale del midollo. La rimanente porzione della colonna dorsale grigia e bianca e le parti periferiche delle colonne laterali e ventrali bianche sono vascolarizzate da numerosi piccoli vasi radiali che si diramano dalle arterie spinali posteriori e dal plesso piale. In uno studio microangiografico del midollo spinale cervicale umano, sono state descritte fino a sei arterie spinali radicolari anteriori, e fino a otto posteriori, e fino a otto branche centrali che originano da ciascun centimetro dell'arteria spinale anteriore (Turnbull et al. 1966).

Ischemia del midollo spinale

Il midollo spinale non può affidarsi per la vascolarizzazione trasversale o longitudinale soltanto alle arterie longitudinali. L'arteria longitudinale anteriore e le arterie intramidollari sono funzionalmente terminali, sebbene sia stata descritta una sovrapposizione dei territori di vascolarizzazione (Backes e Nijenhuis 2008). Un danno dell'arteria longitudinale anteriore può provocare una perdita funzionale dei due terzi anteriori del midollo.

Le arterie longitudinali non possono vascolarizzare il midollo per tutta la sua lunghezza, perciò l'apporto dell'affluente midollare vasale segmentale è fondamentale. Questo è vero soprattutto per l'arteria di Adamkiewicz, che può efficacemente offrire il contributo principale per la porzione inferiore del midollo; danni a questa arteria compromettono la perfusione del midollo distale e possono provocare una paraplegia a seguito di procedure di bypass aortico.

Per molti anni si è ipotizzato che il sistema dell'arteria spinale anteriore fornisca l'alimentazione dominante al midollo, ma le evidenze cliniche suggeriscono che le arterie spinali posteriori possano essere importanti quanto il sistema anteriore nel proteggere il midollo. Il midollo mediotoracico, distante dagli affluenti midollari anteriori principali, è particolarmente predisposto all'ischemia dopo periodi di ipotensione. T4-T9 è stata descritta come la zona vascolare critica del midollo spinale, dove è più probabile che l'interferenza con la circolazione determini paraplegia.

VENE

Le vene intramidollari all'interno della sostanza midollare drenano in un plesso venoso superficiale, il plesso coronale (plesso venoso della pia madre), nel quale si trovano sei canali longitudinali tortuosi: vene spinali anteriore e posteriore (vene mediane anteriore e posteriore) e altre quattro che decorrono su ciascun lato delle radici ventrali e dorsali dei nervi (Fig. 37.10).

Solo la vena spinale anteriore, che drena la sostanza grigia centrale, è completa. Riceve le vene del solco e le piccole vene piali dal plesso coronale ed è di calibro maggiore nella regione lombosacrale. La vena spinale posteriore è spesso variabile, risultando plessiforme in alcuni segmenti e un singolo canale in altri.

Questi vasi si connettono liberamente e drenano superiormente nelle vene cerebellari e nei seni cranici, e segmentalmente soprattutto nelle vene midollari. Le vene segmentali drenano nelle vene intervertebrali e quindi nei plessi venosi vertebrali esterni (si veda Fig. 35.21), i sistemi cavale e azygos.

Vene segmentali

Le vene midollari anteriori e posteriori decorrono lungo alcune radici ventrali e dorsali. Come le arterie midollari affluenti, sono più voluminose nelle regioni cervicale e lombare del midollo, ma non necessariamente negli stessi segmenti come gli affluenti midollari. Esse drenano il midollo ma non le radici stesse. Piccolissime vene radicolari anteriori e posteriori sono presenti in più segmenti spinali, accompagnano e drenano le radici ventrali e dorsali e alcune del midollo ai punti di entrata e di uscita delle radici: di solito drenano nelle vene intervertebrali.

EFFETTI DEL TRAUMA

TRAUMA A CARICO DEL MIDOLLO SPINALE E DELLA COLONNA VERTEBRALE

Varie definizioni cliniche sono state descritte nell'International Standards Booklet for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury, che è stato un punto di riferimento nella standardizzazione della lingua dell'esame neurologico in relazione alle lesioni al midollo spinale (Ditunno et al. 1994). "Tetraplegia" si riferisce alla compromissione o perdita della funzione neurale conseguente a una lesione cervicale. "Paraplegia" si riferisce alla perdita di funzione nei segmenti del midollo toracico, lombare o sacrale. "Dermatomo" si riferisce all'area della cute innervata dagli assoni cutanei nella distribuzione di un singolo nervo spinale. "Miotomo" si riferisce alle fibre muscolari innervate dai motoneuroni di un singolo nervo spinale. "Livello neurologico" è il primo livello dove la funzione motoria e sensoriale è normale su entrambi i lati del corpo. "Livello sensoriale" si riferisce al livello più caudale con sensazione normale su entrambi i lati del corpo. "Livello motorio" si riferisce al segmento più caudale con forza antigravità, a condizione che il successivo livello più rostrale sia più forte. "Lesione completa" si verifica quando c'è un'assenza di funzione motoria e sensoriale al di sotto dei livelli motorio e sensoriale e un'assenza di funzione nel segmento più basso della zona sacrale. "Lesione incompleta" si riferisce al parziale mantenimento della funzione sensoriale e/o motoria al di sotto dei livelli neurologici, nonché all'evidenza di "risparmio sacrale" (evidenza di mantenimento della funzione del segmento più basso nella zona sacrale) (Ditunno et al. 2004). "Shock spinale" si riferisce all'assenza di riflessi e funzione motoria/sensoriale al di sotto del livello della lesione e si verifica generalmente dal momento in cui avviene la lesione al midollo spinale fino alle 24 ore successive, seguito poi da una fase di ritorno dei riflessi (Ditunno et al. 2004).

Nel trattamento di un paziente che ha subito un trauma spinale e presenta un danno neurologico, è importante ricordare che il livello del danno midollare e radicolare non coincide con quello del danno scheletrico alla colonna vertebrale. Analizzando i livelli vertebrali dei segmenti midollari nell'adulto, per utilità si può affermare che nella regione cervicale l'apice del processo spinoso di una vertebra corrisponda approssimativamente al segmento midollare successivo (ossia il sesto processo spinoso cervicale si trova di fronte al settimo segmento spinale).

Ai livelli toracici superiori l'apice di un processo spinoso vertebrale corrisponde al midollo due segmenti più in basso (ossia il quarto processo spinoso è al livello del sesto segmento), e nella regione toracica inferiore c'è una differenza di tre segmenti (ossia il decimo processo spinoso è a livello del primo segmento lombare). L'undicesimo processo spinoso, toracico, sovrasta il terzo segmento lombare mentre il dodicesimo si trova di fronte al primo segmento sacrale.

Nella palpazione dei processi spinosi vertebrali, si dovrebbe ricordare la relazione di questi ultimi con i corrispettivi corpi vertebrali. La localizzazione clinica può essere sfalsata di diversi livelli perché possono entrare in gioco altri fattori, come insufficienza vascolare o ostruzione venosa, con la conseguenza che la lesione si localizza molto più in basso di dove si trova effettivamente (Rousseff e Tzvetanov 2006, Sonstein et al. 1996).

La sezione completa sopra il quarto segmento cervicale provoca problemi respiratori a causa della perdita dell'attività dei nervi frenici e intercostali. Le lesioni tra C5 e T1 paralizzano tutti e quattro gli arti

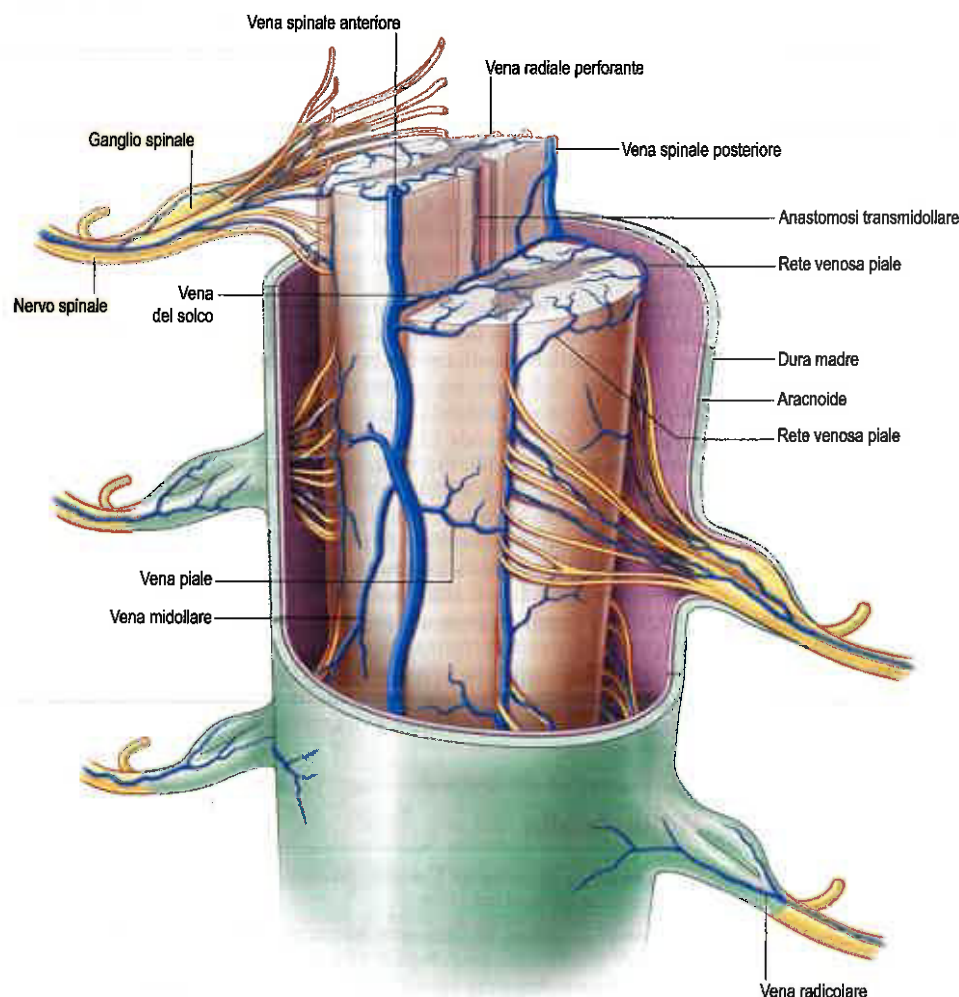


Fig. 37.10 Drenaggio venoso del midollo spinale. (Per gentile concessione di Miyasaka K, Asano T, Ushikoshi S et al. 2000 Vascular anatomy of the spinal cord and classification of spinal arteriovenous malformations. Interv Neuroradiol. 6 Suppl 1:195-8.)

(quadriplegia), gli effetti negli arti superiori variano con la sede del danno: a livello del quinto segmento cervicale la paralisi è completa; al sesto, ciascun braccio è posizionato in abduzione e rotazione laterale, con il gomito flessso e l'avambraccio supinato, a causa dell'opposta attività di deltoide, sopraspinato, romboide e flessore brachiale (tutti innervati dal quinto nervo cervicale spinale).

Nelle basse lesioni cervicali la paralisi dell'arto superiore è meno marcata. Lesioni del primo segmento toracico paralizzano i piccoli muscoli della mano e causano danni al sistema simpatico che esitano in una diminuzione del diametro pupillare, enoftalmo, restringimento della rima palpebrale e perdita della sudorazione nel volto e nel collo (sindrome di Horner). Tuttavia, la sensibilità è mantenuta nelle aree innervate dai segmenti sopra la lesione, perciò la sensibilità cutanea è mantenuta nel collo e a livello toracico sotto il secondo spazio intercostale, perché questa area è innervata dai nervi sopraclavicolari (C3 e C4). A livello toracico, la sezione del midollo paralizza il tronco sotto il livello del segmento affetto dalla lesione e gli arti inferiori (paraplegia).

Il primo segmento sacrale del midollo spinale (neuromero) si trova quasi a livello della giunzione vertebrale toracolombare: un trauma, che qui può presentarsi facilmente, paralizza la vescica urinaria, il retto e i muscoli innervati dai segmenti sacrali e viene persa la sensibilità cutanea nel perineo, nelle natiche, nella porzione posteriore delle cosce, nelle gambe e nelle piante dei piedi. Le radici dei nervi lombari che discendono per unirsi alla cauda equina possono a questo livello essere danneggiate, provocando paralisi completa di entrambi gli arti inferiori. Le lesioni sotto la prima vertebra lombare possono danneggiare la cauda equina, ma di rado si verificano lesioni gravi, che in genere rimangono isolate alle radici spinali a livello del trauma. Possono inoltre presentarsi sintomi neurologici come

conseguenza di un'interferenza con la vascolarizzazione spinale, particolarmente nei segmenti toracici inferiori e nei segmenti lombari superiori.

Trauma del midollo spinale senza anomalie radiologiche: "SCIWORA"

In alcuni traumi alla colonna vertebrale il midollo spinale può subire danni senza evidenza radiologica di lesione scheletrica. Questo si verifica più comunemente a seguito di incidenti automobilistici, ma è stato riferito anche in conseguenza di lesioni sportive e cadute. La RM può mostrare o no evidenza di lesione del midollo spinale dopo SCIWORA; la maggior parte dei pazienti che ha subito questo tipo di lesioni mostra anomalie alla risonanza magnetica.

LESIONI DELLE RADICI, DEI NERVI E DEI GANGLI SPINALI

Le radici spinali, i nervi e i gangli possono subire dei danni all'interno del canale vertebrale e radicolare e nei fori intervertebrali. Possono formarsi dei neurofibromi sulle radici e sui nervi nei canali radicolari. Appena si ingrandiscono questi tumori acquisiscono una forma a manubrio, con una componente intra- e una extraspinali in continuità: il quadro clinico può dunque includere manifestazioni paradossie a mano a mano che la lesione asimmetrica occupante spazio cresce. La compressione radicolare di solito si presenta acutamente con dolore che può essere severo. Il dolore, le parestesie e il torpore presentano una distribuzione metamERICA, e può essere difficile dimostrare la perdita della sensibilità al tronco, a causa della sovrapposizione dei der-

matomeri. Traumi severi in trazione, che interessano gli arti superiori, possono provocare avulsione delle radici spinali dal midollo a livello della regione cervicale.

Base anatomica del dolore di natura spinale

Nella diagnosi e nella descrizione del dolore di origine midollare è particolarmente importante distinguere tra dolore radicolare e dolore somatico riferito.

Il dolore radicolare è provocato da patologie che colpiscono un nervo spinale o la sua radice gangliare dorsale. Questo tipo di dolore si irradia in modo caratteristico, lungo una fascia ristretta, in un'area di un arto (o sulla parete del tronco) innervato dal nervo spinale, ed è tipicamente (sebbene non sempre) lancinante per qualità, simile a uno shock elettrico.

Il dolore riferito è un dolore percepibile nell'area di distribuzione di un nervo che non rappresenta la causa del dolore. Tipicamente questi nervi derivano dallo stesso segmento midollare spinale. Il dolore riferito viene sentito in profondità, è molto fastidioso per l'intensità, e si avverte lungo un'area ampia; sebbene esso possa irradiarsi a un arto (o alla parete del tronco), presenta di solito una localizzazione costante. I pazienti possono avere difficoltà nel descrivere l'irradiazione del dolore, ma riescono a identificarne chiaramente il punto di origine. Il dolore riferito può essere classificato in dolore riferito somatico e viscerale, in base alla sua origine. Il dolore riferito viscerale è provocato da disordini nei visceri. In alcuni casi, il dolore riferito può essere abbastanza lontano dal viscere, come nel dolore cardiaco che si irradia al collo. Il dolore somatico riferito è causato dalla patologia di un muscolo o di una struttura scheletrica. Esempi includono il dolore spinale lombare riferito alla regione glutea, alla coscia, o alla gamba; il dolore spinale cervicale riferito al cingolo scapolare; e il dolore spinale cervicale o toracico riferito alla parete toracica, che può simulare un dolore cardiaco. Spesso l'origine del dolore somatico riferito non è determinabile all'esame clinico, e richiede test invasivi per stabilirne la localizzazione.

LESIONI DEL CONO E DELLA CAUDA EQUINA

Le lesioni del cono e della cauda equina, ad esempio tumori, provocano un deficit bilaterale, spesso accompagnato a dolore alla schiena che si estende ai segmenti sacrali e alle gambe. La perdita della funzione vescicale ed erettile può essere la prima manifestazione. Altre manifestazioni a livello delle gambe sono le fascicolazioni e l'atrofia muscolare. La perdita della sensibilità di solito coinvolge il perineo o l'area della sella come interessa altri dermatomi lombari e sacrali. Vi possono essere anomalie congenite, ad esempio spina bifida (pag. 777), lipomatosi o diastematomielia (duplicazione parziale del midollo spinale in due strutture separate); il cono può estendersi sotto il margine inferiore di L1, spesso con un filo terminale che si avvolge su se stesso. Le lesioni extramidollari comprendono il prolasso dei dischi intervertebrali. Una protrusione discale lungo la linea mediana (centrale) nella regione lombare si può manifestare anche solo con il coinvolgimento dei segmenti sacrali.

Sono state descritte due distinte sindromi cliniche, la sindrome del cono midollare e la sindrome della cauda equina, quest'ultima molto più comune. La sindrome della cauda equina si presenta tipicamente negli uomini che hanno un'ernia del disco lombare nel contesto di stenosi spinale lombare, con sintomi di anestesia a sella asimmetrica e debolezza degli arti inferiori asimmetrica e presentazione ritardata di vescica atonica e sfintere anale flaccido. La sindrome del cono midollare si presenta generalmente con anestesia a sella asimmetrica, deficit motorio simmetrico e precedenti crisi atoniche della vescica e disfunzione dello sfintere. Di solito le cause sono un tumore intradurale o lesioni vascolari (Radcliff et al. 2011).

La sindrome del midollo ancorato può essere associata a disrafismo spinale occulto o non occulto. Nella sua forma classica, ci si riferisce a un cono midollare insolitamente basso (sebbene in un 14-18% dei casi la posizione del cono sia anatomicamente normale). È ancora da chiarire che cosa costituisca un cono anormalmente basso, se al di sotto dello spazio discale L1-L2 o al di sotto del bordo inferiore del corpo della vertebra L2. Più comunemente, la sindrome del midollo ancorato è associata a un breve filo terminale largo oltre 2 mm, ma può anche essere correlata a un lipoma intradurale. Si ritiene che la trazione sul midollo caudale e la perdita di elasticità del filo terminale predispongano alla riduzione del flusso sanguigno midollare, determinando così alcuni sintomi (Filippidis et al. 2010). La presentazione clinica varia in base all'età. Nei bambini, la presentazione più comune comprende deformità a carico del piede, deficit neurologici, deformità della colonna vertebrale e vari reperti cutanei, ad esempio l'angioma capillare lombare. Negli adulti, la sindrome si presenta solitamente con dolore perianale e debolezza agli arti inferiori (Pang e Wilberger 1982).

Bibliografia

- Crock H 1996 An Atlas of Vascular Anatomy of the Skeleton and Spinal Cord. London: Martin Dunitz.
- Ditunno JF Jr, Young W, Donovan WH et al 1994 The international standards booklet for neurological and functional classification of spinal cord injury. American Spinal Injury Association. Paraplegia 32:70-80. *A landmark publication standardizing the language of the neurologic exam as it relates to spinal cord injury.*
- Domisse G 1975 The Arteries and Veins of the Human Spinal Cord From Birth. Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Newell RL 1999 The spinal epidural space. Clin Anat (New York, NY) 12:375-9.
- Pang D, Wilberger JE Jr 1982 Tethered cord syndrome in adults. J Neurosurg 57:32-47. *A review of a series of adult patients with tethered cord syndrome which compares their clinical presentation to children with similar pathology.*
- Radcliff KE, Kepler CK, Delasotta LA et al 2011 Current management review of thoracolumbar cord syndromes. Spine J 11:884-92. *An in-depth review on the clinical aspects of cauda equina syndrome and conus medullaris syndrome.*

INDICE ANALITICO

Nota:

Struttura dell'indice analitico

Il presente indice analitico è strutturato secondo una forma *classificata*, in base alla quale arterie, dotti, muscoli, nervi, vene, ecc. sono elencati sotto il corrispondente lemma principale, ad esempio "arteria(e)". Tale forma si applica anche a soggetti/strutture quali cellule, connessioni, patologie, sindromi e tratti; ad esempio, i linfociti si trovano sotto il lemma "cellule". Le ossa costituiscono un'eccezione, in quanto possono essere riportate alla voce "osso(a)" oppure, per ossa specifiche, essere indicate come lemmi principali (la tibia, ad esempio, è riportata come "tibia" e non alla voce "osso(a)").

Gli organi e le strutture regionali hanno i rispettivi lemmi principali e sottolemmi (ad es. "esofago"). I riferimenti incrociati alle singole arterie, vene, muscoli, ecc. sono presupposti e non vengono esplicitati.

Nella maggior parte dei casi, i lemmi sono elencati al singolare, con il plurale indicato tra parentesi (ad es. "movimento(i)").

Numeri di pagina

I numeri di pagina seguiti da una "f" fanno riferimento alle figure; quelli seguiti da una "t" fanno riferimento alle tabelle; quelli seguiti da una "b" fanno riferimento ai box.

A

abbozzo

arto

geni *bHLH* (basici elica-ansa-elica) 124
superiore 814

cocleare 664

del cieco 1099

ghiandola apocrina 175

ghiandola sebacea 175

linguale anteriore 613

pancreatico

dorsale 1095f, 1097f, 1097

ventrale 1097

polmonare 936f

primo dell'unghia 175

secondario del pelo 168

utero-vaginale 1271

zona glomerulare 1111

abduzione 115

braccio 115

pie' 1534

polso 903

accelerazioni della testa 649, 657f

angolari 648, 655, 681

gravitoinerziale 655

lineari 648, 655, 681

accomodazione dell'occhio 695, 699, 701-702, 707

accoppiamento

eccitazione-contrazione

muscolo cardiaco 157

muscolo liscio 142

muscolo scheletrico 122

elettromeccanico 142

farmacomeccanico 142

muscolo liscio, regolazione 142

accrescimento

apposizionale

cartilagine 95

osso 105

delle sinfisi 110

interstiziale della cartilagine 95

acetabolo 1415, 1416f

articolazione dell'anca 1415f, 1455, 1456f

biomeccanica 1459

cupola 1415

differenze in base al sesso 1424

fratture 1415

ossificazione 1417

osteofibroso, articolazione gleno-omeroale 833

acido(i)

citrico, ciclo dell' (di Krebs) 10

gamma aminobutirrico (GABA) 53

gastrico 1096

ialuronico 43, 180, 639, 708

lattico 72

retinoico 106, 960

acino(i) 36

epatici (portali) 1227, 1227f

ghiandola lacrimale 691, 692f

ghiandole sebacee 168-169

mammella 984, 985f

pancreas 1242

polmone 997

prostata 1338, 1339f

sierosi 519

acquedotto

cerebrale 187, 218, 235, 237, 238f, 239t, 290, 291f

della chiocciola 646

vestibolare 645

acromion 824 *Si veda anche* scapola

anatomia di superficie 806, 808f, 809f

ossificazione 824

sviluppo 825

actina 13, 14f, 119

assoni 49

F (fibrillare) 13, 14f, 119

filamenti, cono di crescita 207

G (globulare) 13

isoforma α 125

microvilli 25

miosina legante 13

muscolo cardiaco 155-156

muscolo liscio 142

muscolo scheletrico 119, 122, 124

polimerizzazione 13

proteine leganti 13, 142

ramificata 13

tendini 129

treadmilling 13

acuità visiva 703

pigmento maculare 715

addome 1076-1077, 1079-1092

anatomia di superficie 1087-1092, 1089f

visceri

arterie impari 1091

intra-addominali 1089f, 1090-1091

retroperitoneali 1091

muscoli 1076, 1121-1130, 1137

nella respirazione 1012
 peritoneo 1150-1151, 1152f, 1153f, 1153-1156
 procedure cliniche 1092
 tono muscolare 1121, 1123, 1127

adduzione (movimento) 115
 piede 1534
 polso 903

adenipofisi 238f, 332f, 332-333
 circuiti di feedback endocrini 37
 microstruttura 146f, 332f, 332
 produzione di ormoni 332
 secrezione 333
 sviluppo 203-204, 331
 vascolarizzazione 333

adito
 borsa omentale 1159
 dell'antro mastoideo 637
 laringeo 572, 579, 587-588, 590

agenesia
 anale 1104
 polmonare 992
 renale 961, 1267
 renale bilaterale 935
 tracheale 1002
 vaginale 1361

aggregati
 fibre muscolari 314
 linfoidi
 appendice vermiforme 1196, 1197f
 nel peritoneo (milky spot) 1149, 1155
 polmonari 999

ala(i)
crista galli 464
 iliache, differenze in base al sesso 1424
 nasali 549
 sacrale 742, 777, 1424
 vomere 467

allantoide 1103, 1271f
 formazione 1261
 rapporti con la cloaca 1103, 1278

alluce
 a scatto 1494, 1502
 valgo 1513, 1515, 1524, 1529

alveolo(i)
 della ghiandola lacrimale 670
 dentale 470, 398, 508, 528
 ghiandole 36
 mammella 984-986, 987f
 polmonari 997, 999-1000
 alla nascita 959
 area 999
 cambiamenti correlati all'età 999
 crescita 960
 numero 999
 primitivi 960
 struttura 1000, 1001f, 1002f, 1003f
 sviluppo 959-960
 sviluppo postnatale 962
 tensione superficiale 1000

amigdala 330, 364-365
 "estesa" 364
 connessioni efferenti 331
 nuclei 357, 364
 proiezioni 364

amnesia 373

ampolla
 canali semicircolari 645, 648, 663
 del dotto deferente 1269f, 1272, 1346
 di Vater 1178, 1232
 epatopancreatica 1178, 1232, 1234
 rettale 1201

tube uterine 1372

anastomosi
 arterie, midollo spinale 788
 arterie coronarie 1058, 1060f, 1062
 arterie-duodeno 1082
 arteriole, cute 172
 arteriose 148-149
 anca 1449
 arteria del canale pterigoideo 545
 arteria linguale 501
 arterie cerebrali 232
 arterie intercostali posteriori 977
 broncopolmonari 1006
 colonna vertebrale 731, 731f, 749
 collo del femore 1430f, 1448
 crociata 1430, 1449
 cuore 156
 del ginocchio 1462, 1462f, 1478
 genicolare 1462f, 1479
 intraossee 103
 mandibola 531
 parte posteriore della coscia 1449
 per convergenza 149
 postcostali 731
 post-trasverse 731
 precostali 731
 scroto 1342
 seno mascellare 563
 stomaco 1169, 1170f
 termino-terminale 148
 trasversale 149
 trocanterica 1430, 1449

arterovenose 148, 148f
 cute 172
 false 149
 glomi 148
 muscolo scheletrico 121
 neonato 148

cavopolmonare 998
 crociate 1458
 di Galeno 596
 embrionale nel polmone 958
 nervi laringei 596
 nervo faciale 489
 nervosa
 di Oort 655
 vestibolofaciale 655

trocanteriche 1458
 vascolari 148-149
 vena azygos 1016
 venosa(e)
 cardiache 1063
 interpostcardinale 1111
 intervittellina 1113, 1115
 postcardinale-sopracardinale 1112
 sopracardinale-sottocardinale 1112

androgoni 1345 *Si veda anche* ormone(i)
 accrescimento dell'osso 107
 crescita del pelo 168
 discesa del testicolo 1276
 eccesso 1111
 ghiandole sebacee 169
 sviluppo polmonare 957

anello(i)
 arterioso
 del collo del femore 1449
 difetti dell'arco aortico 956
 capillare maculare 715
 di rinforzo 638
 di Vieussens 1058, 1060f, 1062
 di Waldeyer 382, 572

disco dell'articolazione temporomandibolare 533
 fasciale del bulbo oculare 675
 femorale 1131, 1413
 imenale 1359
 inguinale
 profondo 1129
 superficiale 1128-1129, 1129f
 tendineo comune dell'orbita 674, 674f, 677
 timpanico 623, 625, 628, 631, 636, 665
 valvola aortica 1051-1052, 1054
 valvola mitrale 1049, 1055
 valvola polmonare 1066
 valvola tricuspide 1043-1044, 1055
 vascolare 1067

aneurisma
 aorta addominale 1138, 1192
 aortico 1068, 1310
 arteria bronchiale 1006
 arteria carotide interna 252
 arteria poplitea 1478
 arteria succlavia destra 1068
 cerebrale 252, 252f

angiogenesi 149, 180, 950
 vascolarizzazione dell'encefalo 230-231
 vasi della retina 668
 vescicola ottica 666

angolo
 acromiale 808f, 809f, 824
 anca-ginocchio 1410
 anoretale 1201, 1208
 anteriore 970
 bocca 458
 cerebellopontino 285
 collo-corpo del femore 1425
 collo-diafisi del femore 1410, 1459, 1459f
 del cardias (di His) 1166
 della mandibola, fratture 474
 della scapola 823
 inferiore 765, 806, 823
 laterale 823
 superiore 765, 823
 di Mikulicz 1410, 1459
 femoro-tibiale 1410
 frontale (anterosuperiore) dell'osso parietale 461
 iridocorneale 695, 696f, 697f
 drenaggio dell'umore acqueo 695, 696f, 697f
 sviluppo 669

mandibola 396, 528
 manubriosternale 931
 mastoideo (posteroinferiore) dell'osso parietale 461
 nasofrontale 549
 occipitale (posterosuperiore) dell'osso parietale 461
 portante del gomito 807, 868
 settale 550
 sfenoidale (anteroinferiore) dell'osso parietale 461
 stemale (di Louis) 928, 931-932, 966, 966f
 subaracnoideo 783

ano
 agenesia 1104
 imperforato 1104, 1358
 vascolarizzazione 1213
 vasi linfatici 1214

anomalie congenite
 anoretali 1104
 arto inferiore 1410
 arto superiore 816
 bronchi 963
 cardiache 954-955, 1055
 cataratta 669
 cistifellea 1230
 cloaca 1278

coloboma 666
 dello sviluppo sessuale 1275, 1282
 esofago 1029
 ghiandola surrenale 1111
 grandi vasi 956, 956f
 inversione del capezzolo 984
 laringe 591
 milza 1111
 padiglione auricolare 629
 parete toracica 936
 polmoni 963
 rene 1267
 scroto 1355
 seno del pericranio 420
 testicoli 1273, 1346
 timo 1024
 trachea 963
 tronco polmonare 1066
 uretere 1320-1321
 uretra 1279-1280
 femminile 1332
 utero 1272f, 1362-1363
 vagina 1272f, 1361
 vescica urinaria 1267, 1269f
 vescichette seminali 1348

ansa(e)
 anteriore del nervo mentale 530
 capillari 161f, 167f, 172, 176
 cervicale (dell'ipoglosso) 432f, 433f, 445-446
 di Galeno 596
 di Henle 1313f, 1315-1316
 funzioni e permeabilità 1317
 tratti 1315
 di Maubrac 450
 di Meyer 364f, 717
 digiunali 1181
 duodenale 1096, 1102
 ileali 1181
 impronte digitali 178
 intestinale primitiva (dell'intestino medio) 1095f,
 1099-1100, 1100f, 1101f
 lenticolare 333, 341, 342f
 papillari 176
 peduncolare 364f, 372
 sinusoidali dell'osso 103
 succlavia 447f, 452
 ventricolare 942, 945, 948

antigene 80
 di localizzazione 150
 eritrociti 77
 gruppo sanguigno ABO 77
 leucocitari umani (HLA) 77
 leucociti 77
 mantello cellulare 6
 Rhesus 77
 riconoscimento 88

antro
 follicolo ovarico 1375
 mastoideo 402, 409, 625, 627-628, 637, 664
 pilorico 1164, 1164f, 1168f
 prepilorico 1167, 1168f

aorta
 addominale 1138-1141, 1139f, 1140f
 anatomia di superficie 1091
 aneurisma 1138, 1192
 biforcazione 1091, 1138
 cambiamenti correlati all'età 1138
 diramazioni 1091
 nel neonato 957
 pulsazioni 1091
 rami 1139-1141, 1139f, 1140f,

rapporti 1138-1139, 1139f
 sviluppo 951
 aneurisma 1310
 ascendente 930f, 998f, 1036f, 1047f, 1059f, 1066
 anatomia di superficie 933
 aneurismi 1068
 rapporti 1035f, 1036f, 1066
 aterosclerosi 1069
 calcificazione 1069
 carena 1067
 circolazione fetale 951
 coartazione 956, 1067
 dimensioni (diametro) 143
 discendente 609
 aneurismi 1068
 radiografia 1029
 dorsale 230, 609, 610f
 dorsale embrionale 951
 ecografia prenatale 956
 interruzione 1067
 istmo 1067
 margine 933
 rottura traumatica 1069
 struttura della parete 144
 toracica 930f, 1068-1068
 aneurismi 1068
 discendente 1068-1069
 anatomia di superficie 1068
 rami 1068-1069
 rapporti 1068
 sviluppo 951
 rami esofagei 1027

apertura
 aortica 1015
 del torace
 inferiore 928
 superiore 390, 928
 delle palpebre 677
 diaframma 929
 ghiandole di Bartolino 1358
 ghiandole vestibolari 1358
 membrana interossea dell'avambraccio 872
 nasale
 anteriore 386, 395
 posteriori (coane) 398, 552, 553f
 nella capsula dell'articolazione gleno-omeroale 835
 orbitaria 386, 393
 osso 96
 pelvica 1284, 1421
 asse 1422, 1424f
 piriforme 550
 seni paranasali 559
 seno frontale 560
 stomodeale 612
 valvola polmonare 1045
 vena polmonare 947

apice
 cartilagine aritnoidea 584
 chiocciola 645, 651f
 cuore 932, 1037, 1039
 del fondo gastrico 1164
 del polmone 390, 928, 993
 anatomia di superficie 932f, 933, 993
 rapporti 993
 insulare 358f
 lingua 498
 narice 550
 naso 549
 osso sacro 744
 parte petrosa 627
 patella 1463

prostatico 1334
 uncale 359
 vagina 1359
 vescica urinaria 1322

aponeurosi
 bicipitale 796, 798, 803, 809, 848
 del muscolo elevatore della palpebra superiore 676,
 688-689
 del muscolo grande dorsale 1133
 del muscolo trasverso dell'addome 1133
 epicranica 380, 458, 479
 glutea 1412, 1435
 lombare intermuscolare 758
 muscolo erettore della colonna 758
 muscolo obliquo esterno 1123f, 1124f, 1125-1127
 muscolo obliquo interno 1123f, 1124f, 1125-1127
 muscolo trasverso dell'addome 1123f, 1124f,
 1125-1127
 palatina 570
 palmare 796
 fibre longitudinali (pretendinee) 892
 fibre trasversali 891
 plantare 1502-1503, 1504f

apparato
 dei tendini dei muscoli estensori 909, 911, 911f
 dei tendini dei muscoli flessori lunghi 908
 di Golgi (complesso) 8
 genitale
 femminile 1357-1383
 maschile 1340-1356
 juxtaglomerulare 1317
 lacrimale 670, 691f, 691-693
 respiratorio 957f, 957-963
 riproduttivo 1267-1282
 ambisessuale o indifferente 1268, 1270f,
 1274f
 maturazione durante la pubertà 1282, 1282f
 sottoneurale 121
 spinoso 49
 ungueale 890
 urinario 1259-1267, 1260f
 anomalie 1257
 nel neonato 1267, 1267f, 1268f, 1269f
 urogenitale 1259-1282
 omologie tra maschio e femmina 1271f
 vestibolare 647-649
 movimenti 681

appendice
 anatomia di superficie 1090
 atriale 942, 942f
 endolinfatica 663
 epididimo 1342f
 epiploica 1190, 1191f
 testicolo 1270f, 1271, 1279f
 vermiforme 1196
 anatomia di superficie 1196
 arterie 1191, 1198, 1199f
 dimensioni 1195
 dolore riferito 1182
 drenaggio linfatico 1198f, 1199
 ghiandole 1190, 1196
 in gravidanza 1380
 mesentere 1156
 peritoneo 1110
 posizioni 1195, 1197f
 struttura microscopica 1196, 1197f
 sviluppo 1103, 1095f, 1109
 vene 1193, 1199

aracnoide 229, 242, 243f
 cranica 410, 420
 granulazioni 242

midollo spinale 783, 783f
villi 242

arcata(e)
alveolare 470
arteriolo-capillari, linfonodi 83
arteriosa
della mano 919f, 920f, 920
dorsali 890, 920
sottoungueali 890
superficiale 920
della testa del pancreas 1240
di Kirk 1240
intestino tenue 1182f, 1182-1184
osso 103
pancreaticoduodenale 1239-1240
plantare profonda 1531, 1532f
sottoungueali 920, 920f

canale vertebrale 786
cartilagine 93
del carpo 884
dentale, quadranti 505
di Frohse 887-888
di Riolan 1191
di Struthers 803, 887
intersegmentali, rami cervicali comunicanti
grigi 452
lombocostali 1008
sopracciliari 386, 393, 402, 461, 560
zigomatica 386, 396, 398, 400, 468

arco(i)
alveolare 398
anteriore dell'atlante 774
aortico 1035f, 1036f, 1066-1068
anatomia di superficie 933, 933f
destro 956, 1002, 1067
diametro 1067
embrionale 608-609, 609f
doppio 1067
ipoplasia 1067
ombra 1067
parte superiore 1067
primo 608, 609
quarto 609, 610f
radiografia 1029-1030
rami 1035f, 1036f, 1067
rapporti 1035f, 1065f, 1067
secondo 230, 609
sesto 609, 610f
strutture derivate 610f
sviluppo 608-609, 951
terzo 230, 609, 610f
variazioni 1067

arterioso
del pollice 919
palmare
anatomia di superficie 810f, 811
profondo 798, 917f, 918f, 919f, 919
superficiale 798, 810f, 918f, 919-920
sviluppo 815
radiocarpale dorsale 917
coracoacromiale 847
corticali renali 1306
cricideo 584
del piede 1524
longitudinale
laterale 1508f, 1525, 1537
mediale 1508f, 1524, 1537
nel movimento del piede 1537, 1537f
nella stazione eretta 1537, 1537f
trasverso 1508f, 1525
dell'atlante 736

della vena azygos 1029
delle fauci 570
di Riolan 1205
faringeo 604-610
primo (mandibolare) 603, 605t, 605f, 606f, 606-607, 608f, 609, 613, 616, 623, 665
cartilagini 606, 607f
elementi scheletrici 606
formazione 605
muscoli 607, 608f
nervi 607-608, 608f
quarto 603-604, 605f, 605t, 606f, 606-607, 608f, 609, 613
secondo (joideo) 603-604, 605f, 605t, 606f, 606-607, 609, 613, 616, 665
sesto 603, 605f, 605t, 606, 608f
struttura 604-605, 605f
strutture derivate 605t
sviluppo 604, 605f
vasi ematici 608-609, 609f
terzo 603-604, 605f, 605t, 606f, 606-607, 609, 613, 614f

gotico 134f
ileopettineo 1127
impingement 847
impronte digitali 178
neurali 769, 772-774, 776f
occipitale 620
palatini 387
palatofaringeo 496f, 498f, 570, 575
palatoglosso 496, 496f, 498f, 570, 575
palmare 808f
patologia della cuffia dei rotatori 847
pelvici 1423
posteriore dell'atlante 774
posterosuperiore dell'osso parietale 461
pubico 1422
riflesso midollare 228
sottopubico, differenze in base al sesso 1424
tarso 1505
tendineo
del muscolo elevatore dell'ano 1284, 1285f, 1286, 1298f, 1299f
del soleo 1492
della fascia pelvica 1286, 1298f, 1299f

vena azygos 1014

venoso
dorsale del piede 1533
anatomia di superficie 1402f, 1404
dorsale della mano 798
giugulare 391, 440
palmare profondo 920
palmare superficiale 920
plantare cutaneo 1533
plantare profondo 1393, 1532
posteriore 1450
vertebrale 732-733

area(e)
associative parietali 373
atriale 1039
cardiaca di ottusità assoluta 993
cocleare anteriore 646
corticale
motoria
del cingolo 353
del linguaggio 352f, 353
mano 352
presupplementare 353
primaria (M1) 349, 351
supplementare (SMA) 349, 353, 373
per il discorso e il linguaggio 352f, 353

premotoria 349, 352-353, 373
somatosensitiva
primaria 354, 371
secondaria 354

cribrosa 1311f
dei tessuti molli 550
del linguaggio 373
di Broca (motoria del linguaggio) 352f, 353, 372-373
di Brodmann 348, 350f, 361f
area 1 352, 354
area 2 352, 354
area 3a 352, 354
area 3b 352, 354
area 4 352, 354, 371
area 5 352-355, 371
area 6 352-354, 682
area 7 354-355, 371
area 7a 353-354, 356
area 7b 352-354
area 8 352-353, 357, 682
area 9 353, 357, 363
area 10 353, 357, 363
area 11 357
area 12 357
area 14 357
area 17 355, 371, 717
area 18 355-356, 371
area 19 355-357, 371
area 20 357, 371
area 21 357
area 22 357
area 23 360-361, 363
area 24 352-353, 360-361, 363
area 24a 361
area 24b 361
area 25 360-361, 363
area 27 361
area 28 361
area 28a 363
area 28b 363
area 29 360-361
area 32 353, 360-361, 363
area 33 360
area 35 361, 363
area 36 361
area 38 357
area 39 683
area 40 683
area 41 357, 371
area 42 357, 371
area 44 353
area 45 353, 373
area 46 353, 357, 363, 683
area 48 361
area 49 361

di giunzione del polmone 1030
di Tsai (tegmentale ventrale) 292
di Wernicke 352, 354, 357, 372
intercondiloidea, articolazione tibiofemorale 1466, 1466f
intersezione delle fibre temporoparietali 368
non vitale, nella dentina 509, 513f
nuda
fegato 1107, 1151-1152, 1216f, 1218, 1221
stomaco 1165
olfattiva e percezioni gustative 505
paranodale 1056
paraspinale 1030
parietotemporali 356
parvocellulare 297
postrema 59, 239

- prefrontale, lesioni 373
- primaria dello sviluppo cardiaco 938, 939f, 941
- secondaria dello sviluppo cardiaco 939, 939f, 941
- spartiacque 252
- ventrolaterale superficiale 297
- vestibolare 239, 287
 - inferiore 646
 - superiore 645f, 645-646
- visiva
 - primaria 355
 - quaternaria 356
 - secondaria 356
 - temporale 683
 - terziaria 356
 - V5 683
- areola(e)**
 - anatomia di superficie 931
 - dell'osso 103
 - gastriche 1167f
 - mammella 981
 - cute 981
 - maschile 987
- arteria(e)** 143-144
 - aberrante 1069
 - accessorie del muscolo scheletrico 121
 - acromiotoracica (toracoacromiale) 842f, 852
 - aiveolare
 - inferiore 513, 541
 - ramo linguale 514
 - ramo miloideo 513
 - sviluppo 609
 - rami 513-514
 - superiore 513, 545
 - anastomotica auricularis magna 1062
 - anastomotica di Kugel 1062
 - appendicolare 1196, 1198
 - arcuata
 - del piede 1531, 1531f
 - del rene 1309, 1316
 - ascellare 798, 850, 851f, 852, 859f, 983
 - divisione alta anomala 853
 - rami 852, 859f
 - rapporti 851
 - sviluppo 814
 - varianti 852
 - assiale dell'arto inferiore embrionale 1408-1409, 1409t
 - auditiva interna (labirintica) 249
 - auricolare 485
 - anteriore 630
 - posteriore 435, 486, 630
 - profonda 540, 640
 - superiore 630
 - azygos della vagina 1359, 1367
 - basilare 230, 245f, 246f, 248f, 248-249, 381
 - basisfenoidea 568
 - brachiale 798, 853, 853f, 875f, 876f, 883f, 883
 - anatomia di superficie 808f, 811
 - polso 798
 - profonda 798, 848f, 853f, 854, 885
 - rami 854
 - rapporti 853
 - sviluppo 814
 - varianti 853
 - bronchiali 960, 992, 1005-1006, 1068
 - anastomosi extracardiache 1062
 - destra 1005, 1068
 - sinistra 1005, 1068
 - buccale 485, 541
 - bulbouretrale 1350, 1355f
 - caroticotimpanica 244
- carotide
 - comune 381f, 381, 432-433, 1069
 - biforcazione 391, 432f, 433
 - di destra 1068-1069
 - di sinistra 1035f, 1036f, 1067, 1069
 - nel neonato 956
 - origini 432
 - polso 391, 433
 - rami 433
 - rapporti 433
 - relazioni 433
 - sviluppo 609
 - variazioni 433
 - esterna 381, 432f, 432-435, 433f 609
 - pulsazione 433
 - rami 381, 423, 433-434, 630
 - rapporti 433
 - interna 230, 244f, 244-247, 381, 391, 400, 432, 433f, 435, 437f, 545, 546f, 609
 - aneurisma 252, 252f
 - occlusione 251, 436
 - parte cavernosa 245, 416f, 417
 - parte intracranica 245
 - parte petrosa 244, 409
 - rapporti 435
 - segmento paracilinoideo 408, 417
- cavernosa
 - del clitoride 1300
 - del pene 1300, 1350, 1352, 1355f
- cecale 1198
- centrale 250
 - del cuore 1056
 - dell'encefalo 246f, 249
 - della retina 683, 714f, 715
- centrifughe 232
- centripete 232
- cerebellare 230
 - inferiore
 - anteriore 245f, 249
 - posteriore 248, 248f
 - superiore 245f, 246f, 248f, 249
- cerebrale 152-153
 - anteriore 230, 245f, 246f, 246, 250
 - media 230, 245f, 246f, 246-247, 250
 - posteriore 230, 245, 245f, 246f, 247f, 249
- cervicale
 - ascendente 438, 731
 - profonda 382f, 439, 723, 731
 - superficiale 381f, 439, 723, 801, 850
 - trasversa 723, 801, 850
- ciliari 684
 - anteriori 684, 699, 700f, 704
 - posteriori 700f, 715, 716f
 - brevi 684, 699, 700f
 - lunghe 684, 699, 704
- cilioretiniche 715
- circonflessa
 - del cuore 1061, 1061f
 - della scapola 852
 - laterale del femore 1447
 - mediale del femore, rami 1458
 - omeroale 817, 851f, 852
- cistica 1233, 1233f
 - accessoria 1234
 - varianti 1233, 1234f
- classificazione 144
- colica
 - destra 1198, 1199f
 - media 1199, 1200f, 1205
 - sinistra 1191, 1205-1206, 1206f
- collaterale(i)
 - apicale 1062
 - cardiache 1062
 - media 817, 854
 - radiale 817, 854
 - ulnare
 - inferiore 853f, 854
 - media 854
 - superiore 817, 849f, 854
- comunicante
 - anteriore 246, 249-250
 - del pancreas 1240, 1241f
 - dell'encefalo 230
 - posteriore 245, 246f, 249-250, 252
- corioidea
 - anteriore 230, 245, 250
 - posteriore 230
- coronarie 1046f, 1058-1062, 1059f
 - anastomosi 1058, 1060, 1062
 - anastomosi extracardiache 1062
 - di destra 1058-1061, 1059f, 1060f
 - di sinistra 1059f, 1061f, 1061
 - origine anomala 1066
 - diametro 1058
 - distribuzione 1062
 - dominanza 1058, 1061-1062
 - fistola 1062
 - origine ectopica 1066
 - sviluppo 949-950
 - terza 1058
 - varianti 1059f, 1062
 - vascolarizzazione degli atri 1062
- cremasterica 1119, 1340
- cricotiroidea 434, 457, 594
- cubitale inferiore 862
- deferenziale 1340
- dei muscoli adduttori 1441-1442
- dei terzi archi 230
- del canale pterigoideo 545
- del canale tarsale 1509, 1509f
- del cranio 230-232
- dei dotto deferente 1340, 1346
- del ginocchio 1427
- del nervo ischiatico 1446
- dei nodo atrioventricolare 1062
- del nodo senoatriale 1059f, 1060, 1062
- del pene 1300
- del polo della milza 1249
- del pro-atlante intersegmentale 435
- del quadricipite 1440
- del retinacolo 1429-1430
- del seno tarsale 1509
- dell'emorragia cerebrale di Charcot 250
- della coda del pancreas 1240
- destra del cono 1058, 1060f
- di Adamkiewicz 788, 790, 1141
- di conduzione 144
- di distribuzione 144
- di Heubner (ricorrente anteriore) 232
- di resistenza 144, 152
- diagonale sinistra 1061
- diametro 143
- diffusione 143
- digitali
 - dorsali, della mano 917, 920
 - palmari 919-920
 - comuni 889, 918f, 919, 920
 - del pollice 920
 - propriamente detta 919
- digitali plantari 1531
- diretta al bulbo del pene 1300

dirette alla coda del pancreas 1248
 discendente 609, 610f
 del ginocchio 1448f, 1449
 dorsale
 del clitoride 1300
 del pene 1300, 1350, 1355f
 della scapola 440, 850
 dorsale del piede 1404, 1502f, 1530-1531, 1531f
 polso 1404
 rami 1502f, 1509f, 1531f, 1531
 vasi cutanei 1531
 dorsali linguali 501
 duttali 1234, 1340
 dei dotti epatici 1234
 del coledoco 1234
 elastiche 144f, 144-145
 elicine del pene 1354
 epatica 1222f, 1223f, 1223-1224
 accessoria 1139, 1155, 1223
 alternativa 1139
 comune 1223, 1241f
 destra 1223, 1223f, 1241f
 nei peduncoli glissoniani 1223
 propria 1223
 replaced 1223
 sinistra 1223, 1241f
 varianti 1155, 1223, 1223f
 epifisarie 102-103
 epifisarie del femore 1430
 epigastrica
 flusso ematico collaterale 1120
 inferiore 1118f, 1118-1119, 1119f, 1120f, 1291
 anatomia di superficie 1090
 legatura 1119
 rami 1119
 ramo cremasterico 1355
 ramo retropubico 1119
 variazioni 1119
 superficiale 1447
 superiore 977, 1118, 1118f, 1119f
 etmoidale 386
 anteriore 557, 684
 posteriore 684
 faciale 432f, 433f, 435, 484, 485f
 polsi 388
 polso 435, 484
 rami 435, 484, 485f
 rami ghiandolari 435
 trasversa 485
 faringea 545
 ascendente 434, 570
 ventrale 230, 609
 femorale 1391, 1392f, 1393f, 1412, 1414f, 1415f, 1446-1447, 1447f, 1448f, 1449
 anatomia di superficie 1404
 circonfllessa 1448, 1448f
 compressione 1447
 lesione 1447
 nel canale adduttorio 1446, 1448f
 nel triangolo femorale 1446, 1447f
 occlusione 1449
 polso 1404
 profonda, rami perforanti 1409t
 rami 1447, 1449
 parete addominale anteriore 1120
 rami muscolari 1447
 rami pudendi esterni 1355
 rapporti 1446, 1447f, 1448f
 sviluppo 1409t
 variazioni 1446

freniche 1010-1011
 inferiori 1010, 1140-1141
 superiori 1011
 frontale, del temporale superficiale 485
 gastrica
 breve 1168, 1248-1249
 destra 1169
 posteriore 1168-1169, 1169f
 sinistra 1168
 rami esofagei 1163, 1168
 gastroduodenale 1180
 gastroepiploica
 destra 1169, 1180
 rami epiploici (omentali) 1155, 1168
 sinistra 1168, 1248
 genicolare 1479
 glutea
 inferiore 1290, 1391, 1412-1413, 1437f, 1444f, 1446, 1479
 rami 1458
 sviluppo 1409t
 superiore 1289-1290, 1412, 1420, 1437f, 1444f
 rami 1458
 varianti 1290
 gonadica 1140
 ileocolica 1183-1184, 1198
 rami 1198, 1199f
 ileolombare 1288, 1420
 iliaca
 anatomia di superficie 1091
 circonfllessa
 profonda 1291
 superficiale 1420, 1447
 comune 1288
 destra 1288
 occlusione 1193
 rami 1288
 sinistra 1288
 esterna 1288, 1290-1291
 interna 1288, 1289f, 1290, 1359
 nel feto 1288
 rami del tronco anteriore 1290
 rami del tronco posteriore 1288-1289
 infraorbitaria 485, 513, 545, 609
 innervazione 152
 intercostali 1010
 anteriori 977, 983
 posteriori 731, 977f, 977-978, 978f, 1036f, 1069, 1120, 1121f
 superiori 977
 interdentali 514
 interlobari, del rene 1309, 1316
 interlobulari, del rene 1309, 1311f
 interossea
 anteriore 798, 814, 862, 866, 867f, 868, 872, 876f, 883f, 884, 887f
 comune 798
 posteriore 798, 814, 862, 866, 867f, 868, 872, 876f, 883f, 885, 887f
 ricorrente posteriore 885
 sviluppo 1409t
 intersegmentale, settima 814
 interventricolare
 anteriore 1059f, 1060f, 1061, 1061f
 origine anomala 1066
 posteriore (inferiore) 1059f, 1060-1061, 1061f
 intraepatiche 1224
 intramidollari, midollo spinale 790
 ipofisarie 333
 ipoglossa persistente 435

jaloidea 666, 669, 709
 labiale 484, 1300
 labirintica (uditiva interna) 249, 654
 lacrimale 486, 609, 684
 laringea
 inferiore 438, 594
 posteriore 595
 superiore 434, 594
 lenticolostriate 247, 249
 leptomeningee 230
 lienale 1240, 1241f, 1248
 segmentali 1251
 linguale 433f, 434, 501, 501f
 lobari del rene 1309
 lombare ima 1141
 lombari 731, 731f, 1120, 1121f, 1141
 malleolare 1496
 marginale
 del colon (di Drummond) 1191, 1194f, 1199
 destra 1060
 intestino tenue 1183
 sinistra 1061
 mascellare
 interna 540-541, 541f, 545, 556
 rami facciali 485
 ramo infraorbitario 684
 masseterina 541
 media del ginocchio 1479
 mediana 884, 920
 meningea(e) 418, 419f, 434
 accessoria 418, 540
 circonferenziali brevi 230
 circonferenziali lunghe 230
 infratentoriali 230
 media 386, 416f, 418, 419f, 540, 609
 anatomia di superficie 197
 ematoma extradurale 411
 rami 640
 varianti 542f
 paramediane 230
 posteriore 434
 sviluppo 230, 609
 mentale 485, 514
 mesencefaliche primitive 230
 mesenterica
 anatomia di superficie 1091
 inferiore 1082, 1139, 1194f, 1202, 1205, 1205f, 1206f
 legatura 1205
 occlusione 1193
 superiore 1082, 1139, 1183f, 1183-1184, 1185f, 1191, 1194f, 1197-1198
 occlusione 1192
 rami 1183, 1183f, 1184f, 1198
 rami digiunali 1183
 rami ileali 1184
 varianti 1139, 1183
 mesonefriche 1111
 metacarpali dorsali 889, 917, 919
 prima 917
 quarta 919
 rami cutanei 919, 919f
 seconda 919
 terza 919
 metacarpali palmari 918f, 919
 metafisarie 102-103
 metatarsali
 dorsali 1531, 1531f
 plantari 1531, 1532f
 midollari 248
 osso 102

midollari affluenti 788
 milojoidea 513
 muscolari 144-145, 145f
 muscolatura liscia 151
 muscolofrenica 977
 nasale
 dorsale (esterna) 486, 684
 laterale 484
 nasopalatina 547, 553
 nodale 1060
 nutritizie
 del femore 1430, 1449
 dell'incudine 638
 dell'omero 854
 dell'osso dell'anca 1417
 della clavicola 821
 della fibula 1497
 della tibia 1496
 delle ossa 102-103
 delle ossa dell'arto inferiore 1391
 delle ossa metatarsali 1513-1514
 diafisarie 102-103
 occipitale 432f, 433f, 435, 486, 640
 oftalmica 245, 683, 683f
 rami 683
 rami facciali 486
 rami muscolari 684
 ramo meningeo 684
 sviluppo 609
 variazioni 683
 olfattiva primitiva 230, 609f
 ombelicale 951, 952f, 1115, 1125, 1288
 cateterizzazione 1115, 1115f
 obliterazione 1115
 persistente 1288
 radice dorsale 1408
 otturatoria 1290, 1413, 1420
 aberrante 1119-1120
 rami 1290, 1458
 varianti 1290
 ovarica 1368f, 1372, 1374
 palatina
 ascendente 435
 maggiore (discendente) 498, 545, 557
 minore 498, 545
 palpebrali
 lateral 684
 mediali 486, 684
 pancreatica
 dorsale 1240, 1248
 grande 1240
 inferiore (trasversa) 1240
 maggiore 1248
 pancreaticoduodenale
 inferiore 1180, 1239-1240
 superiore 1180, 1234, 1239
 parietale, della temporale superficiale 485
 peniena comune 1350, 1355f
 per il dotto deferente 1327
 perforante
 braccio 817
 della coscia 1437f, 1449
 diafisi femorale 1427
 parete addominale anteriore 1120
 settale, del cuore 1061
 pericallosa 246
 periduttali 1234
 perineale 1300, 1350
 periostali 103
 peronea 1464f, 1479, 1483f, 1487, 1494f, 1497, 1509f

circonflessa 1496
 posteriore 1409t
 rami 1497
 varianti 1497
 persistenti del mesonefro 1265
 piali 715-716
 pilorica 1169, 1170f
 pineali 334
 plantare 1409t
 laterale 1402f, 1404, 1497, 1532, 1532f
 anatomia di superficie 1531
 mediale 1402f, 1404, 1496-1497, 1532, 1532f
 polmonare 958, 960, 998
 anomalie 956
 biforcazione 1066
 destra 998, 998f
 diametro 1066
 sinistra 998, 998f
 sviluppo postnatale 962, 962f
 poplitea 1391, 1462, 1464f, 1478-1479
 anatomia di superficie 1401f, 1404
 aneurismi 1478
 polso 1404
 profonda, sviluppo 1409t
 rami 1479
 rapporti 1479
 superficiale, sviluppo 1409t
 varianti 1479
 posteriore alla vena porta 1234
 premasseterina 484
 presegmentali 230
 principale del pollice 919
 principali 1066-1069
 profonda del femore 1404, 1413, 1414f, 1437f, 1447, 1448f
 rami 1447, 1449
 rami muscolari 1449
 varianti 1447
 profonda della lingua 434
 pterigoidea 245, 541
 pudenda
 accessoria 1300, 1352
 esterna 1355, 1447
 interna 1206, 1336, 1350, 1352, 1354f
 perineo 1295f, 1300
 porzione pelvica 1290
 rami scrotali 1355
 ramo rettale inferiore 1213
 radiale
 al gomito 798
 anatomia di superficie 808f, 810f, 811
 avambraccio 875f, 876f, 883-884, 887f, 924f
 dell'indice 919
 incannulazione 811
 mano 917, 918f, 919
 perforanti fasciocutanei 862
 polso 798, 811
 puntura nel neonato 816
 sviluppo 814
 varianti 884, 920
 radicolari 788
 magna 1141
 posteriori 788
 rami digiunali 1180
 renale 1140, 1305, 1307, 1308-1309, 1310f, 1311f, 1316
 accessorie 1308
 anatomia di superficie 1091
 destra 1140, 1307

neonato 957
 rami 1308, 1311f, 1318
 sinistra 1140, 1307
 struttura microscopica 1316
 sviluppo 1265
 varianti 1308, 1310f
 retroduodenale 1234
 rettale
 inferiore 1206, 1207f, 1300
 media 1206, 1207f, 1336
 mediale 1290
 superiore 1191, 1206, 1207f, 1213
 rette 1182f, 1183-1184
 ricorrente
 anteriore (di Heubner) 232
 radiale 876f, 883f, 884
 ulnare 883f, 884
 sacrale 755
 laterale 731, 1288
 media 1141, 1206
 safena 1449
 satellite del nervo ischiatico 1409t
 scambio di calore 144
 scapolari dorsali 801
 scrotale posteriore (perineale) 1295f, 1300
 segmentali
 del fegato 1223
 della milza 1249
 lombari 731f
 rene 1308-1309, 1312f
 settale 553
 sfenopalatina 545, 557
 sigmoidea 1191, 1205
 sinistra del cono 1061
 somatiche intersegmentali 731
 sopraclavicolare 817
 sopraduodenale 1180
 soprajoidea 434
 sopraorbitaria 486, 609, 684
 soprascapolare 432f, 438, 839, 850, 851f
 sopratrocleare 486, 684, 854
 sottocostali 1010, 1069, 1120, 1121f
 sottojoidea 434
 sottolinguale 501
 sottomentea 432f, 435
 sottoscapolare 851f, 852, 859f
 spermatica 1340
 spinale 248, 731
 spirali dell'utero 1378
 splancniche laterali residue 1308
 stapediale 609, 640
 sternocleidomastoidea 434
 stilomastoidea 435, 640
 striate 249-250
 lateral 232, 247, 249-250
 mediali 249-250
 struttura 144
 succlavia 381, 381f, 391, 424, 436-438, 442f, 447f, 797, 797f, 850, 1068, 1069
 destra 436, 1069
 aberrante 1068
 aneurismi 1068
 origine anomala 956
 polso 391, 798
 pulsazioni 437
 rapporti 436-437
 sinistra 437, 1035f, 1036f, 1067, 1069
 sviluppo 609
 tratti 436-437
 variazioni 436-437
 surali 1479

surrenalica 1139-1140, 1309
inferiore 1256
media 1139-1140, 1254
superiore 1254
sviluppo 1265

tarsale 1531, 1531f

temporale

media 485
profonda 538, 541
superficiale 484
polsi 388, 485
rami 484-485
ramo frontale (anteriore) 485
ramo parietale (posteriore) 485

testicolare 144, 1340, 1341f, 1342f

tibiale

anteriore 1391, 1462f, 1478-1479, 1489f, 1490, 1494f, 1495-1496, 1496f, 1509f
anatomia di superficie 1401f, 1404
rami 1495-1496
sviluppo 1409t
varianti 1495
posteriore 1391, 1464f, 1478-1479, 1494f, 1496, 1496f, 1509f, 1531-1532
anatomia di superficie 1401f, 1404
polso 1404
puntura nel neonato 816
rami 1496, 1509f, 1532
calcaneali 1496, 1531
muscolari 1496
perforanti 1496
ramo comunicante 1496, 1531
sviluppo 1409t

ricorrente

anteriore 1496
posteriore 1495

timpanica

anteriore 540, 640
inferiore 434, 640
superiore 418, 640

tiroidea

ima 453, 1068
inferiore 432f, 438, 446f, 452-453, 455, 1027
superiore 432f, 433f, 434, 446f, 453, 455

tonsillare 435, 569f, 571

toracica

alare 852
interna 438, 930, 930f, 976-977, 983
rami perforanti 964, 977
rami pericardiofrenici 1037
rami sternali 977
rapporti 977
laterale 852, 964
superficiale 852, 964
superiore 852, 859f

toracoacromiale (acromiotoracica) 842f, 852

toracodorsale 845, 852

trabecolari della milza 1251

trigeminale primitiva 230

tubarica 570

uditiva interna (labirintica) 654

ulnare

al gomito 798
anatomia di superficie 808f, 811
avambraccio 875f, 876f, 884
rami 884
mano 910f, 918f, 919
varianti 920
perforanti fasciocutanei 862
polso 798, 811
ramo carpale dorsale 919

ramo carpale palmare 919
ramo cutaneo dorsale 919
ramo palmare profondo 918f, 919
sviluppo 814
superficiale, anomalia 811
varianti 884

uretrale 1331-1332

uterina 1290, 1363f, 1365-1367, 1368f, 1369f, 1372

vaginale 1289f, 1290, 1332, 1363f

vascolarizzazione 152

vaso assiale originale 814

ventricolari 1058, 1060f, 1060-1062

anteriori 1059f, 1060

posteriori 1059f, 1060, 1062

ventricolofughe 231

ventricolopete 231

vertebrale 245f, 247f, 248f, 248, 381, 438, 440f,

731, 731f

rami cervicali 438

rami meningei 248

rapporti 438

tratti V1-V4 438

vescicale

inferiore 1290, 1318, 1327, 1332, 1336-1337, 1348, 1360f

superiore 1290, 1327, 1360f

vescicoideferenziale 1348

vidiana 545

vitellina 1182-1183

zigomatica 486

zigomaticofaciale 486

zigomatico-orbitaria 485

zigomaticotemporale 486

arterie (di organi e regioni)

appendice vermiforme 1198, 1199f

archi faringei 608-609, 609f, 610f

articolazione dell'anca 1458

articolazioni 113

arto inferiore 1391, 1392f, 1393f, 1404

sviluppo 1408, 1409t

varianti 1478

arto superiore 797f, 797-798, 811

cutanee 799, 799f

sviluppo 814-815, 815f

avambraccio 883f, 883-885

cute 862

braccio 853, 853f

bronchi 1005-1006

canale anale 1191, 1206, 1213

cavità nasali 556, 557f

cavità timpanica 640

cieco 1198, 1199f

cistifellea 1233

collo 381, 381f, 382f, 432f, 432, 433f, 434-436, 438, 440, 446f, 609f, 610f, 619

cute 421

colon 1191, 1194f, 1205

colon ascendente 1199f

colon sigmoideo 1205

colonna vertebrale 731, 731f

congiuntiva 691

coroide 700f

corpo ciliare 700f, 701

coscia 1412, 1446-1447, 1448f, 1449

cuoio capelluto 458, 484, 486

cuore 1058-1062

muscolo cardiaco 156

cute 172, 862

cute del polso 889

cute delle mani 889-890

denti 513

diaframma 1010-1011

digluno 1182f, 1183

dischi intervertebrali 749

dorso

cutanee 723, 725f

muscolatura 761

dotto deferente 1346

duodeno 1170f, 1179f, 1179-1180

encefalo 230-232, 244-252, 245f, 246f

apporto regionale 250

epididimo 1340, 1343f

esofago 457, 1026f, 1027

addominale 1163

faccia 484, 485f, 486

faringe 565

fegato 1223f, 1223-1224, 1227

fossa infratemporale 540

gamba 1393f, 1495-1497

compartimento laterale 1490, 1509f

cutanee 1481

ghiandola lacrimale 691

ghiandola parotide 492

ghiandola pineale 334

ghiandola sottolinguale 518

ghiandola sottomandibolare 518

ghiandola surrenale 1254, 1254f, 1255f, 1256

ghiandola tiroide 446f, 453

ghiandole mammarie 983

ghiandole paratiroidei 455

ginocchio 1462f, 1478-1479

guance 494

ileo 1182f, 1183-1184

intestino crasso 1191, 1194f, 1197-1198, 1202, 1205-1206

intestino medio 1197-1198

intestino posteriore 1202, 1205-1206

ipofisi 333

labbra 495

laringe 594, 595f

legamenti periodontali 514

linfonodi 83

lingua 501

mano 907, 917-920, 918f

cute 173f

muscoli intrinseci 915

meato acustico esterno 631

mediastino 1015-1016

midollo spinale 788, 789f, 790

milza 1248-1249

mucosa orale 495

muscolo liscio 141

muscolo scheletrico 120

naso, cutanee 552

nervi spinali 788, 790

nodo atrioventricolare 1057

orbita 683f, 683-684

orecchio interno 654

osso 102-103

ovale 1368f, 1369f, 1374

padiglione auricolare 630

palato duro 498

palato molle 570

palpebre 690

pancreas 1239-1240, 1241f

parete addominale

anteriore 1118f, 1118-1120, 1121f

posteriore 1138-1141

parete toracica 930, 930f, 976-978

cutanee 725, 930, 964, 965f

pelvi 1288-1291, 1289f

pene 1350, 1352, 1354f, 1355f

- pericardio 1037
- perineo 1300, 1354f
- peritoneo 1158
- piede 1530-1532, 1531f, 1532f
 - cute 1501
- plesso brachiale 801
- pleura 992
- polmoni 997-998, 1001f
- polso 907
- prostata 1336f, 1336-1337
- radici spinali 788, 790
- regione femorale 1437f
- regione glutea 1412, 1437f
- reni 1307-1309, 1310f, 1311f, 1316
- retina 714f, 715
- retto 1191, 1206, 1207f
- scroto 1355
- seno etmoidale 562
- seno frontale 560
- seno mascellare 563
- seno sfenoidale 562
- spalla 850, 852-854
- stomaco 1167-1169, 1168f, 1170f
- tendini 129
- testa 381, 381f, 382f, 539f, 541f, 543f
- testicolo 1340, 1343f
- timo 1022
- tonsilla faringea 568, 569f
- tonsilla palatina 569f, 571
- trachea 457, 1005
- tratto gastrointestinale 1082
- tuba uditiva 570
- tube uterine 1372
- ureteri 1318
- uretra
 - femminile 1332
 - maschile 1331
- utero 1366-1367, 1368f, 1369f, 1378
- vagina 1359
- vescica urinaria 1327
- vescichette seminali 1348
- vulva 1359, 1360f
- arteriole**
 - aglomerulari 1309
 - cerebrali 153
 - diametro 143
 - elicine 1367
 - endonevriali 61
 - epatiche 1227
 - follicolari 1250f
 - milza 1249
 - glomerulari 1309, 1313f, 1316-1317
 - innervazione 145
 - muscolatura liscia 151
 - penicillari 1250-1251
 - rette 1316
 - struttura 145, 146f
- articolazione(i)** 108-115
 - a cardine 113, 114f
 - a ellissoide 114, 114f
 - a perno 113, 114f
 - a sella 114, 114f
 - acromioclaveare, superfici articolari 110
 - acromioclavicolare 795, 830-832
 - anatomia di superficie 806, 820, 931, 932f
 - innervazione 831
 - legamenti 831
 - movimenti 832f, 832-833
 - stabilità 832
 - superfici articolari 830
 - vascolarizzazione 831
 - aricorniculate 586
 - arto inferiore 1390
 - atlantoepistrofica 752f, 753f, 753-754
 - instabilità rotazionale 748
 - legamenti 752f, 753f, 753-754
 - membrana sinoviale 754
 - movimenti 754, 762
 - stabilità 748, 754
 - strutture "a rischio" 754
 - superfici articolari 753
 - biassiale 115
 - bicondilar 113
 - calcaneocuboidea 1402, 1520-1521
 - carpometacarpali 795, 905
 - dalla seconda alla quinta 905
 - del pollice 905
 - innervazione 908
 - movimenti 905
 - muscoli motori 905
 - vascolarizzazione 907
 - cartilaginee 109-110, 110f
 - complessa 111f, 114
 - composta 111f
 - congruenza 111, 113
 - costocondrali 974
 - costosomatiche 972
 - costotrasversarie 972-973, 973f
 - costovertebrali 972, 972f, 973f
 - coxoemorale 1455, 1457
 - craniovertebrali 751-754
 - cricoaritenoidea 582f, 583f, 585f, 585-586
 - cricotiroidea 582f, 585f, 585-586
 - cuboideonavicolare 1522
 - cuneocuboidea 1522
 - del carpo 900-902
 - membrana sinoviale 900
 - vascolarizzazione 907
 - del cranio 353
 - del piede 1390
 - del polso 900
 - anatomia di superficie 807, 810, 810f
 - arterie 907
 - azione dei muscoli su 797, 810, 810f
 - azioni 904-905
 - blocco dei nervi 813
 - capsula fibrosa 900
 - caricamento 904
 - innervazione 908
 - instabilità 905
 - legamenti 902
 - movimenti 795, 903, 903f, 904f, 916
 - muscoli motori 903-904
 - superfici articolari 900, 901f
 - trasmissione della forza 904
 - vascolarizzazione 907
 - dell'anca 137f, 1390, 1403, 1455f, 1455-1461, 1457f
 - anatomia topografica 1455-1456, 1458
 - arterie 1458
 - artroscopia 1405, 1458
 - aspirazione 1405
 - azione dei muscoli 1391
 - biomeccanica 1458-1459
 - capsula fibrosa 1455
 - cavitazione 1408
 - dolore 1458
 - forze agenti sulla 1460
 - innervazione 1458
 - iniezione 1405
 - legamenti 1457-1458, 1457f, 1458f
 - lussazione 1458
 - congenita 1410
 - neonati 1410
 - membrana sinoviale 1458
 - movimenti 115, 1459-1461
 - muscoli motori 1433f, 1459-1460
 - posizione di massimo affrontamento 1455
 - posizione serrata 1458
 - rapporti 1456f, 1456-1457
 - rimodellamento 1460
 - stabilità 1458-1461
 - superfici articolari 1415f, 1429, 1455
 - vasi linfatici 1458
 - della caviglia 1390, 1401, 1515-1517, 1516f, 1517f, 1521f
 - artroscopia 1406
 - aspirazione 1405
 - capsula fibrosa 1516
 - drenaggio linfatico 1517
 - escursione 1515
 - fratture 1517
 - iniezione 1405
 - innervazione 1517
 - guaine sinoviali 1502, 1502f, 1503f
 - legamenti 1516
 - lombi perforanti 1532
 - membrana sinoviale 1517
 - movimenti 115, 1517, 1534
 - posizione serrata 1515
 - rapporti 1517
 - retinacoli 1501-1502
 - riflesso 1399
 - stabilità 1517
 - strutture a rischio 1517
 - superfici articolari 1515-1516, 1516f
 - traumi 1390
 - vascolarizzazione 1517
 - vascolarizzazione cutanea 1501
 - della fila distale del carpo 900
 - della fila prossimale del carpo 900
 - dente-alveolo 109f
 - di Luschka 748
 - fibrose 108, 109f
 - ginocchio 1390, 1401, 1462-1480
 - a scatto 1468
 - arterie 1462f, 1478-1479
 - artroscopia 1406
 - aspirazione 1405
 - attrito 1475
 - biomeccanica 1473-1477
 - borse 1471
 - capsula 1468
 - cinematica 1473-1474, 1476
 - compartimenti 1474, 1476f
 - compressione 1474-1475, 1476f
 - cuscinetti adiposi 1471-1472
 - cute 1462, 1462f
 - del prete 1472
 - della lavandaia 1472
 - drenaggio linfatico 1480
 - gradi di libertà 1473, 1474f
 - iniezione 1405
 - innervazione 1480
 - lassità 1473
 - legamenti 1470-1471
 - lombi perforanti 1497
 - meccanica articolare 1474-1475
 - meccanismi di lubrificazione 1476, 1477f
 - membrana sinoviale 1471, 1471f
 - menischi 113
 - movimenti 1463f, 1472-1474
 - muscoli 1477

- ossa 1463-1465
- pieghe 1471-1472
- posizione neutra 1473
- posizione serrata 1472
- rapporti 1472
- retinacoli 1468
- riflesso 1399
- sotto carico 1473
- strutture a rischio 1472
- sviluppo 1408
- tessuti molli 1462, 1468-1470
 - fattori stabilizzanti primari 1476, 1477f
 - fattori stabilizzanti secondari 1476, 1477f
 - lateral 1469-1470, 1469f, 1470f
 - meccanica 1476-1477
 - mediali 1468-1469, 1469f
- traumi 1390
- vene 1479
- gleno-omeroale (spalla) 115f, 795, 833-837, 835f
 - abduzione 838
 - artrodesi 795
 - azione dei muscoli su 797
 - borse 837
 - capsula fibrosa 831f, 834-835, 836f
 - cavità 814
 - flessione 837
 - gradi di libertà 115f
 - innervazione 837
 - legamenti 835-837
 - lussazione 838
 - membrana sinoviale 837
 - movimenti 115, 837-838
 - muscoli motori 837
 - posizione serrata 817, 834
 - rotazione 838
 - scorrimento 833
 - stabilità 817, 833, 837
 - superfici articolari 834, 836f
 - vascolarizzazione 837
- gomito 795, 868-874, 870f, 872f
 - anatomia di superficie 806
 - azione dei muscoli su 797
 - cavità 814
 - innervazione 870
 - movimenti 873-874
 - muscoli motori 874
 - nel neonato 815
 - posizione serrata 817
 - prelievo venoso 811
 - stabilità 874
 - vascolarizzazione 870
- gonfosi 109, 109f
- gradi di libertà 114-115, 115f
- incudine-martello 639
- incudostapediale 639
- intercarpali 900
 - movimenti 903
- intercoccigee 755
- intercondrali 974, 974f
- intercuneiformi 1522
- interfalangee del piede 1524
- interfalangee della mano 906f, 907f, 907
 - anatomia di superficie 808
 - azione dei muscoli su 797
 - innervazione 908
 - legamenti 907
 - movimenti 907, 916
 - movimenti accessori 907
 - muscoli motori 907
 - stabilità 907
 - vascolarizzazione 907
- intermetacarpali 905-906
- intermetatarsali 1523
 - legamenti 1520f, 1523
- intervertebrali 135, 748-749, 751
- linguaggio 598-601
- lombosacrale 1423
- lombosacrali 754, 754f,
- manubriosternale 965-966, 972
 - anatomia di superficie 933, 933f
 - dislocazione 972
 - movimenti 972
- mediocarpale 900
 - movimenti 903, 903f
 - trasmissione della forza 904
- metacarpofalangee 795, 906f, 906-907
 - anatomia di superficie 808
 - azione dei muscoli su 797
 - innervazione 908
 - legamenti 906
 - movimenti 906, 916
 - movimenti accessori 906
 - muscoli motori 906-907
 - vascolarizzazione 907
- metatarsofalangee 1403, 1523
 - capsule fibrose 1523
 - innervazione 1523
 - legamenti 1523
 - movimenti 1524
 - ossa sesamoidi 1515, 1523
 - stabilità 1524
 - superfici articolari 1523
- movimenti 973
- multiaxiali 115
- navicolocuneiforme 1521
 - azione dei muscoli 1522
- occipitoatlantoidee 751-752, 752f, 753f
 - innervazione 752
 - legamenti 752
 - movimenti 393, 752, 762
 - muscoli motori 752
 - rapporti 753
 - stabilità 752
 - superfici articolari 751
- omero radiale 137t
 - movimenti 873-874
- omero ulnare 113, 137t, 868-870
 - capsula fibrosa 869, 870f
 - legamenti 869
 - membrana sinoviale 869, 870f
 - movimenti 873-874
 - superfici articolari 869, 872f
- patellofemorale 1465-1466, 1473
 - muscoli motori 1473
 - sotto carico 1473, 1477, 1478f
 - superfici articolari 1465-1466
- piane 113, 114f
- pisopiramidale 900
- posizione serrata 817
- posizioni 135
- radiocarpale 900
 - trasmissione della forza 904
- radioulnare 113
 - distale 873, 923f
 - capsula fibrosa 873
 - guaine sinoviali 923f
 - legamenti 873
 - membrana sinoviale 873
 - movimenti 873-874
 - stabilità 873f, 874
 - superfici articolari 873
- prossimale 870f, 870-871, 872f
 - capsula fibrosa 870
 - innervazione 871
 - legamenti 870
 - membrana sinoviale 871
 - movimenti 873-874
 - superfici articolari 870
 - vascolarizzazione 871, 873f
- raggio di curvatura 115, 116f
- sacroccoccigea 755
- sacroiliaca 1390, 1423f, 1431-1432
 - accessoria 1432
 - arterie 1432
 - drenaggio linfatico 1432
 - in gravidanza 1381, 1432
 - innervazione 1432
 - legamenti 1431-1432
 - movimenti 1432
 - rapporti 1432
 - stabilità 1432
 - superfici articolari 1431
 - sviluppo 1408
 - varianti 1432
- scafo trapeziotrapezoide 904
- scapolotoracica 832
 - movimenti 832-833
 - stabilità 817
- schindilesi 109
- serrata 817
- sferoidali 114, 114f
- sinartrosi 108
- sincondrosi 109-110, 110f
- sinde smosi 109, 109f
- sinfisi 109-110, 110f
- sinoviali 110-115, 111f
 - cambiamenti correlati all'età 111
 - capsula fibrosa 111
 - classificazione 113-114, 114f
 - complessità di forma 114
 - composta 114
 - disidratate 111
 - drenaggio linfatico 113
 - incongruenza 134, 134f
 - innervazione 113
 - irrigazione 134, 134f
 - membrana sinoviale 112, 112f
 - movimento 114-115
 - proprietà meccaniche 134
 - stabilità 110, 133f, 133-134
 - superfici articolari 110-111, 134f
 - tessuto adiposo 112
 - vascolarizzazione 113
- sternoclaviculare 795, 829-830, 965, 972
 - anatomia di superficie 931, 932f, 933f, 933
 - degenerazione 830
 - disco articolare 829
 - innervazione 830
 - lussazione 830
 - movimenti 830, 832, 832f
 - stabilità 830
 - superfici articolari 110, 829, 829f
 - vascolarizzazione 830
- sternocostali 966, 974, 974f
- subtalare 1518
 - ampiezza del movimento 1534
- suture 108, 109f
- talocalcaneale 1518-1520, 1519f
- talocalcaneonavicolare 1518, 1519f, 1520
 - ampiezza del movimento 1534
- talocrurale. *Si veda articolazione(i), della caviglia* 1515
- talonavicolare 1402

- tarsali 1516f, 1518, 1520-1521, 1521f
tarsometatarsali 1402, 1522-1523
superfici articolari 1506f, 1511f, 1522
temporomandibolare 113, 386, 532-542, 544
arterie 535, 540-541
capsula fibrosa 532, 532f
compartimenti 533
dislocazione 534-535
disco articolare 533-534, 534f, 536f
disordini interni 537
drenaggio linfatico 535, 542
innervazione 535, 542-543
legamenti 532, 532f
lubrificazione 533-534
membrana sinoviale 533
movimenti 393, 535, 536f
pressione (carico) su 532
rapporti 534, 534f
rimodellamento 537
stabilità 534
superfici articolari 110, 533
sviluppo 537, 537f
vascolarizzazione 535
tibiofemorale 1401, 1466-1468, 1470-1473
area intercondiloidea 1466f, 1466-1467
muscolo motori 1473
sotto carico 1473
superfici articolari 1466-1467
superficie femorale 1467
superficie tibiale prossimale 1466, 1466f
tibiofibulare
inferiore 1390, 1517-1518
superiore (prossimale) 1390, 1465
tibiotarsica 1515 *Si veda articolazione(i), della caviglia*
toracoscopolare 795
trapeziometacarpale 916
trasversa del tarso 1520
ulnocarpale, trasmissione della forza 904
uncinopiramidale 904
uncovertebrai 735, 748, 749f
unilassiale 115
xifosternale 972
anatomia di superficie 931
zigapofisaria 733, 751
zigomaticotemporale 398
- articolazioni (di regioni)**
arto superiore 795
cingolo pelvico 1431-1432
cingolo pettorale 829-838
collo 380
colonna vertebrale 748-749, 751, 753-755
laringe 585-586
mano 900-908, 901f
parete toracica 972-974
pelvi 1423f
piede 1515, 1517-1519, 1521-1524
testa 380
teste delle coste 972, 972f
- arto**
inferiore 1388-1406
anatomia di superficie 1400-1406
anomalie dello sviluppo 1410
arterie 1391, 1392f, 1393f, 1404
sviluppo 1408
varianti 1478
arterie perforanti 1391, 1394f
articolazioni 1390
compartimenti osteofasciali 1390
cute 1388-1390
drenaggio linfatico 1393-1394, 1396
ecografia prenatale 1409-1410, 1410f
fascia 1388-1390
innervazione 261, 1294, 1395-1399, 1397f
anatomia di superficie 1404
autonoma 1398
cutanea 1398, 1398f
segmentale 1398
ischemia 1391
movimenti 1398
muscoli 1390-1391, 1398
nel neonato 1410
ossa 1390, 1390f
rifornimento arterioso 1391
paralisi 791
poli 1404
pompe venose (muscolari) 1393
procedure cliniche 1405-1406
rapporti con la pelvi 1076
riflessi 1399
sviluppo 1408-1410
tessuti molli 1388-1390
vascolarizzazione 1391
vene 1392, 1395f, 1404
sviluppo 1408-1409
superiore 795-811, 813, 817-860
anatomia di superficie 806-813, 808f, 809f
anomalie dello sviluppo 816
arterie 797f, 797-798
cutanee 798-799, 799f
sviluppo 814-815, 815f
articolazioni 795
bloccchi nervosi 813
cute 796
difetti di riduzione 816
drenaggio linfatico 799-800
fasce 796
imaging ecografico prenatale 815
innervazione 261, 795, 800-806, 812-813
innervazione segmentale 804
irradiazione cutanea diretta 799
lesione dei nervi 819f
lesione dei nervi cutanei 817, 818f
muscoli 797
nel neonato 815-816
nervi autonomi 805, 807f
ossa 795, 795f, 796f, 820-829
paralisi 791
perforanti muscolari 799
poli 798
riflessi 813
sviluppo 814-816
vasi fasciocutanei profondi 799
vene 798, 798f
sviluppo 815
- ascella** 858, 860
contenuti 859, 859f
cute 795-796
limiti 856f, 858, 858f, 859f
- ascenso**
dello psoas 1133
dentario 523, 538, 544
di Bezold 637
di Pott 426
epidurale 763
peritonillare 387, 572
psoas 1434
retro-auricolare subperiostale 637
- asse(i)**
arterioso 814
toracoacromiale 964
- articolazioni 113-114, 135, 137f
cervice 1361, 1365f
cripto-villoso, differenziazione 1103
del collo femorale 1459f
del cristallino 706
del rene 1302
di rotazione 115
endocrini 37
interepicondiliare 825
neuroendocrino, timo nel 1022
neuroimmunitario, timo nel 1022
oculari 679, 680f
orbitali 679, 680f
osso 133, 134f
pelvi 1424f
stomaco 1165f
utero 1359, 1361-1362, 1365f, 1381
vagina 1361, 1365f, 1366
visivi 679, 680f
- assone(i)** 49-51
amielinici 49, 58, 62, 62f, 75
 α -motori 121
canali ionici 50
cono di emergenza 48f, 49-50
corpuscoli di Pacini 68
demyelinizzazione 75
efferenze α 213-214
efferenze β 214
efferenze γ 213-214
estensione 207
 γ -efferenti 121
lesioni 50, 62
meccanismi di trasporto 51
microtubuli 50
mielinici 50, 58, 62, 62f, 75
modelli di terminazione 51
retinopeti 715
rigenerazione 50
segmento iniziale 74
simpatici pregangliari cardiaci 1064
terminazioni 50
varicosità 141
velocità di conduzione 75
- assonema**
dei flagelli 24
delle ciglia 24
spermatozoi 1344
- atlante (prima vertebra cervicale)** 380, 736, 736f
difetti 774
inserzioni muscolari 736
ossificazione 736, 737f
sviluppo 774
- atresia** 1029
della pupilla 669
duodenale 1096
esofagea 938, 1094
extraepatica 1099
polmonare 1066
uretere 1267
utero 1272f
vie biliari extraepatiche 1099
- atrio**
cardiaco 942
arterie 1062
cellule muscolari 155
destro 1036f, 1038, 1040-1042
morfologia esterna 1040
morfologia interna 1040-1042, 1042f
orientamento 1037
rapporti 1040
sviluppo 942-943, 1040-1042

difetti del setto 952, 954-955, 955f
innervazione 1065
separazione 946-947, 947f
sinistro 1038, 1045, 1047
 morfologia esterna 1045, 1047
 morfologia interna 1045, 1047, 1048f
 orientamento 1037
 sviluppo 944
 sviluppo 943f
contrazione 1056
del meato medio 554
eccitazione 1056
sinistro 1046
 auricola 1045-1046
 cavità 1045
 morfologia esterna 1046
 morfologia interna 1046
 pareti 1045
 struttura 1045
 vestibolo 1045

atrofia

da mancato utilizzo 126
diaframma toracico 1009
epidermide 178
mesonefro 1261
muscolare 792
muscolo scheletrico 126
osso alveolare 512

auricola

atrio destro 1036f, 1039-1040
atrio sinistro 1040, 1045-1046, 1047f, 1048f

avambraccio 862-888

arterie 883f, 883-885
compartimento 796, 862-863, 863f
 dei muscoli estensori 862
 dei muscoli estensori profondi 880-882, 881f
 dei muscoli estensori superficiali 878-880, 880f
 dei muscoli flessori profondi 862, 875f, 876f, 877-878
 dei muscoli flessori superficiali 862, 874-877, 875f
 prossimolaterale 862
cute 862
fascia profonda 796
muscoli 874-883
 flessori superficiali 809-810
nervi 885-888
ossa 863-868
sviluppo 814
tessuti molli 862
vasi linfatici 800, 885
vene 885

B

bambini 1070

acquedotto cerebrale 237, 239t
aspetto del piede 1537
cartilagini laringee 591
cisterna ambiens 242
cono midollare 780
corde vocali 591
curvature della colonna vertebrale 730
deambulazione 1536
determinazione del sesso dal cranio 404
determinazione dell'età dal cranio 404
epiglottide 582, 591
ernia diaframmatica 937
laringe 590-591

legamento ileolombare 755
liquor cefalorachidiano 242
nati pretermine 670
occhi 670
occlusione della tuba uditiva 638
polmoni 962
sindrome del midollo ancorato 792
sviluppo del cammino 1536f
timo 1021-1022, 1022f, 1024
trachea 1000, 1002
tuba uditiva 569
vena cava superiore 1070

barriera

aria-sangue 1000
emato-aerea
 assottigliamento nello sviluppo 959
 maturazione 959
ematoencefalica 47, 56, 251
 sviluppo 232
ematonervosa 64
ematotesticolare 1344-1345
ematotimica 1023-1024
encefalo-liquor cefalorachidiano 232
sangue-retina 709, 714-715

base

cardiaca clinica 1039
cranica 380, 393, 549b
 anteriore 549b
 crescita 402
 fratture 474
 differenza tra i sessi 404
 sviluppo 619, 774
cuore 1036f, 1037-1039
dei ventricoli 1039
del piede 1408
del vitreo 708
della mammella 980
della staffa 633, 639
mandibola 528
osso sacro 742, 743f
polmone 993
vescica urinaria 1322

benderella

di Giacomini 359
di McGregor 461
ileopubica 1117

bile 77

flusso 1228, 1233
ostruzione del deflusso 1233
secrezione 8, 1227

biomeccanica 130-138

concetti 130-131
deambulazione 1534, 1535f
liquidi 132
movimenti delle articolazioni 135, 137f
proprietà dei materiali 131
proprietà fisiche 132-133, 133t
proprietà meccaniche 131
stazione eretta 1534

blocco nervoso

arto inferiore 1405
arto superiore 813
del piano trasverso dell'addome (TAP block) 1121
nervo ischiatico 1405
plessi brachiale 813
plessi cellaco 1079
polso 813

bocca 494

apertura 535
pavimento 494, 496-497
sviluppo 612

borsa 1159

anserina 1442, 1445, 1468, 1472
articolazione acromioclavicolare 831
articolazione dell'anca 1458
articolazione gleno-omale 837
avventizia 1526
del capo mediale del muscolo gastrocnemio 1427, 1492
del tallone 1526
di Luschka 568
faringea 568
gluteofemorale 1435
ileopettinea 1458
infracardiaca 1027, 1106f, 1110
infrapatellare 1440, 1471, 1482
ischiofemorale 1435
laterale sottotendinea del gastrocnemio 1471
muscolo grande gluteo 1435
muscolo otturatore interno 1437
muscolo semimembranoso 1445
olecranea 869
omentale 1158-1159
 adito 1159
 definitiva 1108
 margini 1151f, 1154f, 1159
 pareti 1151f, 1153f, 1159
 raccolte fluide 1159
 recessi 1159
 sottoregioni 1106f, 1108
 sviluppo
 stadi precoci 1107-1108
 stadi tardivi 1100f, 1106f, 1108
 vestibolo 1159
ovarica 1373
prepatellare 1471, 1471f
retrocalcaneare 1526
semimembranosa 1472
sinoviale 112
soprapatellare 1427, 1440, 1471, 1471f
sottoscapolare 821, 831f
subacromiale 824-825, 827, 833, 837
subcaicaneale 1526
trocanterica
 muscolo grande gluteo 1435
 muscolo medio gluteo 1435
 muscolo piccolo gluteo 1436

borsite 1472

trocanterica 1458

braccio

ampollare 648
arterie 853, 853f
 sviluppo 815f
comune 645, 648
cute 817
 innervazione 817, 818f
 vascolarizzazione 817
fascia profonda 796
innervazione 853f, 855f, 855-856, 857f
movimenti 837
muscoli 848-849, 853f
 compartimento anteriore 843, 848-849
 compartimento posteriore 849-850
quadrigeno
 inferiore 290, 324
 superiore 290, 320, 324
sviluppo 814
tessuti molli 817-820
vasi linfatici 799, 855
vene 854, 855f
bronchiolo(i) 996
epitelio 1006

struttura microscopica 1006
terminale 997

bronco(i)

anatomia di superficie 934
arterie 1005
cartilagini 997f, 1006
comune della lingua 1005
del lobo
inferiore
destro 1005
sinistro 997f, 998f, 1005
medio
comune 1005
destro 997f, 998f, 1005
superiore sinistro 997, 998f, 1005

del segmento

anteriore 997f, 1004
apicale 997f, 1004
apicoposteriore 1005
basale 1005
inferiore della lingua 1005
laterale 1005
mediale 1005
posteriore 997f, 1004
subsuperiore (subapicale) 1005
superiore (apicale) 1005
superiore della lingua 1005

drenaggio linfatico 1006

epiarterioso 995, 1004

innervazione 1006

intermedio 1004

ipoarterioso 995-996, 1005

lobare 995, 995f

superiore destro 997f, 998f, 1004

sviluppo 959

malformazioni congenite 963, 1006

muscolo liscio 141, 1006

principale destro 997f, 998f, 1004f, 1004

principale sinistro 1005, 1030

segmentali 995, 995f

struttura microscopica 1006

sviluppo 957-958

tracheale 1002

variante anatomica 1005

vene 1006

bulbo(i) 241, 277-285, 944, 948

dell'uretra 1281

duodenale 1177-1178, 1178f

inferiore della vena giugulare interna 392

lesioni 298

oculare

fascia 675, 675f

guaina di rivestimento 675

olfattivo 365, 366f, 556, 558

neuroni 365

struttura 365

sviluppo 222

paranodali 63

pene 1349

pilifero 167f, 167-168, 175

rapporti anatomici 277-278

senovaginale 1271

sezione trasversa

a livello dell'estremità caudale del quarto

ventricolo 279-285, 281f

a livello della decussazione sensitiva

279

parte inferiore 278

sviluppo 215

vena giugulare interna 440

vestibolo 1358, 1358f



calcagno 1508f, 1509-1510

anatomia di superficie 1401, 1509-1510

anomalie 1411

innervazione 1510

inserzioni legamentose 1510

inserzioni muscolari 1510

neonatale 1410

ossa accessorie 1510

ossificazione 108, 1507f, 1510

secondario 1510

vascolarizzazione 1510

calcificazione(i)

cartilagine 93-94, 101, 103-104

epifisi 241

dell'aorta 1069

ghiandola pineale 334, 335f

osso 103, 105-106

plesso corioideo 59, 241, 334, 335f

calcio 98, 106

carenza 106

contrazione muscolare

muscolo cardiaco 154, 156

muscolo liscio 142

muscolo scheletrico 122

muscolo cardiaco 155

muscolo liscio 142

muscolo scheletrico 120

ossa 95, 97-98, 101, 106

sovraccarico 157

unghie 171

calcolo(i) 1138

biliari 1233

renali 1320

salivari 518

ureterali 1320

ureterale mediano 1138f

cambiamenti correlati all'età

alveoli polmonari 999

anastomosi arterovenose 148

aorta addominale 1138

articolazioni sinoviali 111

cartilagine 93

cellule capillari cocleari 661

cemento 511

collo vescicale 1326

cornea 698

corpuscoli renali 1312

cristallino 706-708, 708f

cute 178

denti 511

dischi intervertebrali 730, 750

ghiandole paratiroidi 456

ghiandole salivari 521

gonociti 1345

granulazioni aracnoidee 242

mammella 981, 984, 986

mandibola 530

mascella 402

menischi del ginocchio 1467

microcircolo cutaneo 172

muscolatura del canale anale 1211

muscolo scheletrico 126

nella colonna vertebrale 730

palpebre 688

pancreas 1236

pelo 168, 179

prostata 1336, 1338-1339

rimodellamento osseo 107

sensibilità olfattiva 556

spermatidi 1345

spermatociti 1345

spermatogenesi 1345

suture del cranio 624

tendine calcaneale 1525

testicolo 1345

timo 1022f, 1024f, 1024

tonsilla faringea 568

cammino 1534 *Si veda anche* deambulazione

articolazione del ginocchio, 1475f, 1477f

meccanismi di lubrificazione 1476, 1477f

fasi 1535f

forza su 1473

propulsione 1534

sviluppo 1536f

canale(i)

adduttorio 1414f, 1443-1444

alveolari 469

anale 1190, 1208-1209, 1210f, 1212f, 1213-1214

arterie 1191, 1206, 1213

epitelo di rivestimento 1209

linfonodi 1208f

muscolatura 1209, 1211

struttura 1208

sviluppo 1104

vasi linfatici 1207, 1214

vene 1193, 1214

alimentare 1083-1087, 1086f

ATPasici per il trasporto attivo di H⁺/K⁺

cellule parietali gastriche 1173

atrioventricolare 938-939, 941-942, 945-946, 948

posizionamento 948, 948f

separazione 948

sviluppo 942, 948

carotideo 400, 408-409, 620

orifizio 627

porzione petrosa 409

cartilaginei vascolari 93

centrale del midollo spinale 47, 186, 213, 256, 780

sviluppo 200

cervicale 1370

cervicoascellare 858

condilare 727

condiloideo 400

craniofaringeo 204, 527

del nervo faciale 637

deiscenze 641

del nervo spinale 734

del parto 1284

dell'ipoglosso 400, 410, 450, 727

della chiocciola 645

della radice 734

di Alcock (pudendo) 1300

di Dorello 409, 417

di Falloppio 637

di Guyon 803, 886, 890, 923

di Havers 101f, 100-102

di Hering 1228

di Hunter 1414f, 1443-1444

di Nuck 1277, 1366

di riassorbimento, osso 107

di Rosenthal 646

di Schlemm 669, 695-696 696, 697f

di Trolard 419

di Volkmann 100, 101f, 102

digerente 1094f

endocervicale 1370

etmoidale 407, 464

faringeo 527

femorale 1131, 1413

frontonasale 463

gastrico 1167
 incisivi 467, 470
 infraorbitario 469, 672
 inguinale 1128-1130, 1130f, 1276-1277
 innominato di Arnold 544
 intestinale 1093f
 ionici voltaggio-dipendenti 73
 jaloideo 669, 694f, 709
 mandibolare 516, 528, 530
 midollare, osso 95
 nasolacrimale 467, 672, 673f
 nasopalatino 553, 612
 nutritizi, osso 102
 nutritizio, radio 864
 osso 96
 osteo-aponeurotici del piede 1527
 ottico 386, 526
 nel neonato 527
 otturatorio 1388, 1388f, 1414-1415
 palatino maggiore 470-471
 pelvico 1284
 asse 1422
 transito fetale 1422
 per il nervo zigomaticofaciale 673
 per il nervo zigomaticotemporale 673
 per il tensore del timpano 637
 pericardioperitoneale 935f, 935-936, 936f, 1093, 1096-1099, 1098f, 1105, 1106f, 1107
 pilorico 1164
 pleuropericardici 936
 pleuroperitoneale 936, 1094, 1098f, 1105, 1106f, 1107-1108
 chiusura 936
 obliterazione 937
 pterigoideo 400, 525f, 544
 apertura 526
 pulpare 508
 radicolare 734, 783, 786
 rombencefalo primordiale 604f, 619
 sacrale 741, 743f, 744, 745f
 semicircolari 620, 644f, 645f, 645-648
 anteriore (superiore) 627, 644f, 645
 dimensioni 645, 645f
 laterale (orizzontale) 645
 movimenti della testa 648, 655, 656f, 681
 piani dei 645
 posteriore 645
 sviluppo 663
 sfenoparietale 418-419
 sinuoso 469, 513, 562
 sovraepatico 1113
 spinale 730
 spirale del modiolio 645
 tarsale 1509
 trasporto di ioni 11
 uditivo interno 409
 uretrale 1329
 vertebrale 728, 731f, 731-732, 734
 comparti 736
 vescicouretrale 1261
 vomerovaginale 467
canalicolo(i)
 biliari 1227-1228
 cellule parietali gastriche 1173
 cocleare (acquedotto cocleare) 400, 410, 627
 della chiocciola 646
 dentali 509
 lacrimali 670, 692
 mastoideo 400, 627
 osso 98-99

per il nervo timpanico 627
 per la corda del timpano 634
cancro 29 *Si veda anche* tumore
 del polmone 391, 1016
 del testicolo 1273
 linfedema 153
capezzolo(i) 981, 982f
 accessori 984
 aortico 978, 1029, 1067
 cambiamenti correlati all'età 981
 cute 981, 982f
 erezione 984
 innervazione 984
 inversione congenita 984
 nel maschio 981, 987
 soprannumerari 984
 struttura microscopica 984
 sviluppo 984
capillare(i) 145-146, 146f
 cerebrali 56, 56f, 153
 del corpo ciliare 701
 della corioide 699, 700f
 della splancnopleura 1113
 della cute 172, 173f, 176
 endometrio 1378
 glomerulari 1309
 iinziati 153
 midollari del rene 1316
 muscolo scheletrico 120
 osso 102, 102f
 peritubulari del rene 1309, 1316
 permeabilità 146
 polmonari 997
 retina 715, 715f
 scambio di fluidi 147
 sinusoidali della milza 1250f
 struttura 146
 zona ventricolare 232
capsula(e)
 corpuscoli di Pacini 69
 del cristallino 669, 706-707, 707f
 di Bowman 1267, 1312, 1314, 1314f, 1315f
 di Glisson 1222-1223
 di Tenone 675, 690
 esterna 367, 372
 fegato 1216, 1226
 fibrosa
 articolazione acromioclavicolare 830
 articolazione calcaneocuboidea 1521
 articolazione del ginocchio 1468
 articolazione dell'anca 1455-1457
 articolazione della caviglia 1516
 articolazione gleno-omerale 831, 834-835
 articolazione navicolocuneiforme 1521
 articolazione omeroulnare 869, 870f
 articolazione radioulnare distale 873
 articolazione radioulnare proximale 870
 articolazione sinoviale 110-111
 articolazione sternoclavicolare 829
 articolazione talocalcaneale 1518
 articolazione temporomandibolare 532, 532f
 articolazione tibiofibulare superiore 1465
 articolazioni atlantoepistrofiche 753
 articolazioni costotrasversarie 973
 articolazioni costovertebrali 972
 articolazioni metatarsofalangee 1523
 articolazioni occipitoatlantoidee 752
 articolazioni sternocostali 974
 articolazioni tarsometatarsali 1522
 giunzioni tra le faccette articolari 751
 polso 900

ghiandola surrenale 1256
 glomerulare 1261
 interna dell'encefalo 186, 188f, 189f, 220, 222, 224, 326, 336-337370-371, 371f
 apporto arterioso 250
 braccio anteriore 336f, 338f, 370
 braccio posteriore 370
 infarto 250-251
 parte retrolenticolare 370
 porzione sottolenticolare 371
 vascolarizzazione 231-232
 linfonodi 82
 milza 1251f
 nasale 620
 otica 620, 628, 664
 parotidea 460, 492
 prostatica 1334, 1335f
 rene 1305-1306, 1308f
 splenica 1249f, 1250f
 sviluppo 1111
 testicoli 1340
 vascolare 669
carcinoma *Si veda anche* cancro
 a cellule squamose 590
 adrenocorticale 1257
 broncogeno primario del lobo superiore destro 1070
 della laringe 590
 pancreatico 1242
 rinofaringeo 567
cardias 1163-1164, 1166-1167, 1168f
 stomaco 1164
cardiomiociti 157, 1053, 1055-1057
 di Purkinje 1055
 disposizione 1055, 1055f
 eccitabilità 1056
carpo 894f, 894-897, 896f
 cinematica 903-904
 cinetica 904
 instabilità 905
 ossa, fila distale 894, 902
 ossa, fila proximale 894, 902
 ossificazione 897, 897, 898f
cartilagine(i) 91-95
 archi faringei 605f, 607f
 artenoidee 582, 582f, 583f, 584
 bambini 591
 calcificazione 585
 movimenti 585
 sviluppo 607f, 619
 articolare 93, 93f, 108, 110-111, 112f, 134, 136
 deformabilità 111
 plasticità 133
 proprietà fisiche 133, 133f, 133t
 usura 133
 assorbimento delle sollecitazioni 93
 auricolare 629, 629f
 basisfenoidale 620
 bronchiali 997f, 1006
 calcificazione 93-94, 101
 cambiamenti legati all'età 93
 canali 93
 cellule 41, 91-92
 corniculata 582, 583f, 585
 sviluppo 619
 condiloidea 530-531, 533
 costale 928, 971
 anatomia di superficie 1088-1089
 inserzioni 971
 sviluppo 936
 variazione legata all'età 93
 craniale 620

cricoidea 389, 582, 583f, 584
 bambini 591
 calcificazione 585
 malformazioni 584
 sviluppo 619
 cuneiforme 582, 585, 587f
 epistrofeo 738
 del primo arco 606
 del quarto arco 606
 del secondo arco 606
 del sesto arco 606
 del terzo arco 606
 di accrescimento 95, 103-106, 108
 di Meckel 530, 533, 606, 612, 616
 di Reichert 606
 distribuzione del carico 91
 elastica 94f, 94-95
 proprietà fisiche 133
 embrionale 95
 epifisaria 108
 femore 1430-1431
 tibia 1482, 1484f, 1485f
 epiglottide 582, 583f, 584
 esoccipitale 620
 fibrocartilagine 94, 94f
 intrarticolare 113
 proprietà fisiche 133
 ialina (trasparente) 92f, 93-94, 108
 proprietà fisiche 133
 interarticolare 585
 intratiroidea 584
 ipofisaria 620
 laringee 380, 582f, 583f, 997f
 bambini 591
 calcificazione 585
 sesamoidi 585
 sopranumerarie 585
 sviluppo 619
 lesione 92-93
 matrice 91, 91f
 meato acustico esterno 631
 microstruttura 91-95
 nasali 395, 550f, 551
 alare 620
 maggiore 395, 551
 minore 395
 del setto 395, 620
 lateral 395, 551
 nutrizione 92-93
 occipitale 620
 orbitarie 620
 palatopterigoquadrata 606
 paracordale 620
 per l'uncino 527
 polare 620
 presfenoidali 620
 proelasticità 132
 riduzione 94, 134f
 rimodellamento 136
 secrezione del collagene 92
 sesamoide 585
 sviluppo 95
 tiroidea 389, 582, 582f, 583f, 584
 bambini 591
 calcificazione 585
 differenza tra i sessi 582
 frattura 590
 sviluppo 619
 tracheale 390, 997f, 1001f
 anelli incompleti 1006
 rapporti cervical 457

trasduzione meccanica 136
 triticee 582, 582f, 585
 vascolarizzazione 92
 zone 93f, 93-94
cavità
 acetabolare 1455
 addominopelvica 1076, 1077f
 anteriore della fossa ischiorettale 1296
 arcuate laterali 615
 atrio sinistro 1045
 cotiloidea 1455
 cranica 380
 del prepuzio 1281
 del seno cavernoso 417
 grande, peritoneale 1107
 infraglottica 590
 neonatale 591
 vasi linfatici 595
 laringea 587f, 587-590, 588f
 midollare primaria 104
 nasale 395, 402, 549, 549f, 552-559
 arterie 556, 557f
 drenaggio linfatico 558
 innervazione 558, 558f
 mucose 555-556
 parete laterale 465f, 550f, 553, 554f
 parete mediale 550f, 553
 pavimento 553
 sensibilità generale 558
 sensibilità olfattiva 558
 sviluppo 612-613
 terminologia 549b
 vene 557, 557f
 volta (tetto) 553
 orale 494f, 494-523, 496f *Si veda anche bocca*
 dopo la nascita 615
 sviluppo 609, 613-615
 orbitaria 395, 672, 672f
 ottiche 604
 pelvica neonatale 1110, 1268f, 1269f
 pericardica 1034, 1037, 1093, 1098, 1112
 sviluppo 935-936, 937f, 938, 940f,
 1093f
 peritoneale 1149, 1150f, 1158-1162
 aspetti clinici 1161-1162
 fetale 1110
 neonatale 1110
 pressione 1149
 recessi (fosse) 1160-1161
 sviluppo 935f, 935-936, 1098f, 1106-1110
 piccola pelvi 1422
 pleurica 929, 989
 sviluppo 935-936, 936f
 prestiloidea del polso 900
 pulpare 508
 sinfisi publica 1431
 sinoviale 111f
 sottoglottica 590
 neonatale 591
 timpanica 632f, 633f, 634
 alla nascita 402, 633
 arterie 640
 innervazione 640-641
 limiti 634-638
 mucosa 641, 643
 muscoli 639-640
 nel feto 633
 parete anteriore 632f, 637
 parete laterale 632f, 634, 642f
 parete mediale 636, 636f
 parete posteriore 636f, 637

pavimento 634
 sviluppo 613, 664
 tetto 634
 vasi linfatici 640
 toracica 928, 928f, 929
 uterina 1362-1363, 1370-1371, 1371f
 vaginale 1340
 ventricolo sinistro 1047
cellule 165, 712
 "a velo" 83, 89, 89f
 α del pancreas 1097, 1244
 a canestro 305f, 305-306, 306f, 348f, 363
 a ciuffo, bulbo olfattivo 365
 a clava 1372
 a doghe di botte 1251, 1251f
 a granulari 347
 a grappolo 702
 a pennello del cervelletto 306
 acidofile 332f
 acinose del pancreas 1242, 1243f
 adipociti 39-40, 40f, 44, 1024
 aeree 628
 etmoidali 464-467
 mastoidee 624
 aggr. nasi 554, 562
 amacrine 667, 713
 ameloblasti 614-615
 angioblasti, sviluppo 778
 apicali dell'epididimo 1346
 APUD 66
 aracnoidee 242
 assorbenti colonnari dell'intestino crasso 1214f
 astrociti 55-56, 56f, 73, 205
 bipolari 55
 ependimali 59
 fibrosi 55
 lesione traumatica 56
 protoplasmici 55, 56f
 retinici 713-714
 velati 55
 B 82-83
 della memoria 83
 β del pancreas 1097, 1244
band cells (stab cells) 78
basali
 condotto cocleare 650
 epididimo 1346
 ghiandole salivari 520
 globose 556
 mucosa olfattiva 556
 orizzontali 556
 vie aeree, sviluppo 959
 basofile 78f, 79, 332f
 sviluppo 80
 bastoncelli (retinici) 710-711, 711f, 712f
 sviluppo 667
 bipolari retiniche 709, 712-713
 burst 682
 C della tiroide 454, 617
 caliciformi 32
 bronchi 1006
 congiuntivali 691
 intestino crasso 1214f
 intestino tenue 1188
 trachea 1006
 tuba uditiva 569
 caliciformi mucipare, sviluppo 1102
 cancerose 29
 capellute 644, 649
 cocleari 647f, 652, 652f
 cambiamenti correlati all'età 661

contatti sinaptici 653
 esterne 651f, 652-653, 659, 659f, 661f
 interne 651f, 652f, 652, 658, 659f
 modello organizzativo 652
 neurotrasmettitori 653, 657-658
 perdita 653
 potenziale di riposo 659
 potenziale transmembrana 659
 trauma 653, 661
 di tipo I 647f
 di tipo II 647f
 meccanosensitive 648, 655
 meccanotrasduzione 653
 sensitive 647
 sviluppo 664
 vestibolari 650f
 capsulari 63
 caratteristiche generali 4
 carcinoma in situ (CIS), testicolo 1273
 cardiomiociti 157, 1055-1057, 1055f
 cartilagine 41, 91-92
 cementociti 511
 centroblasti 83
 centrociti 83
 cheratinociti 34f, 35, 159-163, 165, 175
 riepitelizzazione 179
 sviluppo 174
 unghia 171
 cheratociti 669, 697, 697f
 chiare
 condotto endolinfatico 649
 epididimo 1346
 ghiandole sudoripare 170
 ciclo 20-22, 24
 checkpoint 20f, 21
 ciliate delle tube uterine 1372
 cilindriche 32
 coangiociti 1099, 1228
 con microvilli della mucosa olfattiva 555f, 556
 condotto cocleare 650
 condroblasti 41, 91-92, 94f, 92f, 95, 103
 condrociti 41, 91-93, 93f, 94f, 103, 105-106, 533
 coni della retina 710-711, 711f, 712, 712f, 667
 contatti 27
 contenenti glicogeno 961
 corneociti 162
 cromaffini (feocromociti) 66, 213
 midollare del surrene 213, 1256
 progenitori 213
 cromofili 332f, 650
 cromofobe 332f, 650
 cubiche 32
 D 1174
 δ del pancreas 1097, 1244
 dei pilastri 652
 del cappuccio di confine 73
 del foglietto dermico 182
 del glomo 436
 del nodo senoatriale 1056
 del polipeptide pancreatico (PP) 1244
 del timo 1023
 del tremore 323
 dell'insufficienza cardiaca 88, 1000
 della cresta neurale postotica 617
 della falange
 esterna 652
 interna 653
 della granulosa 1273, 1375
 della leptomeninge 783
 della linea mieloide nel timo 1023
 della memoria 79

della memoria, linfociti B 80
 della microglia 88
 della polvere 88, 89f, 1000
 della radice, legamento cocleare spirale 650
 dello stroma timico 87
 dendritiche 82-83, 85, 87-90, 89f
 follicolari 83-84, 88, 90, 90f
 follicolari della milza 1250
 immature 89
 interdigitate 83-84, 89-90
 interstiziali 89
 mieloidi (classiche) 89
 plasmacitoidi 89
 sviluppo 88
 timo 87
 di amplificazione temporanea (transitorie) 161
 di Betz 268, 352
 di Clara 959, 1000
 di Claudius 651f, 653
 di Deiters 651f, 652-653, 653f
 di Golgi, corteccia cerebellare 303, 305f, 305-306
 di Haller 555, 562
 di Hensen 651f, 653
 di Ito 1228
 di Kupffer 1229
 di Langerhans 83, 88, 89f, 159, 161, 164-165, 165f
 esofago 1028
 sviluppo 174-175
 di Leydig 1275, 1344f, 1345
 di Lugaro 305f, 306
 di Martinotti 348f
 di membrana (microfold) 1102
 di Merkel 88, 88, 158, 161, 185, 174-175
 di Müller 55, 205, 711, 711f, 713-714
 di Onodi 562
 di Paneth 1102, 1188
 di Purkinje 55, 217, 1055
 di rivestimento dell'osso 98
 di Schwann 58, 58f, 61-63, 73, 205
 di Sertoli 1344f, 1344-1345
 invecchiamento 1345
 sviluppo 1275
 variabilità nel numero 1273
 di sostegno (sustentacolari) 436
 mucosa olfattiva 555f, 556
 di superficie 649
 di supporto
 apparato vestibolare 648
 cocleari 652
 sistema vestibolare 649
 di transizione 1057
 cuore 1055
 differenziazione 20
 dimensioni 4
 divisione 20-24
 asimmetrica 181
 simmetrica 181
 dominio(i) 24-29
 ϵ del pancreas 1244
 ECL (simil-enterocromaffini) 1174
 endocardiche 939
 endocrine 37, 1174
 endocrine, dell'adenopofisi 332
 endoteliali 149
 encefalo 149
 milza 1250, 1250f
 sinusoidali 1229
 sinusoidi midollari 85
 enterociti 1187-1188
 mantello cellulare 6
 nelle cripte intestinali 1188

rivestimento superficiale 1187
 sviluppo 1102, 1104
 vita media 1188
 enterocromaffini 66, 1174
 enterocendocrine 1102, 1174
 eosinofile, 41, 78
 ghiandole paratiroidee 456
 epatociti 1227-1228, 1229f
 maturazione 1099
 primitivi 1099
 secrezione biliare 8
 ependimali 58-59, 59f, 205, 239-240
 epiteliali 4, 511
 cistifellea 1235
 indifferenziate dell'intestino crasso 1214f
 eritroblasti 87
 eritrociti 76
 etmoidali 562
 F del pancreas 1244
 fagociti 88
 alveolari 1006
 falangee 651f, 653
 fibroblasti 39, 39f
 cartilagine 94
 guarigione delle ferite 180-181
 nel timo 1023
 fibrocitiche 39, 650
 follicolari 1375
 ghiandola tiroide 454, 454f
 forma 4
 fronto-etmoidali 560
 funzioni 4-14, 16-24, 26-29
 fusiformi 347, 348f
 G 1174
 gangliari retiniche 704-705, 709, 713, 716-717
 assoni 713, 714f
 cellule W 325
 di tipo X 325
 di tipo Y 325
 nane (P) 713
 germinali primitive 1272-1273, 1274f
 migrazione 1268, 1273
 sviluppo delle gonadi 1268
 ghiandole paracrine 35
 giganti (sincizi) 88
 glia olfattiva di rivestimento 63
 gliali 47, 55-60
 dei gangli 63
 di Bergmann 55, 205, 303, 306f
 di Müller 667
 enteriche 63, 65
 radiali 55
 sviluppo 205
 tubo neurale 200, 206-207
 retiniche 711, 713
 satelliti (SGC) 64-65
 sviluppo 205
 glioblasti 200, 205, 207
 gonociti 1345
 primitivi 1273
 secondari 1273
 granulari 361-362
 bulbo olfattivo 365
 corteccia cerebellare 217
 granuli 307-308
 granulociti 41, 87
 grasso bianco 40
 grasso bruno 40
 ialociti 708
 ilari 1313f, 1315, 1317, 1376
 immunoreattive alla colecistochinina (CCK) 363

- intraorbitali 562
- intercalate dei dotti collettori renali 1316
- intermedie del condotto cocleare 650
- interplissiformi 713
- interstiziali
 - del testicolo 1273
 - dell'ilo 1275
 - della teca 1275
 - midollari 1316
 - primitive 1275
- interstiziali di Cajal (ICC) 65, 1087, 1329
 - intestino crasso 1207
 - intestino tenue 1189
 - pancreas 1242
 - stomaco 1175
 - sviluppo 1104
 - vescica 1265
- interstiziali simili alle cellule di Cajal (ICC-LC) 1329
- invecchiamento 29
- juxtaglomerulari 1317
- leptomeningee 241f, 243
- leucociti
 - deficienza di adesione 28
 - interazioni con cellule endoteliali 150
 - intraepiteliali, sviluppo 1104
 - polimorfonucleati nel LCR 60
- linfoblasti 85
- linfociti 40, 79f, 79-80
 - intestino tenue 1188
 - intraepiteliali 1188
 - nel LCR 60
 - piccoli 79f
 - progenitori 85
 - vie aeree di conduzione 1006
- linfociti B 40, 80, 80f, 83, 85, 87
 - attivazione 82
 - milza 1250-1251
 - produzione 82
 - sviluppo 82
 - vergini 85
- linfociti T 41, 80, 83
 - differentiazione 85
 - funzioni 80
 - milza 1250-1251
 - sviluppo 1023, 1024f
- linfoidi 614
- luteiniche 1376
- M dell'intestino tenue 1188
- macrofagi 40
- macrogliia 55
- mantello 6
- marginali del condotto cocleare 650
- mastociti 41, 79
- mastoides 627, 631, 636f, 637
- megacarioblasti 88
- megacariociti 88
- melanociti 159, 161, 163-164, 164f, 167f, 168
 - nella corioide 699
 - sviluppo 174, 200
- membrana plasmatica 5
- membranose (M) 84
- meningee 152-153
- mesangiali 1313f
- mesangiali extraglomerulari (ilari) 1313f, 1315, 1317
- mesenchimali cardiache, migrazione 939
- metamielociti 78
- microgliali 55, 60, 60f, 206
 - retiniche 713
- mieloblasti 87
- mielociti 78
- mioblasti 124-125, 143, 607, 778
 - arto superiore 814
 - cardiaci 157
 - migrazione 124
 - sviluppo del cingolo pelvico 1408
- miociti 116
- miociti cardiaci 155, 939-940
 - attività pacemaker (segnapassi) 939
 - automatismo 939
 - conduzione 939-941
 - contrazione 939, 941
 - fenotipi 940, 940f
- mioepiteliali 33, 34f, 116
 - ghiandola lacrimale 691
 - ghiandole salivari 519, 520f
 - ghiandole sudoripare 170
 - mammella 34f, 984, 986, 987f
- miofibroblasti 39, 116, 180-181
 - subepiteliali intestinali (ISEMF) 1102
- mioidi
 - nel testicolo 1344f, 1345
 - nel timo 1023
- miointimali 144
- miotomiche 778
- mitrali del bulbo olfattivo 365
- monoblasti 87
- monociti 79
 - nel SNC 60
- motilità 4
- mucose
 - del colletto dello stomaco 1173f, 1174
 - sviluppo 1096
 - ghiandole salivari 519
 - nelle cripte intestinali 1188
 - prostata 1339
- muscolari
 - atriali 155
 - isce 139, 139f, 140f
 - della mammella 984
 - vasi 151
- natural killer (NK) 79, 81
- neuroblasti
 - crescita degli assoni 207
 - emisferi cerebrali 221
 - olfattori 612
 - sviluppo dei nervi spinali 210
- neuroendocrine 37, 56
 - intestino crasso 1190, 1214f
 - nelle cripte intestinali 1188
 - prostata 1338
 - stomaco 1173f, 1174
 - sviluppo polmonare 961
- neurogliaformi 348f
- neuroni migratorie 202
- neutrofili 41, 78, 78f
 - guarigione delle ferite 179
- nodali del cuore 1055
- non piramidali 347
- nucleari 217
- nutrici 1023
- odontoblasti 509, 614-615
- odontoclasti 506
- olfattive di rivestimento 63, 556
- oligodendrociti 56-57, 57f, 205
- organizzazione 4f, 5, 5f
- organuli 4, 5 *Si vedano anche* i singoli organuli
- orizzontali
 - corteccia cerebrale 347, 348f
 - retiniche 667, 709, 712
- ossifile delle ghiandole paratiroidee 456, 456f
- osteoblasti 41, 97f, 97 99f, 101, 103-104, 106, 107f
- osteociti 41, 97f, 98f, 98, 101f
- osteoclasti 41, 88, 97f, 99, 101, 105f, 107f, 107
- osteoprogenitrici 97-98, 101, 103, 106
- ovals 1229
- pacemaker renali 1316, 1320
- parafollicolari 617
- paraneuroni 66
- parasol 713
- parietali dello stomaco 1096, 1173, 1173f, 1174
- pavimentose alveolari 1006
- peptiche dello stomaco 1173
- periciti 146, 152, 152f, 1378
- periglomerulari 365
- perilinfatiche 646, 650
- piastri 81, 88
- piccole intensamente fluorescenti (SIF) 65, 213
- pigmentate, sviluppo 200
- pinealociti 334
- piramidali 49f, 347, 348f
- pituiciti 55, 332f
- plasmacellule 18, 40, 80, 80f, 83f, 86f
- pneumociti 959, 1000, 1001f, 1002f, 1003f
- podociti 1263, 1312, 1315f
 - mesonefro 1261
 - metanefro 1263
- polarizzazione 24-29
- polidendrociti 57
- precondroblasti 95, 814
- preodontoblasti 615
- presentanti l'antigene (APC) 77, 88-90
 - timo 1023
- pre-Sertoli 1275
- principali
 - dello stomaco 1096, 1173f, 1173-1174
 - epididimo 1346
 - ghiandole paratiroidee 456, 456f
- produttrici di gastrina, sviluppo 1096
- progenitrici 20, 1188
 - basali (neuroni intermedie) 207
 - cardiache 157
 - delle cellule del sangue 85
 - intermedie 225
 - mieloidi 87
 - retina 667
- proliferanti (o transitorie) 20
- quiescenza 20, 29
- radiali di Müller della retina 711f, 713
- reticolari (reticolociti) 39, 85
 - della milza 1111 1251, 1251f
- satelliti 210
 - muscolo scheletrico 124f, 125f, 125-126
 - sistema nervoso 63-64, 64f
- scuri
 - condotto cocleare 650
 - condotto endolinfatico 649
 - dotti collettori renali 1316
 - ghiandole sudoripare 170
- sebociti 169
- secernenti delle tube uterine 1372
- senescenza 29
- sensitive vestibolari 648-649
- sferoetmoidali 562
- slantociti 57
- sierose delle ghiandole salivari 519
- simpaticocromaffini 210
- sincizi (cellule giganti) 88
- sinoviali (sinoviociti) 112
- spermatidi 16, 1344-1345
- spermatociti
 - cambiamenti correlati all'età 1345
 - primari 1344, 1344f

- secondari 1344
spermatogoni 1344, 1344f
squamose 32, 162-163
stab cells (band cells) 78
staminali 45
 cheratinociti 161
 cutanee 181
 emopoietiche 85, 86f
 epatiche 1229
 epidermide 161
 epitelio olfattivo 63
 follicolo pilifero 181-182
 ghiandole sudoripare 181-182
 gliali radiali 225
 mammarie 987
 mesenchimali 40, 85
 nelle cripte intestinali 1188
 osteoprogenitrici 97, 103
 stomaco 1174
 subventricolari 207
 sviluppo del pancreas 1097
 timo 1023
 tubo neurale 200
stellate 347
 corteccia cerebellare 305f, 305-306, 306f
 corteccia cerebrale 347, 348f
 epatiche 1228
 pancreas 1242
stromali 1375
 ovale 1374
struttura 4f, 4-14, 16-29
superficie 4-5, 24
T 80, 82-83
 dell'ipersensibilità ritardata 81
T helper 81
T regolatorie 81
tanicità 55, 59, 221, 239
tendinee 44
timociti 87, 1022-1023, 1024f
 apoptosi 1023
- celoma**
extraembrionale 1099
intraembrionale 937f, 1099
 sviluppo del cuore 938
ombelicale 1099
pericardico 939
peritoneale 936
pleurico primario 936
- centro(i)**
della fame, ipotalamo laterale 330
di ossificazione
 delle vertebre 773
 epifisari costali 744
di rotazione 135, 137f
germinativi
 appendice 1196
 follicolo linfoide 83, 83f, 84f
 linfociti B 80
 milza 1250
minzione 1333, 1333f
organizzazione microtubulare 16
tendineo del diaframma 1009
 durante la respirazione 1009f, 1012
 foglie 1009
tendineo del perineo 1287f, 1298
vitali 276
- cercine**
acetabolare 1455
cottolideo 1455
- cervelletto** 186, 300-319
 apporto arterioso 250
 caratteristiche esterne 300f, 300-303
 circuitazione 305f, 307-319
 come sistema motorio 312
 commessura 303
 configurazione interna 300
 connessioni 309-314
 afferenti 300, 314-315
 efferenti 300
 controllo dei movimenti oculari 682
 corteccia 303-306
 organizzazione 217
 strati 303, 305f
 sviluppo 217
 divisioni funzionali 318, 319f
 drenaggio venoso 253
 durante i movimenti 300
 emisfero 300, 300f, 302f, 305f, 308
 erniazione 299, 299f
 funzioni non motorie 300
 lesioni 300, 312
 lingula 302, 302f, 304f
 microzone 307
 moduli 300, 307-309, 309f
 neuroimaging 318, 319f
 nomenclatura 302f, 303f
 nuclei 300, 305-307, 307f, 309-314
 oculomotore 316-318, 317f
 organizzazione interna 303-307, 306f
 patologie 190
 rapporti anatomici 300-303
 sviluppo 205, 216-217, 308
 valleccola 217
- cervice** 1362f, 1363
asse 1361, 1365f
donna non gestante 1363
in gravidanza 1379f, 1380
innervazione 1368
nei travaglio 1381-1382
parte sopravaginale 1363
parte vaginale 1363
risonanza magnetica 1370
struttura microscopica 1370, 1370f
- cheratina** 17, 161-163
pelo 167-168
sviluppo della cute 175
- cheratinociti** 159-163, 165, 175
riepitelizzazione 179
sviluppo 174
unghia 171
- chiasma**
ottico 221, 326-327, 668
 apporto arterioso 250
 lesioni 718, 718f
primordiale 666
- chiocciola (coclea)** 644f, 645-646, 651f
innervazione autonoma 657
risposte elettriche 659
sviluppo 620
- ciclo**
cardiaco 1045f, 1051, 1056, 1064
cellulare 20f, 20-24
crescita del pelo 168
mestruale
 cambiamenti della mammella 986
 cambiamenti ormonali 1376
 corpo luteo 1376
 fase mestruale 1377f, 1378
 fase proliferativa 1376, 1377f
 fase secretoria 1376-1378, 1377f
 follicoli primordiali 1375
 modifiche vascolari 1367, 1378
- miosina-actina adenosina 5'-trifosfatasi 142
ovarico 1377f
 fase luteinica 1376
spermatogenico 1344
- cieco** 1193, 1195, 1196f
arterie 1191, 1198f, 1199f
aspetto radiografico 1191
disegno a trifoglio, sulla parete 1191, 1192f
distensione 1194
mesentere 1190
morfologia sacciforme 1194
neonato 1099
recessi 1161, 1193
retroperitonealizzazione 1135
superficie interna 1191, 1192f
sviluppo 1100, 1109
vasi linfatici 1193, 1196f, 1199
vene 1193, 1199
volvolo 1195
- ciglia** 688
bronchi 1006
bronchioli 1006
mobili 959
mucosa nasale 555
mucosa olfattiva 556
nodali 959
occhi, sviluppo 670
primarie 959
sierose del pericardio 1035
sviluppo 959
trachea 1006
tube uterine 1372
- cingolo** 367
pelvico 1388-1408, 1412-1454
 articolazioni 1390, 1431-1432
 ossa 1390, 1412, 1415-1431
pettorale 795-814, 838t
 articolazioni 829-838
 muscoli 838-850
 sviluppo 814
 ossa 795, 795f, 796f
- circolo arterioso (circolo di Willis)** 246f, 249
ictus ischemico 251
sviluppo 230
variabilità 249
- circonvoluzione** *Si veda anche giro*
ambiens 359, 364, 365f, 366
angolare 346f, 347, 353-354
 lesioni 373
del cingolo 347, 351, 358-361, 367
dentata 359
 connessioni 362f
 strati molecolari 363
 struttura interna 362, 362f
emisferi cerebrali 346f, 346-347, 347f
frontale
 inferiore 346f, 347, 349, 353, 358f
 media 346f, 347, 349
 mediale 351
 superiore 346f, 347, 349
fusiforme 347, 355, 359, 367
insulare 357
 breve 347, 358f
 lunga 347, 358f
 trasversa 358f
intralimbica 359
ippocampale 361f
linguale 347, 355
lobo frontale 349
lobo limbico 359
lobo occipitale 355

- lobo parietale 354
- lobo temporale 346f, 356
- longitudinale superiore 349
- occipitale 347, 355
- olfattiva laterale 366
- orbitaria 347, 349, 358f
- paraippocampale 347, 358-359, 361
- paraolfattiva 359
- paraterminale 359
- postcentrale 347, 349, 354, 370-371
- precentrale 347, 349, 354
- precuneo 354
- retta 347, 349
- semilunare 359, 364, 365f, 366
- sopramarginale 346f, 347, 353
- subcallosa 359
- subcentrale 354
- temporale
 - inferiore 346f, 347, 357
 - media 346f, 347, 356-357
 - superiore 346f, 347, 356-357, 367
- temporo-occipitale laterale 355
- trasversa di Heschl 354
- trasverse 347, 357
- uncinata 359, 364, 365f
- ciste(i)**
 - accessorie, di tessuto tiroideo 453
 - branchiali 429
 - di Gartner 1359
 - di Naboth 1370
 - dotto tireoglossa 453
 - perivaginali 1371
 - renali 1267
 - vaginali 1371
 - vescica urinaria 1329
- cisterna(e) 8**
 - ambiens* 242, 277f
 - apparato di Golgi 8
 - basale 242
 - bulbocerebellare (magna) 241
 - chiasmatica (soprasellare) 242
 - crurali 242, 277f
 - del chilo 1017, 1143
 - del velo interposto 369
 - dell'angolo 242
 - della fossa laterale (silviana) 242
 - della grande vena cerebrale 242
 - della lamina terminale 236, 242
 - della vena di Galeno 242
 - interpeduncolare 242, 277f
 - periotica 664
 - pontina 242, 285
 - pontocerebellari 242
 - quadrigena 242
 - reticolo sarcoplasmatico 120
 - sopracallosa 242
 - subaracnoidee 241, 242f
 - superiore 242
 - terminali 118f, 120f, 120, 122
- cistifellea** 1099, 1230-1235
 - a cappello frigio 1230
 - anatomia 1230f
 - anatomia di superficie 1089f, 1091
 - anomalie 1230
 - arterie 1233
 - contrazione 1233, 1235
 - dolore riferito 1234
 - drenaggio 1233
 - duplice 1230
 - ectopica 1230
 - innervazione 1234
 - intraepatica 1230
 - neonato 1099
 - struttura microscopica 1234, 1235f
 - sviluppo 1099
 - svuotamento 1235
 - varianti 1230
 - vasi linfatici 1234
 - vene 1234
- citoscheletro** 5-6, 13
 - anomalie 13
 - instabilità 17
- citosol** 5-6, 9
 - organuli 9, 11
- clavicola** 389-390, 820f, 820-821
 - anatomia di superficie 806, 808f, 820, 931, 932f
 - antecurva 820
 - differenza tra i sessi 820
 - due quinti laterali 820
 - estremità laterale (acromiale) 820
 - estremità mediale (sternale) 820, 821
 - frattura 817, 830, 838-839
 - lussazione 821
 - movimento 820, 832, 833f
 - nell'embrione 821
 - ossificazione 821f
 - retrocurva 820
 - sedi di inserzione 820f, 820-821
 - struttura 820
 - sviluppo 814
 - tre quinti mediali 821
- clitoride** 1358, 1358f
 - drenaggio linfatico 1300
 - epitelio 1358
 - innervazione 1359
 - muscoli 1358f
 - neonato 1282
 - prupuzio 1358
 - sviluppo 1282
 - tessuto erettile 1358f
 - vasi linfatici 1359
 - vene 1359
- cloaca** 1262f, 1266f, 1271t, 1278-1282
 - anomalie 1278
 - ectopia 1278
 - entodermica 1103, 1266f
 - estroflessione 1278
 - persistente 1361
- coccige** 746, 746f
 - anatomia di superficie 766, 1399
 - inserzioni di muscoli e legamenti 746
 - ossificazione 746, 746f
- cochlea** 409
 - sviluppo 664
- coledoco** 1099, 1178
 - arterie 1234
 - innervazione 1234
 - sviluppo 1096, 1099
 - vasi linfatici 1234
- collagene** 39f, 42
 - cartilagine 91-94
 - cute fetale 176
 - del muscolo 134
 - derma 165
 - di tipo I 42
 - legamento periodontale 511
 - tendini 129
 - di tipo II 42
 - cartilagine 91, 94
 - nucleo polposo 749
 - di tipo III 42
 - legamento periodontale 511
- di tipo IV, lamina basale 38
- di tipo V 42
- di tipo XI 42
- disposizione a bande 42
- guaina muscolare 120
- lamina basale 38
- muscolo liscio 139
- mutazioni 38
- nel cuore 1053-1054
- organi tendinei di Golgi 69
- osso 96-101, 97f
- pulpare 510
- sclerale 695
- stroma corneale 697
- superficie articolare temporomandibolare 533
- tessuto cicatriziale 180
- vasi ematici 151
- collicolo(i)** 237
 - faciale 239, 286f, 287, 291f
 - inferiore 218, 290, 294, 660
 - seminale 1272, 1329
 - superiore 218, 290, 291f, 294-295, 683
 - tronco encefalico, apporto arterioso 250
- collo** 380-392, 421-438, 440, 442-446, 448-454, 456-457
 - anatomia di superficie 388-392
 - arterie 381, 382f, 432, 433f, 435, 438-439, 446f
 - sviluppo 610f, 619
 - articolazioni 380
 - cartilagini 389, 422
 - cellulite 427
 - cute 380, 421-422
 - drenaggio linfatico 421, 443f
 - innervazione 488f, 785f
 - vascolarizzazione 421
 - dermatomeri 389
 - diffusione delle infezioni 426
 - diffusione delle patologie maligne 444
 - diffusione delle sostanze iniettate 426
 - dissezione chirurgica 444
 - drenaggio linfatico 381-382, 385f, 443
 - drenaggio venoso, sviluppo 233f
 - fascia 380, 1015
 - ghiandole, sviluppo 617-618
 - imaging ecografico prenatale 623
 - innervazione 382-384, 445-446, 446f, 448-452
 - innervazione cutanea 421f, 421-422
 - mediastino, comunicazioni con 1015
 - muscoli 380, 427-429, 431, 477f
 - laterali 427
 - superficiali 427, 429-431, 477f
 - triangolo anteriore 428f, 429
 - vertebrali
 - anteriori 427, 430, 430f
 - laterali 430f, 431
 - posteriori 427
 - ossa 380, 422
 - radice 390, 456-457, 447f
 - riflessi 382-383
 - spazi tissutali 380, 426, 572
 - sviluppo (formazione) 616-619
 - vene 381-382, 383f, 384f, 440, 442f, 443, 446f
 - cutanee 421
 - profonde 440
 - superficiali 440
 - sviluppo 619
 - visceri 452-453, 455-456
- collo (di ossa o organi)**
 - anatomico dell'omero 826f, 827
 - anatomico della scapola 823
 - chirurgico dell'omero 826f, 827
 - cistifellea 1230

condilo mandibolare 530
costa 968-969
femore 1425, 1425f
anteroversione 1459, 1459f
neonatale 1410
martello 638
pancreas 1236, 1237f, 1238f
prima costa 970
radio 864
scapola 821
spermatozoi 1344
staffa 639
talo 1506
vescica urinaria 1322, 1326-1327
innervazione 1327-1328
nel maschio 1325f, 1326
nella femmina 1325f, 1326

colon

alla nascita 1103-1104
arterie 1191, 1194f, 1205
ascendente (destro) 1190, 1196-1197
arterie 1199f
aspetto radiografico 1191
mesentere 1110
rapporti 1196, 1198f
retrorenale 1135
rivestimento peritoneale 1196
struttura 1196
austrazioni 1192f
discendente (sinistro) 1190, 1200
aspetto radiografico 1191
innervazione 1208
peritoneo 1110
rapporti 1200, 1201f
retrorenale 1135
drenaggio linfatico 1193, 1196f, 1199, 1207
funzioni 1190
ischemia 1192
mesentere 1190
neonato 1103
sigmoideo 1190, 1200
arterie 1205
attività motoria 1208
innervazione 1208
mesentere 1190
mesocolon 1110
radice 1151f, 1156
rapporti 1200-1201
tenie 1190
superficie interna 1191, 1192f
sviluppo 1103
trasverso 1110, 1190, 1191f, 1197
aspetto radiografico 1191
mesentere 1153f, 1156
mesocolon 1190
tenie 1190
vene 1193, 1195f

colonna(e)

afferenti somatiche generali 277
afferenti somatiche speciali 277
anali 1209
corteccia cerebrale 349
corteccia visiva 349
dei nuclei reticolari
laterale 296f, 297
mediale 296, 296f
mediana 295, 296f
della scapola 822
di Clarke 258
di dominanza oculare 349
di orientamento 349, 356

dorsale (posteriore) 278, 279
midollo spinale 262-263, 263f
efferenti somatiche generali 277
efferenti viscerali generali 277
efferenti viscerali speciali 277
fornice 360
grigia del midollo spinale 259f
anteriore (ventrale) 213
laterale 213
posteriore (dorsale) 214
mediana dei nuclei reticolari 296
nervose 260
neuroni 185, 185f
dominanza oculare 356
motoria somatica 185
sensitiva somatica generale 185
parasimpatico 277
renali 1306
vertebrale 728-732, 729f
arterie 731, 731f
articolazioni 748-749, 751-755
drenaggio linfatico 732
drenaggio venoso 731-732, 732f
esame ecografico prenatale 778
funzioni 728
innervazione 732, 750f
legamenti 746, 748, 762-763
lesioni 748, 763-764
malattie infiammatorie 764
morfologia 728
movimenti 762-764
nell'anziano 730-731
patologia infiammatoria 748
stabilità 763-764
segmenti 728
superficie anteriore 728, 729f
superficie laterale 728, 729f
superficie posteriore 728, 729f
difetti strutturali 728, 730f
sviluppo 768, 770-778
trauma 790-791
variazioni giornaliere dell'altezza 764

commessura(e)

abenulare 220, 334, 369
anteriore 338f, 368f, 589
dell'encefalo 224, 337, 369
cerebellare 303
posteriore 682
cerebrali, sviluppo 224-225
della neocortex 224
grigia del midollo spinale 257
ippocampale 224, 360, 369
labiale 458
anteriore 1357
posteriore 1282, 1357
posteriore
dell'encefalo 220, 334, 369
della laringe 588
sovracortiche 224
valvola mitrale 1049
valvola polmonare 1045
valvola tricuspide 1044

compartimento(i)

abluminale 1344
arto inferiore 1390
cavità peritoneale 1158
inframesocolico (infracolico) 1151f, 1160
sopramesocolico 1158-1160
del braccio
anteriore 843, 848-849
posteriore 849

del citoplasma 6
fasciali del piede 1504f, 1504-1505
ginocchio 1474, 1476f
guaina femorale 1413
infracolico 1196
infratentoriale 411
osteofasciale del dorso 724
retroperitoneo 1133-1135, 1134f
scrotali 1354
sopratentoriale 411
complesso
amigdaloidale 221-222, 364
assonemico 1344-1345
dei pori nucleari 17
del legamento collaterale laterale 1469
dello sfintere anale 1209, 1212f, 1213f
dello sfintere uretrale 1296-1297
di Buford 837
di Eninger-Westphal 293
di Eisenmenger 955
di Golgi 7f, 8
distroglicano-sarcoglicano 119
dorsale del vago 239
estrofia/epispadia 1332
etmoidale anteriore 560
faringeo caudale 618f, 619
fasciale 891, 893f
fibrocartilagineo triangolare 873, 873f, 902-903
trasmissione della forza 904
giunzionale
apicale 28
cellule endoteliali 149
eritrociti 77
I-Z-I 124
lenticolare 337
maggiore di istocompatibilità (MHC) 77, 81, 87
nasotmoidale, fratture 473
notocorda-lamina del pavimento 210
notocorda-lamina ventrale neurale, miogenesi 778
nucleare vestibolare 655
olivare 281f
inferiore 279
superiore 288, 660
ostioameatale 561f, 563
posterolaterale, articolazione del ginocchio 1473
posteromediale, articolazione del ginocchio 1473
promuovente l'anafase 20
proteico Arp2/3 13
sinaptinemale 22
subicoline 363
troponina-tropomiosina 122
XYZ 774
zigomaticomascellare, fratture 473

condilo 95

femorale 1400, 1427f, 1428, 1466-1467
mandibolare 530
cambiamenti correlati all'età 530
fibrocartilagine di rivestimento 533
fratture 472, 534
rimodellamento 533
sviluppo 623
occipitale 400, 410, 727, 736, 774
anomalie 774
tibiale 1401, 1482
anatomia di superficie 1482
laterale 1466, 1482
mediale 1466
trocleare 867-868

condotto

arterioso 951-954, 952f, 954f
apertura 952

chiusura 609, 952-954
 pervietà 953, 956
 sviluppo 609
 cocleare 644f, 645, 650, 651f, 652-653
 endolinfatico 644f, 645, 647, 649
 frontonasale 472
 intralobulari del pancreas 1242
 nasofrontale 466, 473
 nasolacrimal 549, 549f, 554f, 554-555, 691f, 693
 lesione 473
 sviluppo 670
 reuniente 644f, 647, 650
 semicircolare 645f, 648
 utricolosacculare 647
 venoso 951
 vitellino 1182
condroblasti 91-92, 92f, 94f, 95, 103
condrociti 91-93, 92f, 93f, 94f, 103, 105-106, 533
condrocranio 607f, 620, 621f, 622
 alla nascita 621
 non ossificato 621
congiuntiva 688f, 690f, 690-691
connessine 646
connessione(i) 29
 amigdalopocampale 365
 commessurali della corteccia somatosensitiva 354
 dendrodendritiche 48
 dendrosomatiche 48
 eterotopiche 369
 omotopiche 369
 talamiche
 amigdala 364
 area somatosensitiva 354
 area somatosensitiva secondaria 354
 campo oculofrontale 353
 corteccia cerebrale 371
 corteccia motoria 352
 corteccia motoria supplementare 353
 corteccia prefrontale 353
 corteccia premotoria 352
 corteccia temporale inferiore 357
 corteccia visiva primaria 355
 corteccia visiva secondaria 356
 dell'insula 358
 formazione ippocampale 363
 polo frontale 353
cono 944
 arterioso 944, 1042
 crescita degli assoni 207
 del pelo 175
 di crescita, neuroni simpatici pregangliari 212
 di emergenza, assoni 48f, 49-50
 di riempimento 107
 di rimozione 107
 elastico 582f, 586
cono midollare 256, 740, 780
 ascesa 214
 determinazione 214
 lesioni 792
 sviluppo 214
contrazione
 atri 1056
 cardiaca 1056
 guarigione della ferita 181
 intestino crasso 1208
 miocardica 939
 muscolare 128
 muscolo cardiaco 154, 156
 muscolo liscio 142
 muscolo scheletrico 122-123, 127
 ventricoli 1056

corda(e)
 del plesso brachiale 801-804, 802f
 laterale 801-802, 804, 855
 lesioni 818f, 819f
 mediale 801-803, 855
 posteriore 801, 855
 labiali 483
 obliqua dell'avambraccio, 867f, 871
 vocali 587f, 588f, 589
 allungamento 600
 bambini 591
 esame laringoscopico 590, 590f
 immobilità 597
 lubrificazione 588-589
 nell'eloquio 599, 599f, 600f
 noduli 590
 paralisi 597
 posizione del cadavere 597
 struttura 589, 589f
 tessuti molli 589
corde tendinee
 false 1044, 1051
 valvola mitrale 1050f, 1051, 1052f
 ventricolo destro 1043-1044
 ventricolo sinistro 1050f, 1051
cordone(i)
 anteriori del bulbo 278
 di epatociti 1227-1228
 emopoietici 85
 genitale 1261, 1261f, 1276
 laterali del bulbo 278
 midollari dei linfonodi 84
 midollo spinale 256f
 anteriore 213, 265
 laterale 265, 277
 posteriore 214, 262
 nefrogenico 1259
 ombelicale 44
 core mesenchimale 1102
 dopo il parto 1382
 modificazioni dei vasi alla nascita
 952
 sviluppo 1102
 tessuto mucoso 44
 veementoso 1383, 1383f
 posteriori del bulbo 278
 senoutricolare 1272
 sessuali primitivi 1268, 1273, 1274f
 splenici 1250, 1251f
corea di Huntington 9
coriocapillare 699, 699f
corioide 694-695, 698-699, 699f
 vascolarizzazione 699, 700f
cornea 694-698
 cambiamenti correlati all'età 698
 curvatura 696
 difetti di rifrazione 697, 708
 dimensioni 696-697
 epitello, sviluppo 666
 indice di rifrazione 707
 innervazione 698
 strati 697, 698f
 sviluppo 668f, 669
cornetti nasali
 condizionamento dell'aria 554
 funzioni 554
 inferiore 465f, 467, 554
 ossificazione 107, 467
 medio 465, 554
 superiore 465, 554
 supremo 554

sviluppo 612, 617f
 terminologia 549b
corno 1467
 cartilagine tiroidea 584
 del margine falciforme 1413
 del modiollo 483
 del seno venoso 942-943
 fegato 1099
 menisco laterale 1467
 menisco mediale 1467
 osso 95
 seno cardiaco 943
 seno venoso destro 1113f
 uterino 1362
corpo(i)
 adiposo dell'orbita 674f, 676
 albicante 1376
 amilacei 1338, 1339f
 aortici 1068
 basale 16
 cellule capillari cocleari 653
 calloso 224, 347f, 360f, 368f, 368-369, 660
 connessioni interemisferiche 369
 ginocchio 360f, 368
 lesioni 373
 rostro 368
 sezione chirurgica 373
 splenio 368
 lesioni 373
 tronco 368
 carotideo 68, 195
 catramosi 1000
 cavernosi
 del clitoride 1358
 del pene 1349-1350, 1352f, 1354
 sviluppo 1281
 vene drenanti 1354
 ciliare 694, 699-702, 702f
 strati 696f, 699
 sviluppo 668
 vascolarizzazione 700f
 vasi 701
 cistifellea 1230
 clavicola 820
 clitoride 1358
 costa 968-969
 dei metatarsi 1402
 del dente 508
 della mandibola 385, 528
 fratture 474
 dello sfenoide 524-526
 densi del muscolo liscio 142
 di Barr 78
 di Nissl 48-49, 50f
 di Odland 162
 di Pacchioni 242
 di Wiebel-Palade 150
 epididimo 1346
 estranei 590, 1004
 falangi della mano 900
 fibroso centrale del cuore 1048f, 1054
 fornice 360
 gemellari 218
 genicolati 220, 320, 324, 660
 glomici 920
 incudine 638
 ischio 1416f
 juxtarestiforme 278, 286f, 303
 luteo 1376, 1376f
 mammillari 220, 326-327, 329-330

- mobili dell'occhio 708
- multivescicolari 9
- neuroepiteliali 66
- nodo senoatriale 1056
- nucleo caudato 337, 338f
- omero 827-828
- ossa metacarpali 897-899
- osso joide 422
- osso sacro 742
- pancreas 1236-1237, 1237f
- para-aortici 213, 1148
- perineale 1359
- polare 1376
- pontobulbare 216
- pube 1418
- radio 864
- residui 1344
- residuo (lisosoma terziario) 7f, 9
- restiforme 278, 282f, 286f, 303
- seconda costa 970
- sferoide 398-399, 408
 - pneumatizzazione 527
- spongioso 1211f, 1349, 1352f, 1354
- sterno 966, 966f
- stomaco 1164, 1164f, 1167
- striato 220-222, 336f, 336-337
- taio 1506-1507, 1508f
- timpanico 442
- trapezoide 287
- ulna 867f, 867-868
- ultimobrancale 617
- utero 1361-1362, 1368-1370, 1369f
- ventricolo laterale 222, 235
- vertebre 732
 - articolazioni tra i 748, 750
 - cervicali 735
 - coccigee 746
 - epistropheo 737
 - larghezza 733
 - lombari 740, 740f, 741f
 - sviluppo 772
 - toraciche 738, 739f
- vitreo 694f, 695, 708-709
- sviluppo 669
- corpuscolo(i)**
 - colloidali di amiloide 1338
 - di Barr 18
 - di Hassall (timici) 1023, 1023f
 - di Meissner 67f, 68, 68f, 173, 458
 - di Pacini 61, 67f, 68, 69f, 173
 - lamellari articolari 113
 - meconiali 1102-1103
 - renali 1312, 1313f, 1314f, 1314-1315
- corsa** 1536
- corteccia**
 - acustica 660
 - area somatosensitiva 354
 - associativa prefrontale 373
 - cerebrale 186
 - apporto arterioso 250
 - colonne 349
 - connessioni, laminazione e 348
 - connettività 371
 - sottocorticale 371
 - talamica 372
 - microstruttura 347-349, 348f
 - moduli 349
 - organizzazione laminare 347, 350f
 - reti funzionali 318, 319f
 - struttura neocorticale 347-348, 350f
 - sviluppo cellulare 225-227
 - tipi
 - agranulare 347, 350f
 - frontale 348, 350f
 - granulare 347, 350f
 - parietale 348, 350f
 - polare 348, 350f
 - vascolarizzazione 232
 - cingolata 360
 - motoria 361
 - del pelo 167-168
 - entorinale 357, 359, 363
 - connessioni 361, 363
 - frontale 372
 - dorsomediale 682
 - infralimbica 360
 - ippocampale 361
 - motoria primaria 351-352
 - deglutizione 580
 - motoria, proiezioni dall'amigdala 364
 - olfattiva 365-366
 - orbitofrontale 353
 - paraippocampale 360
 - parietale, lesioni 373
 - periamigdaloidea 364
 - piriforme 365
 - prefrontale 353, 365
 - preimbrica 360
 - premotoria 352-353
 - proiezioni dall'amigdala 364
 - prepiriforme 366
 - retrosplenica 360-361, 363, 373
 - sensitiva, deglutizione 580
 - somatosensitiva 351
 - somestesica primaria 278
 - striata 356, 717
 - supplementare motoria 353
 - temporale 357
 - uditiva 357
 - visiva 349, 356
 - colonne 349
 - primaria 355, 371, 373, 717
- corticale**
 - ovarica 1374-1376
 - surrenalica 1253, 1255f, 1256, 1257f
 - timo 1022-1023, 1023f
- coscia** 1412-1430, 1447, 1449-1454
 - anatomia di superficie 1400f, 1403
 - arterie 1446-1447, 1448f, 1449
 - arterie cutanee 1412
 - compartimenti 1390, 1413-1415, 1414f
 - anteriore (estensore) 1390, 1413, 1414f, 1433f, 1439-1441
 - mediale (adduttore) 1390, 1413, 1439, 1441-1444, 1442f
 - posteriore (flessore) 1390, 1413, 1414f, 1439f, 1439, 1444f, 1444-1446
 - vascolarizzazione arteriosa 1413
 - cute 1412
 - drenaggio linfatico 1450-1451
 - drenaggio linfatico cutaneo 1412
 - innervazione 1448f, 1451-1454
 - lombi perforanti 1449
 - muscoli 1391, 1439-1446, 1440f, 1444f
 - femorali posteriori, azioni dei 1446
 - superficiali 1433f
 - tessuti molli 1412-1415
 - vene cutanee 1412
- costa(e)** 928, 968f, 968-971, 969f
 - anatomia di superficie 931
 - anomalie 936
 - arterie 970
 - cervicali 456, 970
 - decima 970
 - dimensioni 968
 - dodicesima 970-971, 971f, 1089
 - false 928, 968
 - fluttuanti 928
 - fratture 972
 - innervazione 970-971
 - inserzioni 969f, 969-970
 - lombare 740
 - neonato 938
 - ossificazione 970-971
 - precartilaginee 777
 - prima 389, 969f, 970
 - rapporti 969
 - seconda 969f, 970
 - struttura 968
 - sviluppo 774f, 776-777
 - tipica 968-970, 969f
 - undicesima 970
 - vascolarizzazione 970-971
 - vere 928, 968
- cranio** 380, 393-405
 - alla nascita 401f, 401-402
 - anatomia geriatrica 401-403
 - anomalie congenite 403
 - articoazioni 393
 - base 380
 - compressioni durante il parto vaginale 402
 - crescita postnatale 402-403, 623, 624f
 - determinazione del sesso 404
 - determinazione dell'età 404
 - determinazione dell'origine etnica 405
 - fratture 393
 - identificazione tramite il 403-404
 - inserzioni dei muscoli 380, 404, 475f, 476f
 - modifica intenzionale 403, 404f
 - neonatale 401f, 401-403
 - ossa 95, 380, 393, 394f, 397f
 - accrescimento 106
 - innesti 393
 - ossificazione 108, 402, 619-620
 - encondrale 621
 - intramembranosa 622
 - vascolarizzazione 103
 - pediatrico 401-403
 - sviluppo 393, 619-623, 620f, 621f, 624f
 - variazione geografica 405
 - veduta frontale (anteriore) 393-395, 394f
 - veduta inferiore 398-400
 - veduta laterale 396, 397f, 398
 - veduta posteriore 395, 395f
 - veduta superiore 395-396, 396f
 - vertex 396
- craniosinostosi** 403, 622, 622f
 - metopica 403
 - sinostosi bicoronale 622f
 - sinostosi coronale 622
 - sinostosi sagittale 403, 623
- cresta(e)**
 - ampollare 648f, 648-649
 - basilare 650
 - concale 467, 470, 471
 - del supinatore 868
 - di frizione 177f
 - di Passavant 576, 579
 - diafisi fibulare 1487
 - epidermiche 170, 175, 177, 177f
 - epipericardica 609
 - etmoidale 470-471, 554
 - falciforme 646

- frontale 407, 461
genitale 1268, 1273, 1275
iliaca 765, 1400, 1417, 1419-1420
 anatomia di superficie 1088
 differenze in base al sesso 1424
incisiva 467, 470
infratemporale 526
interesamoidale 1515
intertrocanterica 1427
labirinto membranoso 647
lacrimale 469-470
 anteriore 386, 672
 posteriore 467, 672
mammarie 984, 985f
mitocondriali 10
mucose della giunzione ileocolica 1195
nasale 470-471
nasali mediane 467
nasolacrimale 670
occipitale
 esterna 400
 interna 411, 726
 mediana esterna 725
osso 95
palatine 398, 471
papillari 177
per la membrana intercostale interna 969
pettinea 1418
polmonare 936
primo osso metatarsale 1513, 1523
pubica 1418
sacrale 742, 743
secondarie 1041
 sacculi terminali 959
sfenoidale 526
sopracondiloidea
 laterale 827, 863
 mediale 827-828
sopramastoidea 386, 396, 625
sopraventricolare 949, 1041f, 1043f, 1043-1044
spina della scapola 824
sul palato duro 497
temporale 528
terminale 1040
trasversale 645f, 646
 costa 968-969
 sul corpo sternale 966
unghie 171
uretrale 1329, 1332
vestibolare 644
zigomaticoalveolare 470
cresta neurale 198, 200-202
 cardiaca 212
 cranica 212, 603, 603f, 604f
 dal diencefalo 200
 fat map 204f
 gangli cranici autonomi 211
 linea simpatosurrenale 212
 malformazioni della faccia 616
 mielencefalica 212
 migrazione 200, 211-212
 dal mesencefalo 202
 nel tronco 200
 stadi 603-604, 603f, 604f
nervi cranici 210-211
popolazione mesenchimale non neuronale 200
popolazione neuronale 200
popolazione trigeminale 603
postotica, cellule della 617, 814
regione lombosacrale 212
regione occipitale 603
sistema nervoso autonomo 211
sistema nervoso enterico 212
sviluppo 1280
sviluppo del cranio 619, 620f
sviluppo del cuore 938-939, 951
sviluppo del sistema nervoso enterico 1093
sviluppo del sistema nervoso viscerale 1093
sviluppo facciale 611
sviluppo meningeo 229
testa 603, 603f, 604f
tronco
 derivati 212
 migrazione 211
vagale 212, 1104
 derivati 212
 sviluppo 618
cripta(e)
 alveolari 402
 appendice 1196
 di Fuchs 702
 di Lieberkühn 1186, 1186f, 1188
 intestinali 1186f, 1186-1188, 1187f, 1214f, 1215
 sviluppo 1102
 tonsilla palatina 571
 tonsillari 614
cristallino 694f, 695, 705-707, 706f, 707f
 alla nascita 706
 cambiamenti correlati all'età 706-708, 708f
 dimensioni 706
 dislocato 708
 formazione 666
 grado di curvatura 706
 indice di rifrazione 707
 modificazione della curvatura 701
 nel feto 707, 708f
 relazioni 706f
 strutture 706, 706f
 sviluppo 604, 668f, 669
cromosoma(i) 18
 acrocentrici 19
 classificazione 19, 19f, 20f
 formazione "a bacchetta di tamburo" 78
 meiosi 22
 mitosi 21
 tecniche di bandeggio 19
 X 23
 Y 23, 1275
cuoio capelluto 458
 avulsione traumatica 458
 cute 458
 drenaggio linfatico 487, 487f
 fascia 380, 459
 innervazione 421
 lacerazioni 458
 lembi cutanei 459
 muscoli 475
 vascolarizzazione arteriosa 458, 484-485
cuore 1034-1065, 1036f
 anatomia di superficie 932, 932f
 apice 1037, 1039
 arterie 156, 1058-1062
 base 1036f, 1037-1039
 camere 1038-1039
 cellule contrattili 1055-1056
 descrizione anatomica 1037, 1037f, 1038f
 destro 1037-1038
 difetti congeniti 623, 954-955
 difetti congeniti dei setti 948
 differenze tra i sessi 1038
 dimensioni 1038-1039
 drenaggio linfatico 1063, 1064f
ecografia prenatale 956
efficienza 1056
facce 1037
feto 954
forma 1038
influenza degli ormoni 157
innervazione 1064-1065
ipertrofia 157
itto della punta 932
malformazioni congenite 1055
margine ottuso 932
margini 932, 932f, 1037-1040
miogenico 945
morfologia esterna 1038-1039
muscolo, ipertrofia 157
nell'adulto 1038
neonato 953f, 954
organizzazione generale 1036f, 1038-1053
orientamento, terminologia 1037, 1037f
peso 954, 1038
posizione 1038
rigenerazione 157
ritmo del seno 1056
ritmo miogenico 1055
scheletro fibroso 1053-1055
segnapassi 1055
sinistro 1037-1038
sistema di conduzione 1055-1056, 1057f, 1058
 anomalie congenite 946
 definizione 945
 malfunzionamento 1056
 sviluppo 945f, 945-946, 1056
 via lenta 1057
 via rapida 1057
solchi 1039
superficie 1036f, 1037-1039, 1040f
sviluppo 935, 938-957, 1056
 cellule che danno origine al 938-941
 componenti non miocardiche 949-951
 flusso direzionale 946
 funzione cardiaca 945-946
 muscolo cardiaco 157
 separazione dei compartimenti nell'embrione 946-949
 sistema di conduzione 945-946
 tessuti di conduzione dell'impulso 157
 vascolarizzazione coronarica 949-950
 vie di segnalazione 946, 946f
tessuto connettivo 1053-1055
vene 1062-1063, 1063f
volume 1038
cupola(e)
 acetabolo 1415
 canali semicircolari 648
 chiocciola 645, 651f
 diaframmatiche 929, 934, 1008-1010, 1009f, 1012
 gliale 73
 nasali 551
 pleurica 989-990
 vescica urinaria 1322, 1324f
cuscinetto(i) adiposo(i)
 articolazione del ginocchio 1471-1472
 articolazione omeroulnare 869
 articolazione sinoviale 111f, 112
 buccale 458
 del piede 1505
 di Kager 1509
 epicardici 1047
 giunzione gastroesofagea 1163, 1166
 infrapatellare 1463, 1471, 1471f
 malare 460

metatarsale 1505
 plantare del mediopiede 1537
 sutorio 615
 tallone 1505
 temporale superficiale 460
 temporoparietale 460
cuspid(i)
 dei denti 505, 511f
 di Carabelli 506
cute 159-182
 abbronzatura 164
 annessi, sviluppo 174-175
 areola della mammella 981
 arto inferiore 1388-1390
 arto superiore 796
 ascelle 796
 cambiamenti correlati all'età 178
 capezzolo 981, 982f
 cellule 160-165, 174
 rinnovo 159
 cicatrizzazione 179-181
 classificazione 159, 160f, 161f
 colore 159
 coscia 1412
 crescita neonatale 176
 cuoio capelluto 458
 desmosomi 161
 drenaggio linfatico 172-173, 176
 embrione 174
 faccia 458-459
 fotoinvecchiamento (invecchiamento estrinseco) 179
 fronte 612
 funzioni 159
 glabra 159-160
 innervazione 173, 176
 intorno al margine anale 1208
 invecchiamento intrinseco 178
 irsuta 159, 160f
 linee 159, 176, 178
 malattie 163
 microstruttura 159-172
 naso 549-550, 552
 neonato prematuro 176
 padiglione auricolare 629
 palpebre 668
 parete addominale anteriore 1117
 parete addominale posteriore 1133
 pene 1349
 pigmentazione 164
 poro 170
 riepitelizzazione 179
 rigenerazione 179, 181
 rimodellamento 180
 rinnovo 181-182
 risposte immunitarie 159
 scroto 1354
 sistemi vascolari 172
 sviluppo 174f, 174-176
 tensione 178
 testa 380
 tipi 159
 vascolarizzazione 172, 173f, 176

D

danno

ischemico 157
 midollare 790
 miocardico 157
 neurologico 790

radicolare 790
deambulazione 132, 1534, 1535f *Si vedano anche*
 cammino, passo
 appoggio intermedio 1534
 articolazione del ginocchio 1474, 1475f, 1476f,
 1477f
 battuta del tallone 1534
 bilanciamento della gamba 1490
 biomeccanica 1534, 1535f
 centro di gravità 1534
 distacco dal terreno 1534
 fase di appoggio 1460, 1534
 fase di doppio appoggio 1534
 fase di oscillazione 1460, 1534
 forze agenti sull'anca 1460, 1460f
 stacco delle dita 1534
 sviluppo 1536, 1536f

deformità

di Sprengel 617
 dita ad artiglio 1530

degenerazione

di Waller 75
 tessuto scheletrico 137-138

deglutizione

578-581
 carico retrolinguale 579
 centro generatore dello schema 580
 disturbi 578
 fasi 578-580
 fetale periodica 1094
 formazione del bolo 578-579
 influenza corticale 580
 movimenti fetali 229
 nel neonato 580, 581f
 respirazione durante la 579
 temporaneo accumulo di cibo 580

dendrite(i)

47, 48, 48f
 cellule di Purkinje 49f, 50f, 304, 305f, 306f
 connessioni 48, 52f
 crescita/sviluppo 48
 neuroni reticolari 295
 retrazione e potatura 208
 struttura ad albero 48, 50f

dente dell'epistirofeo

737
 anomalie 738, 774
 ossificazione 738

denti

505-507, 509, 511-513, 514, 516
 alla nascita 402, 510f, 615
 allineamento 507
 alveoli 513, 528
 anatomia di superficie 385, 387
 arterie 513
 ascesso 523, 538, 544
 bicuspidati 505
 caduta 531
 cambiamenti correlati all'età 511
 canini 505
 alveoli 470
 ascessi 523
 decidui 506
 inferiori 505
 mandibolari 528
 morfologia 505
 superiori 505
 decidui 506, 507f, 508f
 alla nascita 615
 caduta 404-405
 eruzione 507, 508f, 509t, 510f, 515
 punto di vista forense 509
 definizione della maturazione 404
 determinazione dell'età 404
 drenaggio linfatico 515

drenaggio venoso 514
 eruzione 507, 508f, 509t, 510f
 estrazione 516
 grado di separazione o "apertura" 484
 incisivi 505, 506f, 507f
 alveoli 470
 ascessi 523
 centrali 505
 decidui 506
 forma conoide 505
 laterali 505
 mandibolari 528
 morfologia 505, 506f, 507f
 radici 505
 soprannumerari 511f
 superiori, inclinazione 495

infezioni

427
 innervazione 515, 516t
 variazioni 516

malocclusione

507
 mancanti 507
 mineralizzazione 615
 molari 505-506

alveoli 470
 ascesso 523, 538
 decidui 506
 estrazione 516
 inclusi 516
 inferiori 506
 mandibolari 528
 infezioni 427
 morfologia 506
 primi 505-506
 radici 506, 528
 secondi 505-506
 superiori 506
 terzi 505-506, 528

morfologia

505-507
 neonati 505
 occlusione 507
 perdita 471, 523
 periodicità 509
 permanenti 505
 eruzione 404-405, 507, 508f, 509t, 510f
 maturazione 404
 mineralizzazione 404-405
 sviluppo 615

premolari

505
 alveoli 470
 ascessi 523
 inferiori 505
 morfologia 505
 primi 505
 radici 505
 secondi 505
 superiori 505

radiografie

513, 515f
 sensazioni di dolore 516
 soprannumerari (addizionali) 507, 510f,
 511f

struttura dei tessuti

508, 510-512, 511f
 superficie 505, 506f
 sviluppo 404, 614-615, 615f
 tasche 398
 terminologia 505
 terzo molare 516
 variazioni correlate alla razza 507
 variazioni di forma 507
 variazioni geografiche 507
 variazioni nel numero 507
 variazioni nella dimensione 507

- dentina** 509, 513f, 516f
 formazione 509, 615f
 fusi dello smalto 509
 intertubulare 509
 linee accentuate 509
 linee di accrescimento 509
 lucida 509
 mantellare 509
 peritubulare 509, 513f
 primaria 509
 secondaria 509
 terziaria 509
- derma** 160f, 161f, 165-166
 cambiamenti correlati all'età 178
 cellule 165
 del letto ungueale 172
 embrionale 176
 labbra 458
 strati 165-166
 sviluppo 174, 176, 778
- dermatomero(i)** 174, 790-791
 arto inferiore 1398, 1399f
 arto superiore 806f, 812f, 812
 collo 389, 488f
 dorso 723, 724f
 perineo 1399f
 testa 389, 488f
- desmosoma(i)** 26, 28, 161
 a fascia 28
 cute 161
 membrana timpanica 635
 muscolo cardiaco 155
 muscolo liscio 140, 142
- diapfisi**
 femorale 1400, 1425f, 1426f, 1427-1428
 neonatale 1410
 fibulare 1401, 1486-1487
 tibiale 1483
- diaframma** 1008f
 abbassato 1012
 addominale 1008f
 anatomia di superficie 1089f, 1090
 della sella 408, 411
 neonatale 938
 pelvico 1286
 sollevato 1012
 toracico 929, 1008f, 1008-1013
 alla nascita 938
 anatomia di superficie 934
 arterie 1010-1011
 atrofico 1009
 componenti 1008-1009
 cupole 929, 934, 1008-1010, 1012-1013
 dolore riferito 1012
 drenaggio linfatico 1011
 effetti di lesione alta del midollo spinale 1013
 eventrazione 937, 1010
 imaging ecografico 1009
 innervazione 1011f, 1011-1012
 inserzioni 1008f, 1008-1009
 movimenti
 durante il sonno REM 938
 nella respirazione 976
 paralisi 1012
 parte costale 975f, 1008
 parte lombare 1008
 parte sternale 975f, 1008
 postura, effetti sull'altezza del 1013
 profilo 1009
 radiografia 1009, 1029
 rapporti 1009
- ruolo nell'eloquio 598
 ruolo nella respirazione 1012
 stimolazione elettrica 1012
 sviluppo 935-937, 936f, 957f
 vene 1011
- diastole** 157, 1056
 valvola aortica 1045f, 1053
 valvola mitrale 1051
 valvola polmonare 1045
 valvola tricuspide 1044
- diencefalo** 186, 320-335, 342f
 apporto arterioso 250
 derivati 200t
 fusione delle pareti diencefaliche e telencefaliche 223
 segmentazione 209
 sviluppo 199, 220-221, 320
- difetto(i)**
 campimetrici 719
ostium primum 955
 perimembranosus 955
 setto atriale 952
 setto atrioventricolare 955
 setto interatriale 954
 setto interventricolare 955
- differenze tra i sessi**
 acetabolo 1424
 cartilagine tiroidea 582
 clavicola 820
 cranio 404
 ghiandola tiroide 452
 laringe 582, 591
 mandibola 404
 osso iliaco 1424
 pelvi 1423
 pube 1424
 sacro 1424
 torace 928
- digiuno** 1177, 1180-1181, 1181f
 arcate vascolari 1182, 1182f
 arterie 1182f, 1183
 differenze anatomiche con l'ileo 1181-1182
 dolore riferito 1186
 imaging 1180, 1181f
 innervazione 1185
 mesentere 1156, 1182
 nutrizione 1181
 sviluppo 1099-1100
 vasi linfatici 1184
 vene 1184
- dimorfismo sessuale**
 sviluppo del polmone 957
 vertebre 733
- disco**
 articolare
 articolazione acromioclavicolare 831
 articolazione radioulnare distale 873
 articolazione sternoclavicolare 829
 articolazione temporocondilolare 113, 533-534, 534f, 536f
 dislocazione 537
 disordini interni 537
 funzioni 534
 lussazione 536
 posizione 537
 articolazioni sinoviali 113
 dei bastoncelli 712
 dei coni 711
 di accrescimento 105
 epifisario 108, 732
 fibrocartilagineo dell'articolazione sacrococcigea 755
- intercalare del muscolo cardiaco 116, 154f, 155f, 155-156
 interpubico 1431
 intervertebrale 94, 110, 134, 135f, 747f, 748-751
 cambiamenti correlati all'età 730, 750
 contenuto di acqua 764
 deformabilità elastica 764
 degenerazione 734
 distruzione interna 751
 ergonomia 765
 innervazione 749, 750f
 lunghezza della colonna 728
 movimento 762
 prolasso 750, 750f
 prolasso "laterale" 751
 proprietà 134
 rapporti 750
 spessore 748
 struttura 747f, 748-749, 749f
 sviluppo 772-773
 variazioni di altezza 764
 vascolarizzazione 749
- ottico 668, 709f, 714f, 715-716
 pericordale 772
 placentare 1381
 sinfisi 110
 Z (Zwischenscheiben) 117, 118f, 120f, 122, 124
- displasia**
 alveolo-capillare con errato allineamento delle vene polmonari 960
 arti corti 815
 broncopolmonare 960
 cleidocranica 617, 623
 condroectodermica 936
 del labirinto 665
 evolutiva dell'anca 1410
 rizomelica 815
- distrofia**
 delle 20 unghie 172
 simpatica riflessa 1019
 toracica asfissiante 936
- dito**
 ad artiglio 1530
 dei piedi
 deformità 1494
 sviluppo 1408
 della mano, anomalie 816
 fusione 816
 innervazione 921, 924
 mignolo, falangi del 900
 movimenti 115, 128
 ossa 897-900
 pieghe cutanee 889
- diverticolo**
 di Kommerell 1068
 di Meckel (ileale) 1100, 1182
 duodenali 1178
 emisferi cerebrali 221
 epatico 1095f, 1098f, 1098-1099
 esofageo (Zencker) 1028
 ipofaringeo 577
 laterale 221
 pancreatico 1095f
 respiratorio 936f
 sviluppo 957
 tasche faringee 610
 tiroideo 613, 614f, 617, 618f
 uretrale 1332
- DNA**
 colorazioni 17
 mitocondriale 10

organizzazione 18-19
 replicazione 16, 20-21

doccia

osso 95
 paracolica 1110, 1153, 1160
 paramesonefrica 1268
 paravertebrale 1076
 parietocolica 1196
 uretrale primitiva 1281

dolore 791-792

agonico 196
 anca 1458
 controllo, oppioidi endogeni 55
 cronico 260
 da sovradistensione vescicale 196
 dal diaframma 1158
 dal pancreas 1158
 dal peritoneo parietale 1158
 dall'intestino tenue 1158
 dalla cistifellea 1158
 denti 510, 516
 dura madre 412
 esofageo 1027
 gluteo 1458
 inguine 1458
 lombalgia 723-724, 751, 764-765
 mediato dall'articolazione sacroiliaca 1432
 membrana sinoviale 113
 neuropatico 62
 percezione e elaborazione 361
 pericardico 1037
 plantare al tallone 1504
 presternale 196
 rachide 113
 radicolare 792
 soggettivo 195
 somatico locale 195
 spinale 792
 uterino 196
 vago 195
 vie del 258, 260, 260f

dolore riferito 266, 792

appendice 1182
 cistifellea 1234
 dalla giunzione gastroesofagea 1172
 del diaframma 1158
 denti 523
 desiderio di mangiare 1333
 diaframmatico 1012
 digiuno 1186
 diverticolo di Meckel 1182
 duodeno 1180
 fegato 1226
 ileo 1186
 milza 1249
 nervi intercostali 980
 pancreas 1242
 pleura 992
 plica inguinale 1458
 somatico 792
 spinale 792
 stomaco 1172
 tonsilla palatina 572
 uretere 1320
 viscerale 68, 195, 792

dorsiflessione 115

pie' 1534

dorso 723-767

anatomia di superficie 765-766, 766f
 cute 723
 drenaggio linfatico 723, 725f

innervazione 723, 785f
 vascolarizzazione 723, 725f

dermatomeri 723, 724f
 esame clinico 767
 fasce 723-724
 lingua 498, 498f
 muscoli 755, 757-758, 760-761, 841f
 direzione delle fibre 756
 estrinseci 755, 755f
 inserzioni 756
 intrinseci 427, 755f
 strati 755
 vascolarizzazione 761

naso 549
 ossa 725-741, 743-746
 sella 408, 526
 sviluppo 768, 770-778

dotto(i)

allantoideo 1261
 alveolari 997
 arterioso 610f
 biliare(i) 1178, 1230f
 comune 1232f, 1232-1233
 extraepatici 1227
 interlobulare 1228
 settori 1231
 struttura microscopica 1235, 1235f
 carotideo 951
 cistico 1099, 1231-1232
 meso 1233
 occlusione 1233
 varianti 1231, 1231f
 vasi linfatici 1234
 cocleare, sviluppo 664
 collettori 1261, 1306
 ghiandole salivari 519
 rene 1312, 1313f, 1315-1317
 deferente 1342f, 1346
 ampolla 1269f, 1272, 1346
 struttura microscopica 1346-1347, 1347f
 del pronefro 1259
 del settore anteriore (mediale) destro 1231
 del settore posteriore (laterale) destro 1231
 dell'epoophoron 1271
 di Aranzio 1222
 di Gartner 1271, 1359
 di Santorini (pancreatico accessorio) 1238
 di Wirsung (pancreatico principale) 1237
 efferenti dell'epididimo 1346
 elaculatore 1335-1336, 1347-1348
 sviluppo 1272
 endolinfatico 627, 663
 epatico 1222f, 1232
 arterie 1234
 comune 1099, 1232
 destro 1222-1223, 1231-1232
 sinistro 1222-1223, 1230f, 1231-1232
 vasi linfatici 1234

epididimo 1346
 escretori delle ghiandole salivari 519
 galattofori 984
 genitali 1268, 1271-1272
 ghiandola lacrimale 670, 690-691
 ghiandola parotide accessoria 492
 ghiandola sottolinguale 518
 ghiandole apocrine 169
 ghiandole bulbouretrali 1296, 1349
 ghiandole di Bartolini 1296
 ghiandole esofagee 1028
 ghiandole parauretrali 1358
 ghiandole salivari 519

intercalari delle ghiandole salivari 519
 intraepatici 1231
 varianti 1231, 1231f, 1231t
 linfatico destro 153, 443, 445
 mammario 34f
 mesonefrico 1261, 1261f, 1265, 1268, 1270f, 1271t, 1271-1273, 1274f
 nel maschio 1271-1272
 nella femmina 1271
 nasolacrimale, sviluppo 612
 nefrico comune 1265
 pancreatico(i) 1178, 1237-1240
 accessorio (di Santorini) 1097, 1178, 1238
 apertura 1178
 lobulari 1239
 maggiore 1232
 principale (di Wirsung) 1237
 sviluppo 1095f, 1096-1097, 1097f
 varianti 1239
 papillare del rene 1312, 1315-1316
 paramesonefrico 1267-1268, 1270f, 1271, 1271t
 difetto di fusione 1271, 1272f
 nel maschio 1270f, 1271, 1274f
 nella femmina 1270f, 1271, 1274f
 struttura 1268
 paratiroideo, incannulazione 388
 parauretrale 1332
 parotideo 388, 491f, 492, 494
 sialografia 492, 492f
 sviluppo 614
 pilifero 167
 prostatici 1338
 reuniens 664
 sebaceo 168-169
 segmentali del fegato 1231
 sottolinguali 497f, 503f, 518
 sottomandibolari 387, 496, 497f, 503f, 518
 striati delle ghiandole salivari 519
 sudoriparo 160, 170, 170f
 intradermico 170
 intraepidermico 170, 175
 sviluppo 175
 terminale della mammella 982, 984, 985f
 tireoglossa 617
 cisti 453
 residui 453
 toracico 153, 444f, 1016-1018, 1017f
 attraverso il mediastino 1017
 destro 800
 dimensioni 1017
 flusso linfatico totale 1017
 lacerazione 1018
 lesioni durante la chirurgia esofagea 1018
 origine addominale 1143
 rapporti 1017
 terminazione 444f
 tributarie 1017
 variazioni 1017
 ureterali 1262
 utricolosacculare 663
 venoso 1116
 mediano 1115
 primitivo mediano 1113
 vitellino 1094, 1099, 1102

drenaggio linfatico (di organi o regioni)

appendice vermiforme 1196f, 1199
 articolazione dell'anca 1458
 articolazione sacroiliaca 1432
 articolazione temporomandibolare 535
 articolazioni sinoviali 113
 arto inferiore 1393-1394, 1396f

arto superiore 799-800, 811
 avambraccio 799, 885
 braccio 799, 855
 bronchi 1006
 canale anale 1207, 1208f, 1214
 caviglia 1517
 cavità nasali 558
 cavità timpanica 640
 cieco 1193, 1196f, 1199
 cistifellea 1234
 clitoride 1300, 1359
 coledoco 1234
 collo 381-382, 385f, 421, 443, 443f
 colonna vertebrale 732
 congiuntiva 691
 coscia 1412, 1450-1451
 cuoio capelluto 487, 487f
 cuore 1063, 1064f
 cute 172, 176
 dorso 723, 725f
 denti 515
 diaframma 1011
 digiuno 1184
 dotti epatici 1234
 dotto cistico 1234
 dotto deferente 1346
 duodeno 1143, 1180
 esofago 457, 1027
 addominale 1163, 1171f
 faccia 443, 487, 487f
 faringe 565
 fegato 1226
 fossa infraorbitaria 542
 gamba, cute della 1481
 ghiandola parotide 492
 ghiandola sottolinguale 518
 ghiandola sottomandibolare 518
 ghiandola surrenale 1256
 ghiandola tiroide 453
 ghiandole paratiroidee 455
 ghiandole salivari 520
 ghiandole surrenali 1143
 ginocchio 1462, 1480
 gonadi 1143
 grandi labbra 1300
 guancia 487
 ileo 1184
 intestino crasso 1193, 1196f, 1199, 1207
 intestino medio 1199
 intestino posteriore 1207
 intestino tenue 1184
 labbra 487
 laringe 595
 lingua 501, 502f
 mammella 983-984
 mano 799
 meato acustico esterno 631
 mediastino 1016
 milza 1249
 mucosa orale 495
 muscolo scheletrico 120
 naso, cutaneo 552
 orbita 685
 organi retroperitoneali 1143
 osso 103
 ovaie 1143, 1374
 padiglione auricolare 631
 palpebre 690
 pancreas 1143, 1171f, 1241
 parete addominale anteriore 1120
 parete addominale posteriore 1143-1144

parete toracica 930, 964, 978-979
 pelvi 1292, 1293f
 pene 1300, 1353
 pericardio 1037
 perineo 1300
 peritoneo 1158
 piede, cute del 1501
 pleura 992
 polmoni 960, 999, 1001f
 prostata 1337
 regione glutea 1412
 reni 1143, 1312
 retto 1193, 1207, 1208f
 scroto 1300, 1355
 seno etmoidale 562
 seno frontale 560
 seno mascellare 563
 seno sfenoidale 562
 stomaco 1170, 1171f
 tendini 129
 testa 381-382, 385f, 443f
 testicolo 1143, 1342
 timo 1022
 tonsilla faringea 568
 tonsilla palatina 571
 trachea 457, 1005
 triangolo anteriore 443
 tube uterine 1372
 ureteri 1143, 1319
 uretra
 femminile 1332
 maschile 1331
 utero 1360f, 1368
 vagina 1359
 vescica urinaria 1293f, 1327, 1360f
 vescichette seminali 1348
 vulva 1359, 1360f
duodeno 1177-1180
 anatomia di superficie 1089f, 1090
 ansa 1096, 1102
 arterie 1170f, 1179f, 1179-1180
 aspetto endoscopico 1179f
 aspetto interno 1178, 1178f, 1179f
 atresia 1096
 diverticoli 1178
 dolore riferito 1180
 drenaggio linfatico 1143, 1180
 innervazione 1180
 mesenterio 1156
 papilla 1178, 1179f
 porzioni 1177f, 1177-1179
 rapporti 1177f, 1178-1179
 stenosi 1102
 sviluppo 1096, 1100f, 1101f
 vene 1180
dura madre
 cranica 410-420
 innervazione 412, 413f
 setti durali 411f, 411-412
 midollo spinale 782-783, 783f,
 posizione delle suture e 230
 spinale 1399
 struttura 410
 sviluppo 229
duittolo(i)
 aberranti rostrali 1261
 biliare 1228
 efferenti
 epididimo 1346
 testicolo 1343

E
ectoderma
 archi faringei 609
 faringeo 609
 miogenesi 778
 neurale 198
 proctodeo 1103-1104
 superficiale 174
 sviluppo dell'occhio 666
 sviluppo della mammella 984
ectopia 1278
 crociata con fusione 1303
 ghiandola tiroide 453
 ghiandole sebacee 494
 renale 1303, 1303f
 uretere 1321
edema 147
 di Reinke 590
elastina 43, 42f, 151
 matrice extracellulare 42
 nell'albero respiratorio 1001f
 nella cartilagine elastica 94
 vasi 144, 151-152
embrione 176
 centri di ossificazione 107
 curvature della colonna vertebrale 729
 determinazione del sesso 1275
 faringe 604-610
 pacemaker 945
 popolazioni epiteliali 1093f
 sinapsi 53
 stadiazione 770
 sviluppo dell'occhio 666-670
 vene 951
eminenza 96
 arcuata 409, 627, 645
 articolare 400
 mandibola 398, 532
 canina 387
 caudale 198
 della bozza canina 468
 intercondiloidea 1466, 1466f
 ipobranchiale 613
 ipofaringea 613
 ipotenar 797, 807, 810f, 811, 889, 891, 894, 920
 mediana 239, 326
 parietale 396
 piramidale 637
 sviluppo 665
 tenar 803-804, 807-808, 810f, 811, 891, 894, 915,
 917, 920, 924
emisferi cerebrali 186, 188f, 346-373
 apporto arterioso 250
 asimmetria 372-373
 connettività 371-372
 controllo dei movimenti oculari 682
 destro 372
 drenaggio venoso 253, 254
 lesioni 298, 299f, 373
 lobi 197, 351f
 margini 346
 nucleo centrale 372
 parte soprastrata 221
 sinistro 361f, 372
 sostanza bianca 366-371
 sviluppo 199f, 221-227
 trombosi del seno venoso 254
 vascolarizzazione 230
emopoiesi 76, 84-88
 linee cellulari 85-88

encefalo 186-187

- alla nascita 227
- apporto arterioso 244-252, 245f, 247f
 - collaterale 251
 - regionale 250
- controllo 55
- divisioni/regioni 186, 187f
- drenaggio venoso 252-255, 253f, 254f
 - sviluppo 232-233
- flusso sanguigno 251-252
- limbico 362
- maturazione postnatale 229
- modellamento 208-209
- neonatale 227-229
- penetrazione dei linfociti 60
- penetrazione delle cellule infiammatorie 60
- sviluppo 186, 214-229
 - induzione 208-209
 - regioni precoci 199
 - regioni primarie 199f
 - vascolarizzazione 230-233

endocardio 156, 1053

- sviluppo 938

endocitosi (internalizzazione) 9, 88

endoderma

- faringeo 609-610
- formazione dell'epitelio respiratorio 957
- sviluppo 609
- sviluppo dell'intestino 1093, 1095f

endolinfia 644, 646, 649, 655, 658, 664

- riassorbimento 647

endometrio 1368

- ciclo mestruale 1376-1378, 1377f
- ecografia 1377-1378, 1378f
- risonanza magnetica 1370
- vascolarizzazione 1378

endotelio

- attività fagocitaria 149
- continuo 146
- corneale 697f, 698
- corneale primordiale 668f, 669
- dei vasi 144-147, 145f, 149-151
- del sinusoidale venoso splenico 1250
- discontinuo 153
- fenestrato 146
- glomerulare 1314
- interazioni con leucociti 150
- secrezioni 149
- vasi linfatici 153
- venule 147

enterociti 1102, 1104, 1187-1188

entesi 101, 130

- fibrocartilaginea 130, 130f
- fibrosa 130, 130f

entoderma

- canale anale 1104
- epatico 1098
- pancreatico 1097
- sviluppo uretrale 1278-1279

entropion 688

epatociti 1099, 1227-1228, 1229f

- primitivi 1099

ependima

- cellule 55f, 58-59, 59f
- sviluppo 213

epicardio 1034, 1053

- sviluppo 939, 949-950

epicondilo 95

- femorale
 - laterale 1428f, 1428-1429
 - mediale 1428

omerale

- laterale 806, 825, 863
- mediale 806, 825, 827, 863

epidermide 159-165, 160f, 161f *Si veda anche* cute

- atrofia 179
- autorigenrazione 159
- cambiamenti correlati all'età 178
- cellule 159-165
- cheratinizzazione 163
- interfollicolare 174-175
- labbra 458
- letto ungueale 172
- strati 159, 161f
- sviluppo 174-175
- turnover 161

epididimo 1346

- arterie 1340
- contrazioni 1346
- struttura microscopica 1346, 1346f
- sviluppo 1272-1273

epifisi 108, 220, 239, 240f, 296f

- anulari 774
- calcificazioni 241
- femorali superiori sciolate 1430
- fusione 106
- quinta vertebra lombare 741

epifora 688

epigastrio 1090

epiglottide 572, 579, 582f, 582-584, 587f

- bambini 582, 591
- esame laringoscopico 590
- funzioni 584
- masticazione 579-580
- movimenti durante la deglutizione 584
- neonato 580
- sviluppo 613, 619

epistrotico (seconda vertebra cervicale) 380, 737f,

- 737-738
- anatomia di superficie 765
- anomalie 774
- inserzioni muscolari 738
- ossificazione 737f, 738
- sviluppo 774
- vascolarizzazione arteriosa 738

epitalamo 220, 333-334

epitelio 31-35, 32f

- alveolare 1006
- associato ai follicoli 84
- canale alimentare 1084, 1086f
- canale anale 1209
- celomatico 1259
- intraembrionale 1105
- splancopteurico 938-939, 1093
- sviluppo delle gonadi 1268
- cheratinizzato 33, 34f
- ciliare 700, 709
- cilindrico
 - composto 35
 - pluristratificato 34f
 - pseudostratificato ciliato 33
 - semplice 32, 33f

cistifellea 1235

classificazione 31, 32f

clitoride 1358

complesso giunzionale 31

congiuntiva 690

corneale 697, 697f

- sviluppo 666

cubico

- composto 35
- semplice 32, 33f

del cristallino 707, 707f

dell'iride 702

della capsula di Bowman 33f, 1312

di rivestimento della vescica urinaria 1328-1329

di transizione 34f

di transizione della vescica urinaria 1328

di villo intestinale 33f

domini 24

embrionale 1093f, 1259f

endocervicale 1370

epatico 1098

epididimo 1346

esofago 1027f, 1028

funzioni 31

forma delle cellule 31

germinativo 1374

ghiandolare 33

ghiandole bulbouretrali 1349

intestino crasso 1214f

intestino tenue 1186f, 1187f, 1187-1188

mammario 984, 987f

sviluppo 985f

mucociliare della cavità timpanica 643

non cheratinizzato 34f, 35

olfattivo 555f, 556

cellule staminali 63

ortocheratinizzazione 35

ovarico 1374

pancreas esocrino 1242

paracheratinizzazione 35

pavimentoso 32-33, 34f, 35

pigmentato della retina 698, 709, 710f

prostata 1338

pseudostratificato 32, 33f

respiratorio 555, 1001f, 1006

laringe 587

sviluppo 957

reticolato 571

retinico pigmentato, sviluppo 666

seminifero 35

semplice (monostrotificato) 31

sensitivo 32

smalto 614

somatopleurico, sviluppo del peritoneo 1105

splancopteurico, sviluppo del peritoneo 1105

stomaco 1172-1174, 1173f, 1174f

sviluppo 31

timo 1023f

transizione a mesenchima, sviluppo del cuore 939

trasporto di elettroliti 519

tubuli renali 1313f, 1315

uretrale 1331-1332

maschile 1330

vaginale 1361, 1363f

vestibolare 614

vie respiratorie 32, 33f

eritrociti 76f, 76-77, 77f, 86f, 87

produzione 85, 87

rimozione nella milza 1251

emia

di Bochdalek 937

di Morgagni 937

di Spigello 1131

diaframmatica 937

congenita 961, 937, 961, 1010

femorale 1131

iatrale 1010, 1029, 1166

incisionale 1131

inguinale 1130

caratteristiche cliniche 1130

diretta 1130, 1146
 indiretta 1130, 1277
 interna 1161
 lombare 767, 1138
 ombelicale 1101, 1125, 1131
 para^{du}odenale 1161
 parete addominale anteriore 1130-1131
 parete addominale posteriore 1137-1138
 tonsillare 409
 transtentoriale 412
erniazione
 cerebellare 299, 299f
 del cervello 412
 del giro del cingolo 298, 299f
 dell'*uncus* 298, 299f
 delle tonsille cerebellari 299, 299f
 grasso periorbitario 473
 interna 1161
 tonsillare 412
 transtentoriale (o centrale) 298, 299f
 transtentoriale dell'*uncus* 412
 transtentoriale verso il basso 412
 transtentoriale verso l'alto 412
esofago 1017f, 1019f, 1025f, 1025-1029,
 1170, 1026f
 a cavaturaccioli 1029
 addominale 1163f, 1163-1164, 1171f
 alla nascita 1094
 alterazioni della motilità 1029
 anomalie congenite 1029
 arterie 457, 1026f, 1027, 1163
 atresia 938, 1094
 curvature 1026
 deglutizione 579-580
 di Barrett 45, 1028, 1166-1167
 drenaggio linfatico 457, 1027, 1163,
 1171f
 eloquio 598
 ghiandole 1028
 innervazione 457, 1027, 1163-1164
 meccanismi sfinterici 1028, 1030f
 metaplasia gastrica 45
 neonato 619
 parete 1027f
 parte cervicale 456, 1026, 1017f
 arterie 457
 innervazione 457
 rapporti 457, 1026
 vasi linfatici 457
 vene 457
 parte toracica 929, 1025f, 1026f, 1026
 radiografia 1030
 reflusso 1010, 1028
 restringimenti 1026
 spasmo diffuso 1029
 struttura microscopica 1027f, 1027-1028
 sviluppo 619, 936, 938, 1093-1094, 1105, 1106f
 varici 1027, 1170, 1225f
 vascolarizzazione 457
 vene 457, 1026f, 1027, 1163
espansione
 digitale dorsale 1489
 estensoria, della mano 910f, 911
estensione
 articolazioni 115
 atriale sinistra 1057
 ginocchio 1472, 1474
 polso 903
eterocromatina 18
 "a quadrante di orologio" 41
eterocromia dell'iride 452

F
faccetta(e)
 articolari
 epistrofeo 737
 inferiore dell'atlante 736
 sacrale accessoria 744
 stabilità 764
 vertebrali 733
 cervicali 736
 lombari 740, 740f
 toraciche 739, 739f
 calcagno 1509
 clavicola 820
 collo del femore 1425
 costali 738, 774, 968, 970
 costocapitolare 738
 costotuberculare 738
 cricoidee 585
 fibula 1486, 1505
 ghiandola surrenale 1253
 impari della patella 1463, 1466
 ossa metacarpali 898-899
 ossa metatarsali 1513-1514, 1523
 osso 96
 osso cuboide 1511
 osso navicolare 1510, 1511f
 talo 1505-1507
faccia 458-474, 477-484, 486, 489, 491-493
 alla nascita 402
 anomalie dello sviluppo 616
 anatomia di superficie 389f
 arterie 484-485, 485f
 crescita 623
 cute 458-459
 del cuore 1037, 1039
 del fegato 1216-1218, 1217f
 del pancreas 1236-1237
 del rene 1305, 1306f, 1308f
 dell'omero 826f, 827
 della milza 1246-1247, 1247f
 della scapola 821, 822f
 della vescica urinaria 1322f, 1322-1323,
 1323f
 dello stomaco 1164-1165, 1165f
 dermatomeri 389
 drenaggio linfatico 443f, 487f, 487
 fascia 380
 Golgi 8
 innervazione 487-489, 491
 cutanea 488f
 modiolio 483
 muscoli 475, 475f, 476f, 477f, 478f, 479-484
 gruppo nasale 480, 551f, 551-552
 schisi 616
 sviluppo 611f, 611-612, 612f
 vene 485f, 486
falange
 mano 898f, 899f, 900
 anatomia di superficie 808
 inserzione dei muscoli 900
 mignolo 900
 ossificazione 897f, 898f, 900
 pollice 900
 ossificazione 108
 piede 1506f, 1514-1515
 ossificazione 1507f, 1515
falce
 cerebellare 410
 cerebrale 380, 407, 410, 411f
 inguinale 1418

faringe 565f, 565-581
 apporto arterioso 565
 deglutizione 579
 embrionale 604-610
 fascia 572
 innervazione 577-578
 muscoli 499f, 565, 573f, 573-574, 575f, 576-577
 neonato 619
 pavimento, sviluppo 614f
 rapporti 565, 565f, 566f
 spazi tissutali 572
 sviluppo 606, 619
 vasi linfatici 565
fascia 45
adherens 28, 155
 alare 426
 antibrachiale 862
 aponeurotica del cuoio capelluto 458
 arto inferiore 1388-1390
 arto superiore 796-797
 ascellare 819
 brachiale 819
 buccofaringea 461, 572
 capsulopalpebrale 689
 cervicale 424, 426-427
 profonda 380, 424-425, 425f, 531, 724, 819
 superficiale 380, 424, 425f
 clavipettorale 819, 964
 cremasterica 1128, 1347, 1354
 cribrosa 1413
 cuoio capelluto 380, 459
 del bulbo oculare 674f, 675f, 675-676
 del collo 380, 1015
 del diaframma pelvico 1286
 del muscolo abducente dell'alluce 1526
 del muscolo deltoide (sopra) 818
 del muscolo elevatore dell'ano 1286
 del muscolo iliaco 1434
 del muscolo infrapinnato 819
 del muscolo piriforme 1286
 del muscolo sopraspinato 819
 del perineo 1287f, 1294-1299, 1295f, 1298f, 1299f
 del triangolo anale 1294
 del vasto mediale 1469
 dell'ileopecteo 1133
 dello psoas 1133
 dentata 362
 di Buck 1349, 1353f
 di Camper 1117, 1357
 di Colles 1117, 1297, 1354, 1357
 di Dartos 1349, 1354
 di Denonvilliers 1202, 1322, 1323f, 1335f, 1335,
 1359
 di fusione 1135, 1136f
 di fusione retropancreatica 1136f
 di Gerota 1135, 1304, 1305
 di rivestimento 45
 dei muscoli superficiali del perineo 1297
 di Scarpa 1117, 1297, 1354, 1357
 di Sibson 391, 426
 di Toldt 1135, 1136, 1137f, 1196, 1201, 1236
 di Treitz 1135, 1236
 di Waldeyer 1202
 di Zuckerland 1135
 digitale della mano 891, 893f
 dorsale del piede 1504
 dorsale profonda del piede 1504
 dorso 723-724
 endopelvica 1286-1287, 1335, 1335f
 endotoracica 728, 989
 faccia 380

faringea 572
 faringobasilare 572, 575f
 ghiandola tiroide 596
 iliaca 1133, 1414
 lacrimale 693
 lata 1470
 coscia 1412-1413
 lateroconale 1134f, 1135, 1305
 mammella 980
 mano 891
 mesorettale 1202, 1204f, 1205f
 otturatoria 1286
 palmare 891, 893f
 parapelvica 1334
 parete addominale anteriore 1117
 parotide 460
 parotideomasseterina 380, 460
 pelvica 1286-1288, 1287f, 1335
 laterale 1334-1335
 parietale 1286
 viscerale 1286-1288
 peniena 1349, 1353f
 perineale 1297
 peripancratica anteriore 1136f
 periprostata 1334
 perirenale 1135, 1136f, 1137f
 pettinea 1414
 pettorale 819, 980
 piede 1504, 1504f
 poplitea 1481
 posteriore di Zuckerkandl 1305
 presacrale 1202, 1205f, 1286-1287
 prevertebrale 425f, 426, 726, 796, 800
 profonda 45
 arto inferiore 1389, 1389f
 arto superiore 796
 del braccio 796, 817-818
 dei sartorio 1468
 del triangolo anale 1294
 dell'avambraccio 796, 862
 della gamba 1462, 1468, 1481-1482
 parete toracica 964
 regione glutea 1412-1413
 propria del retto 1202
 proprietà fisiche 133
 prostatica 1335, 1335f
 pubouretrale 1335
 renale 1304f, 1304-1305
 resistenza alla trazione 133
 retrocolica/retromesocolica 1135, 1137f
 retropancreatica 1135
 retropancreaticoduodenale 1135
 rettale 1202
 laterale 1335, 1335f
 rettoprostatica 1110
 rettosacrale 1202
 rettovesicale 1110, 1202
 sottosartoriale 1444
 sottoscapolare 819
 spermatica
 esterna 1129, 1347, 1354
 interna 1117, 1347, 1354
 superficiale 45
 arto superiore 796
 cervicale 380, 424, 425f
 cuoio capelluto 380, 458-459
 del triangolo anale 1294
 dorso 723
 parete addominale anteriore 1117
 parete toracica 964
 temporale 460, 531

temporoparietale 380, 460
 testa 380
 toracolombare (lombodorsale) 724, 726f, 740, 763, 1133, 1134f
 trasversale, parete addominale anteriore 1117
 viscerale, del retroperitoneo 1135
 volto 460-461

fascicolo(i)

arcuato 367f
 ciliare 479
 circumollivare 287
 cuneato 262f, 263, 278, 281f, 282, 780
 del nervo cocleare 646
 dell'ipoglosso 603
 dura madre 410
 fastigiobulbare 310
 fibre associative lunghe 366
 fronto-occipitale 337, 338f
 inferiore 367, 367f
 gracile 262f, 263, 278, 281f, 282, 780
 intrasali 69
 lenticolare 333, 341, 342f, 372
 longitudinale
 inferiore 367, 367f
 mediale 279, 287, 283f, 293, 656, 658f, 682
 lesioni 294, 682
 medio 367
 superiore 366
 muscoli semispinali 759
 muscolo erettore della colonna 756
 muscolo ileocostale dei lombi 758
 muscolo liscio 139-140
 muscolo lunghissimo del torace 757
 muscolo multifido 759
 muscolo scheletrico 120, 124
 muscolo spinale del torace 757
 nervi periferici 60, 60f
 neuroni olfattivi 556
 proprio 262f
 reticolare 333
 retroflesso 296, 333
 settomarginale 262f
 sottocalloso 337, 338f
 subtalamico 333, 341
 talamico 333, 341
 tendini 129
 uncinato 303, 309-310, 367, 367f

fascio(i)

ascendenti 261-268, 262f
 atrioventricolare (di His) 157, 1041, 1054, 1056, 1058
 branca destra 1057f, 1058
 branca sinistra 1057f, 1058
 origine 157
 sviluppo 1058
 catecolaminergico longitudinale 297
 centrale del tegmento 293
 centrale della mano 911
 cervicospinocerebellare 264
 coronari 1051
 corticonucleare 268, 285
 corticopontino 285-286
 corticospinale 268, 268f, 269, 281, 312, 352
 anteriore 269
 assoni precentrali 269
 laterale 266f, 268-269
 laterale crociato 281
 lesioni 269, 293
 mielinizzazione 227
 nel ponte 285
 organizzazione somatotopica 268

piramidale crociato 266f, 268, 268f
 piramidale diretto 268, 268f
 terminazioni 269
 ventrale 281

cuneocerebellare 264, 264f, 314
 terminazione 314
 di Bachmann 1056
 discendenti 261, 262f, 268-271, 269f, 270f
 filamenti di cheratina 161
 interstiziospinale 270-271
 laterale del rafe spinale 271
 legamento crociato 1471
 lingua 498
 mediale del prosencefalo 329f, 330
 miocardici 1054
 mobile 796, 862
 moderatore 1043, 1043f
 neurovascolare 121, 144
 prostata 1338
 noradrenergico dorsale 297
 olivocerebellare 284
 olivococleare 664
 papillomaculare 713
 piramidale (corticospinale) 268
 reticolari 267f
 reticolocerebellare 314
 reticolospinale 267f, 270, 296
 rubrobulbare 293
 rubrospinale 269, 279, 284, 293, 312
 serotoninergici discendenti 271
 settale 1043
 solitario spinale 271
 spinocerebellare 262f, 263, 264f, 279, 314
 cervicale superiore (centrale) 314
 dorsale (posteriore) 263-264, 280f, 314
 rostrale 264, 314
 terminazione 314, 315f
 ventrale (anteriore) 263-264, 280f, 303, 314
 spinocervicale 267
 spino-olivare 268
 spinoreticolare 267
 spinotalamico 258, 260, 264-267, 266f
 anteriore 265, 266f
 controlaterale 258
 dorsolaterale (posteriore) 265
 laterale 260, 265, 265f
 lesioni 273
 neuroni 265-266
 organizzazione segmentale 266f
 organizzazione somatotopica 265
 ventrale 265
 spinotettale 267, 279
 spirale del nervo cocleare 657
 tegmentale centrale 314f
 tegmentali discendenti 312
 tendini 129
 tettobulbare 295
 tettospinale 269-270, 283f, 295
 trigeminocerebellare 314
 vestibolospinale 270, 270f, 279
 laterale 270, 270f
 mediale 270, 270f, 294

fattore(i)

di crescita
 ciliare (CNTF) 208
 dal rene embrionale 1265
 dei fibroblasti (FGF) 11, 208, 768, 769f, 958
 dell'endotelio vascolare (VEGF) 179
 dell'osso 97
 derivato dalle piastrine (PDGF) 81, 1264
 nervoso (NGF) 208

polipeptidici 11
 trasformante β (TGF- β) 97, 98
 guarigione delle ferite senza esiti
 cicatriziali 181
 di determinazione miogenica 123-124
 di determinazione testicolare (TDF) 1275
 di necrosi tumorale- α (TNF- α) 81, 89, 1188
 di trascrizione
 Nxx2-5 938-939
 T-box 938, 942, 946f
 di von Willebrand (vWF) 150
 intrinseco 1096
 neurotrofico di derivazione encefalica (BDNF) 208
 promuovente la fase M 21
 promuovente la fase S (SPF) 21
 stimolante colonie macrofagiche 99
 stimolanti colonie (CSF) 87

feedback
 circuiti, ormoni 37
 ipotalamo 37

fegato 1216f, 1216-1229
 anatomia di superficie 1089f, 1091
 apparato di sostegno 1218
 arterie 1223f, 1223-1224, 1227
 aspetto 1216
 cellule 1227f, 1228f, 1228-1229
 connessioni 1221-1222
 connessioni peritoneali 1150f, 1151-1153, 1154f
 crescita 1216
 dimensioni 1216
 dolore riferito 1226
 facce 1216-1218, 1217f
 fessure 1219f, 1219-1220
 fetale 1227
 funzioni 1216
 innervazione 1226
 legamenti 1107, 1221-1222
 lobi 1218, 1226
 neonato 1099, 1100f, 1101f
 organizzazione lobulare 1227, 1227f
 parenchima 1227
 peso 1216
 rapporti 1217f
 rigenerazione 1227
 segmenti 1218-1221, 1220f, 1221f
 settori 1219f, 1219-1221
 struttura microscopica 1226-1229, 1227f, 1228f
 suddivisione 1218-1223, 1219f
 sviluppo 1098f, 1098-1099, 1226
 vasi linfatici 1226
 vene 1220-1221, 1224-1226, 1228

femore 1424-1431, 1425f, 1426f
 anatomia di superficie 1400
 anomalie congenite 1410
 apporto arterioso 1429-1430, 1430f
 arterie 1458
 articolazione dell'anca 1455
 biomeccanica 1458-1459
 cartilagine epifisaria 1430-1431
 collo 1410, 1425, 1426f
 diafisi 1400, 1425f, 1426f, 1427-1428
 drenaggio venoso 1429-1430
 estremità distale 1427, 1427f
 fratture 1429-1430
 grado dell'obliquità 1424
 grande trocantere 1400, 1425-1426, 1426f, 1428
 infezione 1431
 innervazione 1430
 inserzioni muscolari 1428-1429
 misurazione della lunghezza fetale 1409, 1410f
 nei movimenti del ginocchio 1472-1473, 1475f

neonatale 1410
 ossificazione 108, 1430, 1430f
 piccolo trocantere 1426, 1426f, 1428
 struttura 1428, 1429f
 superficie patellare 1427
 superficie tibiale 1427
 sviluppo 1408
 testa 1400, 1410, 1425, 1426f, 1455

fessura(e)
 antitrangoloelica 629
 cervelletto 300, 302f
 paramediane 300f
 posterolaterale 217
 postpiramidale 217
 prepiramidale 217
 prima 217
 seconda 217
 sviluppo 217
 corioidea 222-223, 235-237, 237f, 239-240, 666
 del fegato 1219f, 1219-1220
 del legamento rotondo 1219
 del legamento venoso 1220
 di filtrazione, capsula di Bowman 1314, 1315f
 di Gans 1219-1220
 di Santorini 631
 faringee 604
 intercrurale 302, 303f
 interglutea 1399, 1403
 interlobari 929
 intratonsillare 571
 ipofisaria 331
 laterale 224
 linguogengivale 613
 mediana
 anteriore del midollo spinale 213, 256f, 780
 bulbo 277
 nella cartilagine auricolare 630
 ombelicale 1219
 orbitaria 673
 inferiore 387, 399, 469, 524, 673, 673f, 674f
 superiore 408, 526, 544, 673, 673f, 674f
 osso 96
 ottica 666
 palpebrale 688
 petroclivale 409, 415
 petro-occipitale 409
 petrosfenoidale 409
 petrosquamosa 400, 625, 628
 petrotimpanica 400, 532, 625, 634
 portale 1219
 pterigoidea 526
 pterigomascellare 398
 sclerotomica intrasegmentale 772
 sinaptica 122
 squamotimpanica 400, 532, 625, 627
 trasversa 240
 venosa 1220

feto
 cavità peritoneale 1110
 cavità timpanica 633
 centri di ossificazione 107
 colon 1103
 cono midollare 780
 cristallino 707, 708f
 cuore 954
 curvature della colonna vertebrale 729
 derma 176
 emoglobina 77
 eritrociti 77
 fegato 1227
 femore 1430f

ghiandole surrenali 1111
 guarigione delle ferite 181
 imaging della testa 623
 istmo aortico 1067
 liquor cefalorachidiano 221
 melanociti 175
 midollo osseo 85
 milza 1246
 movimenti respiratori 935, 960
 muscolo 125
 ombelico 1125
 osso 101
 ovaie 1373
 percezione dei suoni 664
 peristalsi esofagea 1094
 produzione di urina 1261
 prostata 1338
 rene 1264, 1302
 resistenza vascolare polmonare (RVP)
 961
 secrezione acida gastrica 1096
 stima delle dimensioni del torace 938
 sviluppo dei linfociti 85
 tessuto di cromatina extrasurrenalico 196
 testicoli 1345
 vasi ombelicali 1115-1116
 villi aracnoidi 242

fibra(e)
 a catena nucleare 69
 a sacco nucleare 69
 afferenti
 gruppi I, II, III, IV 121
 striate 338
 arciformi
 esterne 281f
 interne 279
 arcuate delle guaine dei tendini dei flessori
 908
 cerebellorubre 293
 collagene 39f, 42
 complesso fasciale palmare 891
 crociate delle guaine dei tendini dei flessori 908
 del cristallino 669, 706-707, 707f
 di Henle 714
 di Purkinje 1056
 di Sharpey 101, 508, 510, 513, 515f
 elastiche 42f
 cartilagine elastica 94-95
 derma 165
 elastina 42
 gustative dei nervi cranici 279
 legamenti 130
 motorie dei nervi cranici 210
 muscolari 116
 a contrazione lenta 122
 a contrazione rapida 122
 a fibbia 1166
 crescita e regolazione della lunghezza 125
 di tipo clasp 1175
 differenziazione 125
 extrafusali 61
 formazione 124f, 124-125
 gastriche 1175
 intrafusali 61
 lisce 139, 139f, 140f, 143
 reinnervazione 122-123
 scheletro 116, 116f, 117f, 118f, 119f, 120f
 sviluppo 125
 tipo I 122, 123t
 tipo II 122
 tipo IIA 122, 123t

tipo IIB 122
 tipo IIX 122, 123f
 trasformazione 123

nervose
 adrenergiche 152
 afferenti
 gruppi I, II, III, IV 61
 intramuscolari 142
 viscerali 195
 arciformi esterne 287
 arcuate 263, 366
 associative 366-368
 basilari 656
 β -efferenti 71
 classificazione A B C 61
 colinergiche 152
 commessurali 366, 368-369
 corticipete 224
 corticobulbari 370
 corticocorticali 348, 357
 corticofughe 189, 224, 370
 corticonigrali 292
 corticonucleari (corticobulbari) 189
 corticopontine 286, 292, 316, 354
 corticorubrali 293, 370
 corticospinali 189, 214, 370
 corticostriate 354
 corticotalamiche 320
 corticotettali 354
 dolore viscerale 195
 efferenti
 autonome 73
 mieliniche (β) 71
 fibre "a U" 366
 frontopontine 286, 291f, 292, 370
 γ -efferenti (fusimotorie) 71, 121
 midollo spinale 258
 genicolocorticali 356
 gruppo A 61
 gruppo B 61
 gruppo C 61
 intersegmentali 214
 intrafusali 70f, 71
 ipotalamospinali 271
 muscoidi 217, 303, 306f, 306-307
 afferenti primarie 303
 connessioni afferenti 314f, 314-315, 315f
 formazione ippocampale 363
 pontocerebellari 302
 reticolocerebellari 315
 terminazioni 314
 trigeminocerebellari 314
 vestibolocerebellari 315
 nervi spinali 786
 nervo vestibolare 655
 occipitopontine 292
 olivocerebellari 283f, 307
 pallidotalamiche 341
 parietopontine 292
 periferiche 61
 pontocerebellari 286
 proiettive 224, 366, 370-371
 rampicanti 303, 305f, 305-309, 306f, 308f
 reticolocerebellari 314
 simpatiche postgangliari dell'esofago 1027
 simpatiche vasomotorie dell'esofago 1027
 sostanza bianca spinale 262
 spinocerebellari 314
 spinoreticolari 315
 striatonigrali 339

striatopallidali 341
 temporo pontine 292
 trigeminocerebellari 314
 trigeminotalamiche 284
 vestibolocerebellari 314

reticolari 42-43
 reticolospinali 296
 retinogenicolate 294
 secretomotorici 37
 trasverse del ponte 285-286
 zonulari 706

fibula 1390, 1484f, 1485f, 1486-1487
 diafisi 1401, 1403, 1486-1487
 estremità distale 1484f, 1485f, 1505
 innervazione 1487
 inserzioni muscolari 1485f, 1487
 malleolo laterale 1401
 neonatale 1410
 ossificazione 1487
 testa 1401, 1403, 1486
 vascolarizzazione 1487

filamento(i)
 actina 13, 14f
 muscolo liscio 142
 cheratina 17, 26
 cheratina citoplasmatica 161
 fibronectina 43
 intermedi 13, 14f, 15f, 15-17
 cheratina 45
 muscolo liscio 142
 neuroni 15f
 nucleo 17
 proteine 17
 lunghi del sarcomero 119
 miosina, muscolo liscio 142
 proteine disgiungenti 13
 slittamento 122
 sottili 14, 117f, 122
 muscolo liscio 143
 spessi 117f, 122
 muscolo liscio 143
 unità di lunghezza 16

film lacrimale
 precorneale 691
 preoculare 690, 692, 693f

filo terminale 214, 744, 746, 780, 792

filtrazione glomerulare 1311f, 1313f, 1315f, 1316
 velocità (VFG) 1316
 alla nascita 1267

fimbria
 del fornice 359
 delle tube uterine, sviluppo 1271
 ippocampo 224
 ovarica 1372
 tube uterine 1372

finestra
 aortopolmonare 1030, 1066, 1067f
 del vestibolo (finestra ovale) 610, 636, 644
 della chiocciola (finestra rotonda) 636, 646
 osso 96

fistola(e)
 aortocavali 1139
 branchiali 429
 carotico-cavernosa (FCC) 417
 coronarie 1062
 della camera cardiaca 1062
 vescicovaginali 1359

flagello 24
 movimento 15

flessione (movimento) 115
 ginocchio 1472-1474

polso 903
 plantare 115, 1534

fiessura
 angolare, dello stomaco 1109
 cervicale 199, 201f
 duodenale
 inferiore 1178
 superiore 1177-1178
 duodenodigunale 1090, 1178f, 1179
 encefalo intermedio 214
 epatica 1178, 1190-1191, 1197, 1198f
 mesencefalica 199, 201f
 pontina 199, 201f, 214
 splenica 1110, 1190, 1191f, 1197, 1199, 1200f
 apporto arterioso 1205

flocculo, cervelletto 302, 302f, 304f, 315-316, 317f, 318
 controllo dei movimenti oculari 682

fluido
 endonevriale 61
 peritoneale, raccolte di 1161-1162
 scambio di, microcircolo 147
 seminale 1346, 1349
 testicolare, riassorbimento di 1346

flusso
 aereo glottico 598
 assoplasmatico 51
 mucociliare 561
 sanguigno cerebrale 251-252
 visivo 356

follicolo(i)
 anagen 167
 di Naboth 1370
 ghiandole endocrine 37
 linfatici 83, 84f, 1182, 1189
 appendice 84f, 1196
 linfoidi
 milza 1250, 1251f
 tonsilla palatina 571
 ovarici 1374f, 1374-1376, 1374f
 anormali 1375
 antrali (secondari) 1375, 1375f
 atresici 1375
 di Graaf (terziario) 1375-1376
 primari 1375, 1375f
 primordiali 1374-1375, 1375f
 rottura 1376
 pilifero 160f, 166, 166f, 167f
 primario tardivo 1375
 tessuto linfoide associato alla mucosa 84, 84f
 tiroide 454, 454f

fonazione 430, 484, 597-601
 controllo 592
 eloquio soffiato (*breathy*) 600
 suoni di consonanti (labiali) 483

fondo
 cistifellea 1230, 1234
 dello stomaco 1094
 dello striato 337, 338f
 stomaco 1164, 1164f, 1167
 utero 1362
 in gravidanza 1379
 vescica urinaria 1322

fontanella
 anteriore 385, 396, 402, 404, 623
 chiusura 402, 404
 mastoidea (posterolaterale) 386, 398, 402, 404, 623
 posteriore 396, 623, 726
 sfenoidale (anterolaterale) 396, 402, 623

forame(i) 96 *Si veda anche foro(i)*
 accessori 393

cieco 613, 614f, 617
 cranio 393
 della staffa 609
 giugulare 409
 grande ischiatico 1076
 incisivi 398
 interventricolare (di Monro) 360, 370
 intervertebrali 773
 ischiatico 1432, 1423f
 grande 1284, 1388, 1388f, 1423f, 1432
 piccolo 1388, 1388f, 1420, 1423f, 1432
 lacero 409
 lamina cribrosa 464
 magno 398, 409-410, 620
 mastoideo 410
 nervoso 646
 nutritizi
 diafisi femorale 1427, 1430
 fibula 1487
 tibia 1486
 occipitale, grande 620
 ossa parietali 407
 ottico 695
 otturatorio 1284, 1414-1415, 1417, 1420
 ovale dell'osso sfenoide 620
 piccolo ischiatico 1076
 sternale 966
 trasversario delle vertebre cervicali 380
 vascolare del collo del femore 1425

formazione
 ciclica di ponti trasversali 122
 del bolo 578-579
 ippocampale 330, 361, 361f, 362-363, 368f
 connessioni 363
 neuroni contenenti peptidi 363
 regioni cellulari 361f
 vie 363
 reticolare
 del tronco encefalico 682
 pontina paramediana 682f, 682-683
 sviluppo 216
 tronco encefalico 276, 291f, 295-298, 296f

fornice 368f
 congiuntivali 690
 dei vestiboli 495
 encefalo 224, 235-237, 237f, 330, 359-360, 368
 fimbria 359
 postcommessurale 330
 precommessurale 330
 vaginale 1359, 1362f

foro(i) Si veda anche forame(i)
 accessori, della mandibola 530
 apicale dei denti 508
 arcuato 737
 basivertebrali 735
 bulboventricolare 948
 caroticoclinoidale 408, 526
 cieco 277, 407, 461
 della sclera 695
 di Huschke 628
 di Luschka (laterale) 216, 235, 238, 240-241
 di Magendie (mediano) 216, 235, 239, 241
 di Vesalio (sfenoidale emissario) 400, 418, 526
 di Winslow (epiploico) 1100f, 1106f, 1107, 1109, 1152, 1152f, 1159
 etmoidale 673f, 674
 frontale 461
 giugulare 399, 410, 620, 627
 incisivo 387
 anteriore 470
 posteriore 470

infraorbitario 387, 395, 469-470
 interventricolare (di Monro) 221-222, 235-236, 239-240, 320, 945, 948
 primario 949
 intervertebrali 728, 731-734, 734f
 cervicali 734
 coccigeo 746
 diminuzione delle dimensioni 734
 limiti 734, 734f
 lombari 734
 lombosacrale 728, 734
 sacrali 742-744
 toracici 734
 lacero 400, 568
 lamina cribrosa 407
 linguali (genieni) 501, 528, 530-531
 mandibolare 385, 528, 530
 mascella 470
 mastoideo 398, 400, 625
 mentale 385, 395, 528, 530
 cambiamenti correlati all'età 530-531
 mentali accessori 385
 nasopalatino 387
 nutritizio
 clavicola 820
 omero 827
 osso 102-103
 osso scafoide 895
 radio 864
 ulna 868
 orbitari 673-674
 ottico 408, 672-673, 673f
 otturato 1076
 ovale 526, 568
 del cuore 947, 952
 chiusura 952
 neonato 954
 pervio 1042
 osso sfenoide 399-400, 409

palatino
 maggiore 387, 398
 minore 398, 471
 parietale 396, 461
 postglenoideo 625
 rotondo 409, 525f, 526, 544, 620
 sacrali dorsali 743
 sacrali pelvici 742-743
 sfenoidale emissario 400, 418, 526
 sfenopalatino 471-472, 554
 sopraorbitario 386, 393, 461
 spinoso 399-400, 409, 526
 squamoso 625
 stilomastoideo 400, 627
 tonsilla palatina 571
 trasversario delle vertebre cervicali
 735
 epistrofeo 738
 vertebra prominente 738

vascolari
 corpo vertebrale 732, 733f
 osso iliaco 1420
 vertebre cervicali 735
 vertebrale 728, 733f, 738f, 738
 lombari 730f, 740, 740f, 742f
 zigomaticofaciale 468
 zigomatico-orbitari 468
 zigomaticotemporale 468

forze di Starling 147
fossa
 acetabolare 1415, 1455
 ascellare 858f

canina 387, 468
 cavità peritoneale 1160-1161
 cerebrale laterale 223f
 cistica 1218, 1230
 condilare 727
 condiloidea 400
 coronoidea 864
 cranica 407-410, 408f
 anteriore 380, 398, 407-408, 408f, 416f
 media 380, 398, 408-409, 408f, 416f
 disposizione della dura madre 411
 fratture 634
 posteriore 380, 398, 408f, 409-410
 drenaggio venoso 253
 cubitale 809, 862
 anatomia di superficie 808f, 809
 vascolarizzazione cutanea 862
 dell'incudine 637
 della vena cava inferiore nel fegato 1218
 giugulare 627
 glenoidea, della scapola 821, 823, 833
 iliaca 1419
 differenze in base al sesso 1424
 incisiva 398, 468, 470, 497
 infraclavicolare 809
 anatomia di superficie 806, 808f
 intrateporale 396, 398-400, 468, 524-531
 arterie 540-541
 comunicazioni 524
 drenaggio linfatico 542
 drenaggio venoso 542
 infezione 473, 544
 limiti 524, 524f
 muscoli 537
 nervi 542, 544
 ossa 524-531
 spazi tissutali 531
 strutture accolte nella 524

inguinale 1157
 intercondiloidea 1427-1428
 interpeduncolare 290, 291f
 ipofisaria 408, 620, 621f
 ischio-anale 1209
 ischiofemorale 1296
 jaloidea 708
 lacrimale 470, 673f, 693
 malleolare 1487, 1505
 mandibolare (glenoidea) 396, 398, 532, 625, 628
 mesentericoparietale 1161
 nasale 398, 612
 navicolare 1330-1332
 olecranea 864
 olfattiva 562
 osso 95
 osso occipitale 725
 otturatorio 1368
 ovale 1041
 ovarica 1158, 1373
 palatine 498
 pararettale 1157
 paravescicale 1157
 per il sacco nasolacrimale 672
 per la ghiandola lacrimale 462
 peritoneale 1261
 piriforme 591
 pituitaria 408
 poplitea 1462, 1463f
 anatomia di superficie 1401f, 1403
 confini 1462
 contenuti 1462, 1463f, 1464f
 iniezione/aspirazione 1405

posteriore, malformazioni 224
 pterigoidea 399
 pterigopalatina 398-400, 468-469, 524f, 531, 535f,
 544-545, 547
 radiale 864
 retromolare 528
 romboidale 238, 285
 scafoidea 399-400
 del polso 904
 padiglione auricolare 628
 scapolare, fasce 818
 semilunare 904
 sopraclavicolare
 maggiore 391, 424
 minore 390, 427
 sopraspinata 821-822
 sopravesciale 1157
 sottolinguale 528
 sottomandibolare 528
 sottoscapolare 821
 sottospinata 821-822
 subarcuata 410, 627
 temporale 396, 398
 tonsillare 570, 614
 triangolare 628
 trocanterica 1428
 trociare 462
 vermiana 726
 vestibolare 1358

fossetta

della testa del femore 1425, 1455
 di Rosenmüller 535f
 digastrica 528
 gastriche 1172, 1173f, 1174f, 1174
 ghiandolari dello stomaco 1096
 glutee (di Venere) 1399
 inguinale laterale 1276
 oblunga 584
 osso sacro 766
 otica 663
 pterigoidea 530
 scafoidea, osso sfenoide 527
 sopratonsillare 571
 triangolare 584

foto-recettore 12, 709-711

retinico interno 713

fovea

del quarto ventricolo 239
 etmoidale 562
 osso 96
 palatina 570
 retina 709, 714, 714f

frattura(e)

a scoppio 473, 673
 acetabolare 1415
 base cranica 474
 cartilagine tiroidea 590
 caviglia 1517
 collo del femore 1429-1430
 complesso nasoetmoidale 472-473
 complesso zigomatico 472
 costali 972
 cranio 393
 da avulsione delle apofisi pelviche 1417
 del corpo dell'omero 828
 del corpo della clavicola 830
 dell'omero 825
 della clavicola 817, 838-839
 della fibula 1446
 della tibia 1482
 dente dell'epistrofeo 738

di Guérin 473
 guancia 473
 mandibolare 472, 474, 531, 532, 534
 orbitarie 473, 673
 orizzontali della faccia 527
 ossa mascellari 472-473
 ossa metatarsali 1513
 ossa nasali 472-473, 551
 osso etmoide 472-473
 osso frontale 472
 osso mascellare 472
 osso sfenoide 472
 osso zigomatico 526
 patella 1464
 piramidali 473
 riparazione/guarigione 101
 scheletro faciale 472-474, 477-478
 seno frontale 472
 talo 1509
 tetto della cavità timpanica 634
 zigomatiche 460, 472

frenulo

del clitoride 1357f, 358
 del pene 1349
 del velo 218
 del velo midollare 290
 giunzione ileocolica 1195
 labiale 495, 495f
 linguale 387, 496

funicolo

anteriore, midollo spinale 780
 anterolaterale, midollo spinale 780
 laterale, midollo spinale 780
 posteriore, midollo spinale 780
 spermatico 1347, 1348f
 contenuto 1341f, 1347, 1348f
 fasce 1347

G

gamba 1481-1499

anatomia di superficie 1401, 1401f
 arterie 1495-1497
 compartimenti 1391, 1481-1482, 1483f
 anteriore (gruppo degli estensori) 1391, 1481,
 1483f, 1487-1490, 1488f
 innervazione 1481
 laterale (dei muscoli peronei) 1391, 1481,
 1483f, 1488f, 1490-1491
 vascolarizzazione 1490, 1509f
 posteriore (dei flessori) 1391, 1481, 1491-1495
 gruppo profondo 1483f, 1492-1495,
 1493f, 1494f
 gruppo superficiale 1463f, 1483f, 1491f,
 1491-1492
 pressione normale 1390
 cute 1481
 vascolarizzazione 1393f, 1481
 innervazione 1498-1499
 insufficienza venosa 1498
 lembi perforanti 1497
 muscoli 1391, 1487-1495
 ossa 1482-1487
 tessuti molli 1481-1482
 vene 1497-1498

ganglio(i) 64-65, 65f, 641

acustico 211
 aorticorenali 1079
 articolazione sacrococcigea 1079
 autonomi 65

cardiaci 1064-1065
 celliaci 1079
 cervicale 785
 medio 384, 447f, 451-452
 simpatici 392
 superiore 212, 384, 446f, 451, 658, 703
 cervicotoracico (stellato) 384, 392, 452, 805, 1018
 blocco 392
 rami 452
 rapporti 807f
 ciliare 194, 212, 383, 387f, 687f, 687, 703
 radici 687, 687f
 cocleare (spirale) 64
 cranici 211
 del nervo vago 449
 delle radici dorsali 47
 cervicali 445
 herpes zoster 64
 neuroni sensitivi 64, 64f
 sviluppo 210
 di Gasser 411
 di Walther (Impari) 1079
 enterici 65, 65f
 faciale 212
 fibre afferenti viscerali 195
 frenici 1012
 genicolato del nervo faciale 211, 641
 herpes zoster 64
 giugulare 449
 giugulare del nervo vago 211
 impari (di Walther) 1079
 lombari 1294
 mesenterico superiore 1080
 nervo accessorio 211
 nervo glossofaringeo 448
 nervo ipoglosso 211
 nodoso del nervo vago 211, 449
 otico 194, 212, 384, 387f, 544, 603, 640
 pancreatici 1242
 paracervicali 1368
 parasimpatici 65, 212
 testa 383, 387f
 petroso del nervo glossofaringeo 211
 prossimale del nervo faciale 211
 pterigopalatino 194, 212, 384, 387f, 545, 546f,
 547, 558, 687
 sacrali 1294
 sensitivi 64
 simpatici 212
 cervicali 453
 lombari 1078, 1148
 sacrali 1079
 simpatico cervicale superiore 1064
 sistema nervoso autonomo
 addominopelvici 1079-1082
 sottomandibolare 194, 212, 383, 387f, 451, 518
 spinali 781f, 782, 785
 lesioni 791-792
 segmentazione vertebrale 772
 spirale (cocleare) 64, 646, 651f, 654, 659f
 splanchnico 1018
 superiore del nervo glossofaringeo 211
 terminale 192
 toracico 1018
 trigemino 64, 212
 herpes zoster 64
 uterino cervicale 1368
 vertebrale 452
 vestibolare 211, 655
 vestibolococleare 663, 664
ganglio(i) della base *Si veda nucleo(i) della base*

gemma

dentaria 402
 mammaria 984, 1282
 osteogenica 103
 polmonare 609, 936, 958, 1098f
 tracheale 958
 ureterale 1261-1262, 1263f

gengiva 387, 495f, 495-496

innervazione 496, 516f
 sviluppo 614-615, 615f

genitali esterni

maschili 1349-1356
 innervazione 1328f
 organizzazione 1280
 sviluppo 1280f, 1280-1282, 1281f
 5- α -dihidrotestosterone 1282
 femmina 1280f, 1282
 maschio 1280f, 1281
 stadio indifferente 1280f, 1281f, 1281

ghiandola(e) 35, 37, 1330

anali 1209, 1210f, 1213
 intersfinteriche 1213
 apocrine 36, 169, 175
 appendice 79f, 1190, 1196
 areolari 981
 aritenoidi 588
 puccini 458, 519
 bulbouretrali 1280, 1332, 1334f, 1349
 canale alimentare 1084
 cardiaci
 esofagee 1028
 stomaco 1174
 ceruminose 629
 collo, sviluppo 617-619
 composte 37
 controllo della secrezione 37
 di Bartolino 1357f, 1358
 di Bowman 556
 di Brunner 1186f, 1189
 sviluppo 1102
 di Cowper 1349
 di Krause 691
 di Littre 1349
 di Meibomio 688, 690
 di Moll 689f, 690
 di Skene 1332, 1358
 di Wolfring 691
 di Zeis 689f, 690
 endocervicali 1370, 1370f
 endocrine 37
 endometriali 1368-1369
 epiteliale 36f
 esocrine 35-36
 classificazione 36, 36f
 controllo della secrezione 37
 meccanismi secretori 35
 pluricellulari 36
 esofagee 1028
 gastriche 1173-1174, 1174f
 principali 1173
 innervazione 37
 intestinali (cripte) 1186, 1187f, 1188, 1214f, 1215
 labiali 519
 lacrimale 670, 691-692, 692f
 mammaria 931
 merocrine 36
 mucose (mucosecarnenti) 37
 acini 37
 albero bronchiale 1006
 delle vie aeree, sviluppo 959
 esofago 1028

laringe 588

palato molle 570
 tubuloalveolari dei dotti biliari 1235

olfattive 556

olocrine 36

palatine 519

palpebrali 670, 690

paratiroidi 455-456

drenaggio linfatico 455
 inferiori 455, 455f, 618
 neonato 618
 struttura microscopica 455, 456f
 superiori 455, 455f, 618
 sviluppo 617-618, 618f
 tumore 455
 vascolarizzazione 455

parauretrali 1280, 1332, 1357f, 1358

parotide 491f, 491-492, 517

accessoria 491
 drenaggio linfatico 492
 infiammazione 492
 innervazione 492, 544
 rapporti 491, 491f
 struttura microscopica 519, 521f
 strutture interne 492
 superficie anatomica 387-388
 sviluppo 614
 vascolarizzazione 492

periuretrali 1329, 1349

piloriche 1174, 1174f

pineale (epifisi cerebrale) 334, 369

arterie 334
 calcificazioni 334, 335f
 secrezioni 334
 vene 334

pituitaria (ipofisi cerebrale) 203, 331-333 *Si veda*

anche ipofisi
 alla nascita 204
 apporto arterioso 250
 circuiti di feedback endocrini 37
 ormoni 331-332
 rapporti 331
 sviluppo 203, 620

pluricellulari 36

prepuziali 1350

prive di dotti escretori 35

prostatica 1280

salivari 458, 516-521, 517f

buccali 519
 cambiamenti correlati all'età 521
 cisti da ritenzione 518
 controllo dell'attività 520
 estremità secretoria 519, 520f
 innervazione 520, 520f
 labiali 519
 linfonodi 520
 maggiori 494
 minori 494-495, 498, 519
 sviluppo 614
 neonati 521
 palatine 519
 secrezioni 516
 struttura microscopica 519,
 520f
 sviluppo 613-614

sebacee 160f, 166f, 168-169, 169f

ectopiche 494
 labbra 458
 mammella 981
 palpebre 690
 sviluppo 175

sieromucose 555

tonsilla faringea 568

sierose 37

albero bronchiale 1006

di Von Ebner 503, 519

sottolinguale 503f, 518

arterie 518
 cisti da ritenzione 518, 519f
 drenaggio linfatico 518
 innervazione 518
 struttura microscopica 519, 521f
 sviluppo 614

sottomandibolare 391, 503f, 517

arterie 518
 drenaggio linfatico 518
 innervazione 518
 porzione profonda 517, 517f
 porzione superficiale 517
 rapporti 517
 struttura microscopica 519, 521f
 sviluppo 614

sottomucose

duodenali (di Brunner) 1186f, 1189
 vie aeree di conduzione 1006

sudoripare 35, 169-170, 170f

eccrine 169-170, 175

sviluppo 175

surrenale 1253-1258, 1253f, 1254f, 1306f, 1307f

alla nascita 1253
 anomalie 1111
 arterie 1254, 1254f, 1255f, 1256
 corticale 1253, 1255f, 1256, 1257f
 destra 1253, 1254f, 1305
 dimensioni 1253
 ectopica 1347
 fetale 1111
 forma 1253
 innervazione 1256
 iperplasia congenita 1111
 midollare 1253, 1255f, 1256-1257, 1257f
 neonatale 1111, 1267f
 noduli accessori 1253
 pazienti obesi 1258
 peso 1253
 resezione 1257-1258
 sinistra 1253-1254, 1254f, 1305
 struttura microscopica 1256-1257
 sviluppo 1111
 tessuto ectopico 1253
 tumori 1256-1257
 vasi linfatici 1143, 1256
 vene 1254f, 1256
 zona corticale 1111
 zona midollare 1111

tarsali 168, 688, 690

occlusione 690

sviluppo 670

tiroide 390, 452-454

arterie 442f, 446f, 453
 differenza tra i sessi 452
 fascia 596
 follicoli 454, 454f
 imaging 453, 454f
 innervazione 453
 istmo 452
 linguale 453, 499, 617
 lobi 452
 masse aberranti 617
 neonato 617
 rapporti 453
 stima delle dimensioni 452

struttura microscopica 453
superfici 453
sviluppo 617, 618f
tessuto ectopico 453, 617
vasi linfatici 453
vene 441f, 442f, 453
tiroidee accessorie 453
tubulari 36
albero bronchiale 1006
unicellulari 36
uretrali 1280, 1330, 1332
uterine 1376-1378
vestibolari maggiori 1280, 1357f, 1358

ginocchio
capsula interna 371f
corpo calloso 368
del prete 1472
della capsula interna 370
della lavandaia 1472
valgo 1410
varo 1410

giro *Si veda anche* circonvoluzione
dentato 224
di Heschl 660
emisferi cerebrali, sviluppo 224
olfattivo 224
paraolfattivo 224
paraterminale 224

giunture tendinee 879

giunzione(i)
a *fascia adherens* 155
aderenti 28
anorettale 1208, 1211f
anteriore del polmone 1030
asimmetriche 28
bilopancreatica 1232-1233
bulboventricolare 948
caudoneurale 198
cervicovaginale 1287
corticomidollare 87
dermoepidermica 161, 166
di ancoraggio 28
dotto cistico-dotto epatico 1231
gastroesofagea 1166
anatomia di superficie 1089f, 1090
dolore riferito 1172
gradiente di pressione 1166
mucosa 1028
ileocecale (ileocolica) 1190, 1195, 1196f, 1197f
intercellulari 26, 28
comunicanti 29
specializzate 28
meccaniche, delle fibre del cristallino 707, 707f
mesodiencefalica 312
miotendinea 129
mucocutanea 688
mucogengivale 495
neuromuscolari (mioneurali) 71-73
autonome 72-73
muscolo liscio 142
muscolo scheletrico 71, 72f, 121-122
sviluppo 124
occipitocervicale 774
anomalie delle ossa 774
embrione (stadi 12-15) 774, 776f
segmentazione 774, 776f
sviluppo 774
occludenti 28
osteotendinee 130
peduncololaminare 735
petro-occipitale 399-400

petrosfenoidale 399
pieloureterale 1307-1308
ostruzione 1303-1304, 1308
pontobulbare, lesioni 298
posteriore del polmone 1030
principale, sviluppo del cuore 948
radice del nervo-midollo spinale 73f
safenofemorale 1405, 1450
sclerocorneale 688, 695-696, 698
seni trasverso-sigmoideo 385
senoatriale 942
senotubulare 1052f, 1052-1053
serrata(e) 24, 26-28
simmetriche 28
squamocollonare 1370
tra dotto di Müller e seno urogenitale 1280
uretero-vescicale 1320-1321
xifosternale 1088
zigapofisarie, sviluppo 772

giabella 386, 393, 461
alla nascita 402

glande
clitorideo 1281, 1358
penieno 1281, 1349-1350, 1350f
cute 1349
innervazione 1353, 1356f

glaucoma 695, 705-706, 716, 718
primario ad "angolo aperto" 696, 705
primario ad "angolo chiuso" 705

glicoproteina(e)
adesive 41-43
associata alla mielina 58

glicosaminoglicani (GAG) 43
cartilagine 91
cute embrionale 176
cute fetale 176

giobo pallido 336, 340-341
cellule 341
connessioni 340-341, 341f, 342f
dorsale 337
lesioni 343
segmenti 337, 340-341
stimolazione cerebrale profonda 343, 344f
ventrale 337

globulina 77

glomerulo(i)
celomatici (esterni) 1259, 1260f
interni 1259, 1260f
omentali 1155
renali 1312
struttura 144
sviluppo 1259, 1261
sinaptico 51, 51f

giomo 148
aorticopolmonare 1066
carotideo 436, 437f
rami vagali per il 449
vascolarizzazione 436

Golgi
apparato (complesso) di 7f, 8
organi tendinei di 69, 69f

gonadi 1275
discesa 1276-1277
drenaggio linfatico 1143
sviluppo 1273, 1274f, 1275
stadio ambisessuale-indifferente 1261f, 1268, 1270f, 1274
stadio precoce 1268, 1270f, 1274f

grande omento 1150, 1151f, 1153f, 1155, 1164, 1190
feto 1155
funzioni 1155

intrappolamento cellule maligne 1149
neonatale 1110
struttura 1152f, 1155
sviluppo 1096, 1100f, 1101f, 1106f, 1108
vascolarizzazione 1155

grandi labbra 1357, 1357f
drenaggio linfatico 1300
innervazione 1359

granulazioni aracnoidee 242, 243f, 413, 414f, 415f

granulo(i)
azzurrofilii 78
basofili 79
cheratoalini 162, 175
di Birbeck 89, 165
di glicogeno nel muscolo scheletrico 120
di neuromelanina 292
di Nissl 48, 49, 50f
eosinofili 78-79
lamellari 162
lipofusina 154
littici, linfociti T 81
neutrofili 78
piastrine
α 81
δ 81
λ 81-82
pigmentati, neuroni 48
zimogeni 519

granzima 81
B, apoptosi 29

gravidanza 1378-1383
adattamenti del pavimento pelvico 1381
articolazione sacroiliaca 1432
cambiamenti della mammella 981, 986-987
cambiamenti di posizione dell'intestino 1380
cervice in 1379f, 1380
compressione aortocavale 1380
corpo luteo 1376
crescita dei peli 168
forma del pavimento pelvico 1286
immunoglobuline 80
modifiche della pelvi 1381
ovalie 1373, 1380
rapporti anatomici dell'utero 1380-1381
ureteri 1380
utero in 1379f, 1379-1381
vene uterine 1380

guaina
ascellare 426, 796
bicipitale 837
brachiale 796
carotidea 380, 426
infezioni 573
caudale 16
dei nervi spinali 784
dei tendini dei muscoli flessori delle dita dei piedi 1527, 1527f
del legamento rotuleo 1466
del processo stiloideo 627
di Glisson 1219, 1223
di Waldeyer 1318
digitale laterale 891, 893f
endomisio 120
epimisio 120
femorale 1413, 1446
fibre dei tendini dei muscoli flessori delle dita 908, 909f
linfoide periarteriolare (PALS) 1250, 1250f
macrofaga periarteriolare 1251
mielinica 62
muscoli retti 675

muscolo retto dell'addome 1123, 1124f, 1125, 1125f
 nervi ottici 242
 neurovascolare ascellare 820
 traumi 820
 pelo 167-168
 per i nervi cranici 410
 perimio 120
 psoas 1433
 sinoviale 129
 caviglia 1502, 1502f, 1503f
 dei tendini dei muscoli estensori delle dita 908-909, 1502, 1502f, 1503f
 dei tendini dei muscoli flessori delle dita 908, 909f, 910f, 1502, 1502f, 1503f
 tendine 129
 tessuto connettivo dei nervi periferici 60f, 61
guancia 458, 494
 arterie 494
 caratteristiche esterne 458
 fratture 473
 innervazione 494
 lacerazioni 492
 linfonodi 487
 mucosa 458
 muscoli 481
 ossa 398, 468, 468f
 sviluppo 612, 614

H

habenuia perforata 646, 650
haustro, intestino crasso neonatale 1104
herpes zoster (fuoco di sant'Antonio) 64
HIV (virus dell'immunodeficienza umana) 81
homing 13, 26

I

iato *Si veda anche* apertura
 adduttore 1444
 del diaframma 1163
 aortico 1010, 1076
 esofageo 1010, 1076
 del faciale 409
 del muscolo elevatore dell'ano 1286
 esofageo 1163
 mascellare 470, 563
 muscolo miloioideo 497
 osso 95
 per il nervo grande petroso 409
 popliteo 1467, 1478
 sacrale 743, 744f, 766, 782, 782f, 1400
 semilunare 553, 562
 urogenitale 1286
ileo 1177, 1181f, 1181-1185
 arcate vascolari 1182, 1182f
 arterie 1181f, 1183-1184, 1184f
 differenze anatomiche con il digiuno 1181-1182
 diverticolo congenito (di Meckel) 1182
 dolore riferito 1186
 imaging 1181f, 1182f
 innervazione 1185
 mesentere 1182
 neonati 1410
 ossificazione 1408
 sviluppo 1099
 terminale 1177, 1181, 1181f
 mesentere 1156

vasi linfatici 1184
 vene 1184
ilo
 della circonvoluzione dentata 362
 epatico 1222, 1222f
 ghiandola surrenale 1253-1254
 linfonodi 82-83
 neurovascolare 120
 polmone 992-996
 renale 1305, 1306, 1306f, 1308f
 splenico 1247
imene 1359
 assente 1361
 sviluppo 1271
impronta
 colica 1199
 della milza 1247
 digitale 178, 889
 sul polmone 991f, 993
 trigeminale 409, 627
incisura(e) 95
 acetabolare 1415, 1455
 angolare 1164
 cardiaca 989, 993
 cardiaca, dello stomaco 1164
 clavicolare 820-821, 965, 966f
 costali 966, 966f
 di Schmidt-Lanterman 57, 62
 epatica destra 1219
 etmoidale 462-464
 fibulare 1483
 frontale 461
 giugulare 389, 627, 727, 820-821, 931, 966, 966f
 interartenoidea 588
 intertragica 629, 629f
 intervertebrale 733, 737
 ischiatica 1422
 grande 1419
 lacrimale 469
 lobulare caudale 550
 mandibolare 396, 528
 mastoidea 400
 nasale 386, 462
 preoccipitale 351f, 354
 di Meynert 355
 radiale 864-865, 867
 semilunaris 528
 sfenopalatina 471-472
 sigmoidea 528
 sopraorbitaria 386, 461-462
 soprascapolare 821-822, 822f
 soprasternale 389, 931, 934, 966
 spinoglenoidea 821, 823-824
 sternale 390
 sul foro giugulare 400
 sulla milza 1246-1247
 superficie cerebrale 347
 tentoriale 411
 tiroidea 389, 584
 trigeminale 409
 trocleare 863, 867-868
 ulnare 864
 vertebrali 734, 738, 740
incontinenza
 anale 1215
 da stress 1326, 1334
 urinaria 1297
incudine 632f, 633, 638, 638f
 movimenti 639
 ossificazione 639
 sviluppo 606, 664

infezione
 denti 427
 diffusione nel collo 426, 573
 femore 1431
 fossa infratemporale 473, 544
 fratture zigomatiche 473
 guaina carotidea 573
 mano 894
 polpa dentaria 513
 proveniente dallo spazio pterigomandibolare 544
 seni paranasali, diffusione dai 563
 spazio di pericolo 573
 spazio intrafaringeo 573
 spazio parafaringeo 573
 spazio peritonale 573
 spazio retrofaringeo 573
 spazio submasseterino 538
 vertebre 763
infiammazione
 borse del ginocchio 1472
 ghiandola parotide 492
 guarigione delle ferite 179
 laringea 590
 mastociti 41
 neurogena periferica 196
 peritoneale 1161
 permeabilità endoteliale 147
infrazione di Freiberg 1513
infundibolo 1306
 cuore 1042-1043, 1045
 etmoidale 553, 562-563
 follicolo pilifero 167
 ipotalamo 327, 331
 osso etmoide 466
 sottopolmonare 949
 tube uterine 1372
instabilità
 atlantoassiale 774
 patellare 1473
insufficienza
 cardiaca 157
 renale 1327
 velopalatina (IVP) 569
 venosa della gamba 1498
insula 347, 355f, 357-358, 358f
 connettività 357-358
 proiezioni dall'amigdala 365
 struttura interna 357-358
 superfici 358f
 sviluppo 223-224
integrità 26-27, 142, 150-151
interfaccia
 aria-lacrime 692
 dura-aracnoide 420
 lacrima-epitelio 692
interneuroni 47, 65
 corticali cerebrali 305-306
 deglutizione 580
 gangliari 65
 midollo spinale 213, 258
intestino
 anteriore 1093f, 1093-1094, 1096-1099
 ghiandole 1097-1099
 mesenterici 1096, 1100f, 1106f, 1107
 crasso 1190-1194, 1191f, 1196-1200, 1202-1215
 arterie 1191, 1194f, 1197-1198, 1202, 1205-1206
 occlusione 1192
 aspetto radiografico 1191, 1193f
 calibro 1190

contrazioni 1208
 differenze anatomiche con intestino tenue 1190
 drenaggio linfatico 1193, 1196f, 1199f, 1207
 funzione motoria 1208
 funzioni 1190
 in gravidanza 1380
 innervazione 1207-1208
 maturazione 1103-1104
 microstruttura 1191f, 1214f, 1215
 mucosa 1103
 regione media 1193, 1195-1199
 regione posteriore 1200-1205, 1207
 struttura 1190
 superficie esterna 1190
 superficie interna 1191
 sviluppo 1103, 1190
 tonaca mucosa 1190
 vene 1193, 1195f, 1199, 1206
 estremità terminale 1103-1104
 linfa 153
 maturità funzionale alla nascita 1105
 medio 1193, 1195-1199
 anomalie di rotazione 1100-1102
 ansa (intestinale primitiva) 1095f, 1099-1100, 1100f, 1101f
 arterie 1197-1198
 innervazione parasimpatica 1208
 innervazione simpatica 1208
 peritoneo 1109-1110
 sviluppo 1095f, 1099-1103
 vasi linfatici 1199
 vene 1199
 mesenterio neonatale 1110
 neonatale, flora batterica 1104-1105
 peritoneo 1151f
 posteriore 1199-1200, 1202-1205, 1207-1208
 arterie 1202, 1205-1206
 enterico 1103
 estensione 1093, 1093f
 innervazione parasimpatica 1208
 innervazione simpatica 1208
 peritoneo 1109-1110
 porzione allantoidea 1261, 1262f
 porzione enterica 1261, 1262f
 porzione urinaria 1262f
 primitivo 1103-1104
 vasi linfatici 1207
 tenue 1177-1189
 alla nascita 1103
 anatomia di superficie 1090
 differenze anatomiche con intestino crasso 1190
 fisiologia 1186
 funzioni 1186
 in gravidanza 1380
 ischemia 1183
 lunghezza 1177
 maturazione 1102-1103
 mesenterio 1090, 1156, 1177
 neonato 1103
 occlusione del lume 1102
 ostruzione 1181
 peritoneo 1109
 ricanalizzazione 1102
 stoma 1183
 struttura microscopica 1186-1189
 sviluppo 1099
 vasi linfatici 1184
 ipofisi 20, 331f, 332f *Si veda anche* ghiandola(e), pituitaria

adenoma 718
 controllo della secrezione 332f
 drenaggio venoso 333
 tumore 718
 vascolarizzazione 333
ipotalamo 322f, 326-331, 328f
 circuiti di feedback endocrini 37
 connessioni 330-331
 afferenti 330
 efferenti 330-331
 input aminergici 330
 controllo 327
 lesioni 327
 nuclei 327-330, 328f, 329f, 329t
 ruolo 326
 sviluppo 220
ippocampo 359-360, 362f
 connessioni 362, 362f
 inverso 359
 regioni 361, 361f
 strati 361
 struttura interna 361
 sviluppo 224
iride 669, 694f, 694-695, 698, 702-704, 705f, 706f
 arterie 700f, 704
 assente 666-667, 669
 cuore 668, 702
 muscoli 668, 702-704
 struttura 702, 705f
 sviluppo 667-669
 vene 704
ischio 1415, 1416f, 1420 *Si veda anche* osso dell'anca
 arterie 1421
 innervazione 1421
 inserzioni muscolari 1420
 nell'acetabolo 1415
 neonati 1410
 ossificazione 1417
 superfici 1420
 vascolarizzazione 1421
isole pancreatiche (di Langerhans) 1242
 sviluppo 1097
istmo
 aortico 951, 1067
 atriale sinistro (mitrale) 1047
 cerebrale 372
 cervice 1363, 1379
 del cingolo 359
 faringeo 567
 follicolo pilifero 167
 ghiandola parotide 491
 ghiandola tiroide 452, 617
 ghiandole gastriche 1173-1174
 meato acustico esterno 631
 mitrale (atriale sinistro) 1047
 organizzatore dell' 216
 orofaringeo 496, 496f, 570, 613
 prostatico 1338
 rene 1303, 1304f
 rombencefalo 199, 201f, 214, 216
 derivati 200t
 tuba uditiva 569
 tube uterine 1371-1372

L

labbro(a) 458-459, 495
 arterie del 495
 caratteristiche esterne 458-459
 dimensioni 458

drenaggio linfatico 487
 grandi 1357, 1357f
 innervazione 1359
 neonati 1282
 sviluppo 1280f, 1282
 innervazione 458, 495
 movimenti 480, 483
 mucosa 495
 muscoli 480
 piccole 1357f, 1358
 neonati 1282
 sviluppo 1280f, 1282
 posizione di contatto a riposo 459
 profilo trasversale 459
 protrusione 483
 superfici mucose interne 458
 sviluppo 612, 614, 615f
 terzo 1358
labbro(i) 113
 acetabolare 1455, 1458
 glenoideo 830f, 834, 836f
 inferiore 458-459
 neuroporo rostrale 198
 rombico 216
 superiore 458-459
 timpanico 650
 vestibolare 650
labiopalatoschisi 616
labioschisi 616, 617f
labirinto
 etmoidale 464-465, 620
 membranoso 644, 644f, 646, 648-650, 652-653
 sviluppo 663, 663f
 osseo 644f, 644-646
 struttura microscopica 646
 sviluppo 664
laccio linguale 496
lacerazione
 del centro tendineo del perineo 1298
 del cuoio capelluto 458
 del dotto toracico 1018
 della guancia 492
lacrimazione 692
lacrime
 drenaggio 691f, 692-693
 flusso 479, 691f
 volume 691
lacuna(e)
 cartilagine 92, 95, 103, 104f, 105
 di Howship 99
 osso 95, 98f, 98-99, 100f, 101f, 103, 107
 uretrali 1331-1332
 venose 413, 414f, 415f
lago lacrimale 688
lamella
 anulus fibroso 747f, 749
 atlante 736
 basale
 cornetto medio 554
 seno etmoidale 562
 costale 736
 vertebra prominente 738
 di pressione dell'osso dell'anca 1417
 elastica delle arterie 144, 144f, 151
 nucleo talamico ventrale posteriore 323
 osso 99
 stroma corneale 697, 698f
lamina(e) 17
 alare
 colonne cellulari 215
 dal labbro rombico 216

mesencefalo 218
 tubo neurale 200
 alveolari 513
 basale 24, 28, 38, 38f, 210
 cellule columnari 215
 cute 160, 161f, 176
 funzioni 38
 giunzione neuromuscolare 38
 mesencefalo 2 218
 metencefalo 216
 muscolare 120, 139
 muscolo liscio 139, 141f
 seno etmoidale 562
 tubo neurale 200
 buccale 528
 cartilagine tiroidea 584
 colloco inferiore 294
 corteccia cerebrale 347-349, 349f
 granulare esterna 347, 349f
 granulare interna 347, 349f
 piramidale 349f
 piramidale esterna 347
 piramidale interna (gangliare) 347, 348
 strato gangliare 349f
 strato molecolare (plessiforme) 347, 349f
 strato multiforme (fusiforme/pleomorfo) 347, 349f
 corticale 207, 225
 cribrosa 407, 715
 della sclera 695
 osso etmoide 462, 464
 sviluppo 620
 cricoidea 584, 619
 cuticolare 653
 del nucleo olivare principale 311-312
 del pavimento
 mielencefalo 216
 tubo neurale 200, 210
 densa 38
 cute 161
 dentaria 614, 615f
 di epatociti 1227-1228
 di Rexed 257, 257f
 fascio spinothalmico 265-267
 I-IV 257-258
 V 258
 VI 258
 VII 258
 VIII 258
 IX 258, 260
 X 258
 disco articolare temporomandibolare 533
 dura 513, 515f
 duttale 1099
 elastica
 arterie 144f, 144-145, 151
 fenestrazioni 151
 episclerale 695
 epistrotico 738
 epiteliali 1098
 fascia toracolombare 1133
 fibroreticolare 161
 fusca 698
 giugulare di crescita 404
 labiogengivale 614
 lacrimale 612
 legamento costoclaviculare 829, 829f
 linguale 528
 lucida 38
 cute 161
 marginale 257-258

midollare
 esterna 320
 interna 320, 325
 muscolo bicipite del femore 1445
 muscolo grande pettorale 842
 muscolo tricipite 849
 nucleare 17
 nucleo genicolato laterale 324f, 324-325
 orbitaria
 mascella 672
 osso etmoide 464, 672, 673f
 osso frontale 407, 462, 672, 673f
 orizzontale dell'osso palatino 471
 osso 96
 osso palatino 471
 palatine 612, 613f
 papiracea 672
 perpendicolare
 osso etmoide 464
 osso palatino 471
 propria 45, 151, 1084
 canale alimentare 1084
 esofago 1028
 intestino tenue 1188
 lingua 503
 mucosa nasale 555
 pieghe vocali 589, 589f
 stomaco 1174
 tube uterine 1372
 uretra femminile 1332
 vescica urinaria 1329
 pterigoidea 398, 527
 reticolare 28, 38
 condotto cocleare 650, 652f, 652-653
 sistema vestibolare 649
 retinacolo dei tendini dei muscoli flessori 890
 settale 235
 sopracciliare 695
 sopracorioidea 695, 698
 spirale ossea (primaria) della chiocciola 645-646, 650, 651f
 spirale secondaria della chiocciola 646
 splendens 111
 sternali 967
 terminale 219f, 220-221, 236, 238f, 369
 timpanica 398, 400, 625, 628
 alla nascita 402
 tiroidee 389
 ungueale 171, 171f
 vertebrali 733
 cervicali 734
 difetti 728
 lombari 740
 sacrali 742
 toraciche 738
 vitrea 699
laringe 582-602
 adito 572, 579, 587-588, 590
 alla nascita 615
 anomalie congenite 591
 arterie 594-595, 595f
 articolazioni 585-586
 asportazione, eloquio successivo all' 598
 bambini 582, 591
 calici gustativi 588
 carcinoma 590
 cartilagini 582, 582f, 583f, 997f
 chiusura 598
 differenze tra i sessi 582, 591
 epitelio 587
 esame laringoscopico 590, 590f

funzione 597
 generazione del flusso aereo 598
 infiammazione 590
 innervazione 595f, 595-597
 legamenti 582f, 586
 linguaggio 597-602
 membrane 586, 587f
 movimenti nella deglutizione 579-580
 mucosa 587-588, 591
 muscoli 591-594, 607
 drenaggio linfatico 595
 estrinseci 591
 intrinseci 592, 593f, 594
 sviluppo 607
 neonato 580, 580f, 581f, 590-591, 619
 ostruzione 590
 pubertà 582
 scheletro 582f, 582-585, 583f
 struttura microscopica 587
 sviluppo 580, 619
 tessuti molli 586-587
 trauma 590
 tumori, diffusione nodale dei 595
 vene 594-595
legamento(l) 129-130, 1109
 a molla (calcaneonavicolare plantare) 1516f, 1519f, 1520f, 1520, 1524
 accessorio 112
 articolazioni costotrasversarie 973
 articolazioni sinoviali 112
 acetabolare trasverso 1455, 1457-1458
 acromioclaviculare 832
 inferiore 831
 superiore 831
 alari
 articolazione atlantoepistrotica 748, 753f, 754
 anococcigeo 1209, 1288, 1296
 anteriore
 articolazione tibiofibulare superiore 1465
 del martello 639
 del padiglione auricolare 630
 anteriolaterale del ginocchio 1469
 anulare
 base della staffa 639
 gomito 870
 tensori laterale e mediale del 882
 apicale del dente 752f, 753f, 754
 arcuato
 del polso 902
 ginocchio 1470
 laterale, del diaframma 1008, 1133
 mediale 1133
 mediale, del diaframma 1008
 mediale, regione iliaca 1414
 mediano, del diaframma 1008
 ariepiglottico 586
 arterioso 608, 610f, 954, 998
 articolazione sternoclaviculare 829
 articolazione temporomandibolare 532f, 532-533
 biforcuto 1516f, 1521
 parte calcaneonavicolare 1516f, 1520
 calcaneocuboideo 1520f, 1521
 calcaneonavicolare
 mediale 1521
 plantare ("a molla") 1516, 1516f, 1519f, 1520f 1520, 1524
 capsulari (intrinseci) 112
 cardinale 1287
 della vescica 1324
 caroticoclinoideo 408, 528
 carpometacarpale 894

cervicale 1516f, 1518
 trasverso 1366, 1368f
 cistoduodenale 1155, 1230
 clavicolocoracoidei 832f
 collaterale
 accessorio 1523
 articolazione temporomandibolare 532-533
 articolazioni interfalangee 907, 1524
 articolazioni metacarpofalangee 906
 articolazioni metatarsofalangee 1523
 falangeo 1523
 fibulare 1403, 1468-1470, 1472, 1476
 laterale
 caviglia 1516f, 1517
 ginocchio 1469
 mediale della caviglia (deltoideo) 1516, 1516f
 radiale 869, 870f, 871, 902
 tibiale 1466-1469, 1467f, 1472, 1476
 ulnare 869, 870f, 873, 902
 commessurale distale 891
 commessurale prossimale 891
 conoide 831, 831f
 coracoacromiale 825, 831f, 833f
 coracoclavicolare 820, 831, 833f
 coraco-omeroale 831f, 834-837
 corniculofaringeo 586
 coronario 1221
 del fegato 1151f, 1151-1152
 sviluppo 1107
 del ginocchio (meniscotibiale) 1467, 1470
 costoclavicolare 829f, 829-830, 832
 ossificazione 830
 costocoracoideo 819
 costotrasversario 739, 748f, 973
 costovertebrali 776-777
 costoxifoidei 974
 cricoaritenoidico posteriore 582f, 583f, 585
 cricotiroideo anteriore (mediano) 389, 584, 586
 cricotracheale 582f, 586
 crociato del ginocchio 753, 753f, 1470-1472, 1471f
 anteriore 1466f, 1468f, 1470, 1471f
 assente 1476
 posteriore 1466f, 1469f, 1470f, 1471
 lesione 1471
 cuneometatarsali interossei 1522
 cutanei del piede 1503
 del cono, nel cuore 1055
 del midollo spinale 783
 deltoideo (collaterale laterale della caviglia) 1516
 denticolato 783
 di Barkow 1481, 1482f
 di Bassett 1518
 di Berry 453
 di Broyles 589
 di Chopart 1521
 di Cleland 891, 921
 di Grayson 891, 921
 di Gruber 409
 di Humphrey 1468
 di Landsmeer 891, 911
 di Lisfranc 1522
 di Parks 1209
 di Struthers 886
 di sutura 109
 di Testut 902
 di Treitz 1102, 1179
 di Wrisberg 1468
 dorsale 905, 1519f, 1522
 duodenocolico 1156
 epatocolico 1155
 epatoduodenale 1107, 1150, 1153, 1159, 1222

epatogastrico 1107
 estrinseci del padiglione auricolare 630
 estrinseci dorsali, del carpo 901f, 902
 estrinseci palmari, del carpo 901f, 902
 extracapsulari 902
 fabellofibulare 1470
 falciforme 1151, 1221
 neonato 1108
 sviluppo 1107
 falsi della vescica 1324
 fibulocalcaneale 1516f, 1517
 fibulotalare 1516f, 1517
 frenocolico 1110, 1151, 1155-1156, 1159, 1200,
 1247-1248, 1248f
 frenoesofageo 1010, 1163, 1163f
 frenolienale 1247-1248, 1248f
 funzioni 130
 gastrocolico 1151, 1155
 gastroepatico 1150, 1153
 gastrofrenico 1109, 1159, 1163
 gastrolienale 1109-1111, 1151, 1153, 1155-1156,
 1159, 1247-1248, 1248f
 gastrosplenico 1164
 genitoinguinale 1276
 gialli 130, 734, 736, 747, 747f, 748f, 752f, 753, 762
 gleno-omeroale 835, 837f
 interiore 837
 medio 836-837
 superiore 834-836
 ileofemorale 1457-1458
 ileolombare 754, 754f, 1133, 1432, 1423f
 iliaco posteriore 1431
 infundibolopelvico 1365, 1373
 inguinale 1127, 1399, 1414, 1415f, 1458
 intercarpale 894, 902
 interclavicolare 829
 interclinoideo 408, 412, 527
 intercondali 111
 intercornuali 746, 755
 interfoveolare 1117
 intermetatarsali 1523
 interossei 109
 articolazione cuboideonavicolare 1522
 articolazione cuneocuboidea 1522
 articolazioni carpometacarpali 905
 articolazioni intercuneiformi 1522
 della fila distale del carpo 902
 della fila prossimale del carpo 902
 intermetatarsali 1523
 intersesamoide 1523
 interspinoso 739, 747f, 748
 intertrasversari 748
 intra-articolare 749, 972, 974
 intracapsulari 902
 intrinseci del padiglione auricolare 630
 ischiofemorale 1457-1458
 joepiglottico 583, 586
 mediano 591
 lacunare 1127, 1130
 largo dell'utero 1158, 1277, 1362, 1364-1365,
 1365f, 1367, 1368f, 1373, 1380
 laringe 582f
 estrinseci 586
 intrinseci 586, 587f
 laterale
 articolazione temporomandibolare 532, 532f
 articolazioni carpometacarpali 905
 caviglia 1516f, 1517
 del martello 639
 della vescica 1324
 esterno breve 1470

ghiandola tiroide 596
 tiroideo 453
 lienorenale 1100f, 1109, 1111, 1151, 1154f, 1155-
 1156, 1159, 1247-1248
 lombocostale 973
 longitudinale
 anteriore 728, 746, 747f, 752f, 753-754, 764
 posteriore 746, 747f, 752f
 longitudinale anteriore, del diaframma 1008
 malleolare (del martello) anteriore 606, 639
 mammlloaccessorio 740, 760
 mandibolare 461
 mandibolostiloideo 460
 mediocarpali 902
 meningovertebrali 782
 meniscofemorale 1466f, 1467-1468, 1469f
 meniscofibulare 1467
 meniscopatellare 1468
 meniscotibiale (coronario) 1467, 1470
 metacarpale trasverso 891, 906, 911f
 metatarsale trasverso 1503, 1520f, 1523
 metatarsosessamoidi 1523
 microstruttura 130
 movimenti 130
 mucoso 112, 1471
 natatorio 891
 nucale 754, 756, 765
 occipitale trasverso 754
 ombelicale
 laterale 1115, 1325
 mediale 1125, 1288
 mediano 1125, 1322, 1324, 1324f
 ovarico 1362, 1373
 palmari
 articolazioni carpometacarpali 905
 articolazioni interfalangee 907, 907f
 articolazioni intermetacarpali 905
 articolazioni metacarpofalangee 906
 palpebrale 689, 689f
 pancreatocolico 1248f
 patellare 1400, 1401f, 1472, 1484f *Si veda anche le-*
 gamento(i) rotuleo
 patellofemorale 1468-1469
 patellotibiale 1468
 per assicurare il mantenimento del volto 461
 periodontale 508-514, 512f, 515f, 615
 peritoneali 1150-1152, 1151f, 1154f, 1155, 1247
 perivertebrali 747
 petroclinoideo 408, 412
 petrosfenoidale 409
 pettineo 1131, 1413
 piramidocapitato 902
 piramidouncinato 902
 plantare 1516f, 1520f, 1521f, 1521-1524
 polmonare inferiore 990, 991f
 popliteo obliquo 1445, 1468
 popliteofibulare (laterale esterno breve) 1470, 1478
 posteriore
 articolazione tibiofibulare superiore 1465
 dell'incudine 639
 padiglione auricolare 630
 proprietà fisiche 133, 133t
 proprietà materiali 133
 proprio dell'ovaio 1277, 1373
 pterigospinoso 527, 540
 pubico 1431
 pubocervicale 1366
 pubofemorale 1457-1458
 puboprostatici 1324, 1325f
 pubouretrale 1288
 pubovesicali 1324, 1325f

quadrato 871
 radiocarpale 894, 908
 radiolunopiramidale dorsale 902
 radioscafo-capitato 902
 radioscafosemilunare 902
 radiosemilunare 902
 radiolunare 873
 raggiati
 articolazioni sternocostali 974
 teste delle coste 972, 972f
 resistenza alla trazione 133
 retinacolare 891, 911, 911f
 rettili laterali 1202
 rettosacrale 1288
 rotondo 1116, 1221, 1362
 del fegato 1125
 del femore 1457-1458, 1458f
 dell'utero 1276f, 1277, 1365-1366
 nella chirurgia addominale 1221
 rotuleo 1486, 1477
 sacrococcigeo 1286
 anteriore 746, 755
 laterale 746, 755
 posteriore 746, 754f, 755
 sacrogenitale-uterocostale 1324
 sacroiliaco
 anteriore 1423f, 1431
 interosseo 744, 1431
 posteriore 1432
 sacrospinoso 744, 1209, 1286, 1423f, 1432
 sacrotuberoso 744, 1423f, 1432
 scafo-capitato 902
 scafo-capitato-trapezoide 902
 scafosemilunare 902
 scafo-trapezio-trapezoide 902
 semilunopiramidale 902
 sfenomandibolare 532f, 533, 535, 606, 639
 soprascapolare 822, 825
 sopraspinato 739, 747f, 748
 sosensore
 craniale 1276
 del clitoride 1358
 del duodeno 1096, 1102, 1179
 del pene 1349, 1351f
 dell'ascella 819
 dell'occhio 669, 699-700, 675
 dell'ovale 1273, 1365, 1373
 della mucosa del canale anale (di Parks) 1209
 della mammella 982
 di Astley Cooper 982
 spinoglenoideo 825
 spirale 646, 650
 splenici 1247-1248
 splenocolic 1248f
 sternoclaviculare
 anteriore 829-830
 posteriore 829-830, 832
 superiore 832
 sternocostali raggiati 974
 sternopericardici 1034
 stiloideo 429, 499f, 500, 606
 stilo-mandibolare 460, 532f, 533
 superiore
 del martello 639
 dell'incudine 639
 talocalcaneale 1518, 1519f
 talonavicolare 1516f, 1520
 tarsometatarsali 1522
 temporomandibolare 532, 535
 tibio-calcaneale 1516
 tibiofibulare 1516f, 1518

tibionavicolare 1516
 tibiotolare 1517
 tiroepiglottico 586, 591
 tiroideo laterale (di Berry) 453
 tiroideo 389
 laterale 582f, 586
 mediano 582f, 586, 591
 transforaminali 734
 trapezoide 831
 trasduzione meccanica 136
 trasverso
 dei ginocchio 1466f, 1468, 1470f
 del perineo 1296
 dell'atlante 748, 753, 753f
 dell'occhio 675
 dell'omero 831f, 837
 della colonna vertebrale 736
 della scapola 825
 inferiore 1518
 superiore 822, 825
 triangolare del fegato 1222
 destro 1107, 1151f, 1152, 1222
 sinistro 1151f, 1152-1153, 1222
 ulnopiramidale 902
 ulnosemilunare 902
 utero-ovarico 1373
 uterosacraie 1158, 1287, 1366, 1366f
 vena cava superiore sinistra 951
 venoso 1116, 1222
 vescicali anteriori 1324
 vestibolari 586, 587f, 588
 viscerali 1287
 vocali 589
 zigomatico 461
legamento(i) (di organi o regioni)
 articolazione acromioclavicolare 831
 articolazione dell'anca 1457f, 1457-1458, 1458f
 articolazione della caviglia 1516
 articolazione gleno-omeroale 835-837
 articolazione omeroulunare 869
 articolazione radioulunare distale 873, 873f
 articolazione radioulunare prossimale 870
 articolazione sacroiliaca 1431-1432
 articolazione talocalcaneale 1518
 articolazione tibiofibulare inferiore 1518
 articolazione tibiofibulare superiore 1465
 articolazioni atlantoepistrofiche 752f, 753f, 753
 articolazioni calcaneocuboidee 1520-1521
 articolazioni carpometacarpali 905
 articolazioni costotrasversarie 972-974
 articolazioni costovertebrali 972, 972f
 articolazioni interfalangee
 mano 907
 piede 1524
 articolazioni intermetacarpali 905
 articolazioni intermetatarsali 1520f, 1523
 articolazioni metacarpofalangee 906
 articolazioni metatarsofalangee 1523
 articolazioni occipitoatlantoidee 752, 752f, 753f
 articolazioni sinoviali 112
 articolazioni talocalcaneonaviculari 1520
 articolazioni tarsometatarsali 1522
 caviglia 1516
 colonna vertebrale 746, 748, 763
 fegato 1107, 1221-1222
 ghiandola tiroide 596
 ginocchio 1470-1471
 midollo spinale 783
 milza 1247-1248, 1248f
 ossicini dell'orecchio 639
 ovale 1373

padiglione auricolare 630
 pelvi 1284f, 1365-1366, 1368f, 1423f
 piede 1520f
 polso 902
 scapola 825, 831f, 834f
 sinfisi pubica 1431
 utero 1363-1365
 vescica urinaria 1324-1325, 1325f
 volto 461
lembo
 a isola 1532
 bicoronale 458, 460
 cuoio capelluto 458-459
 cutanei
 collo 421
 fronte 459
 nasolabiale 459
 volto 459
 cute 181
 del muscolo abducente dell'alluce 1526
 della lamina spirale 650
 di Martius 1359
 fasciocutaneo
 arto inferiore 1391
 della coscia anterolaterale 1448
 fossa ovale 1042
 miocutaneo, muscolo retto dell'addome 1123
 muscolocutaneo, muscolo grande gluteo 1435
 nasosettale 557
 osteoplastico, faciale 474
 peduncolo omentale 1155
 perforante 1391
 arto inferiore 1391
 del ginocchio 1394f, 1497
 della gamba 1394, 1497
 regione del piede 1532
 regione dell'anca 1449
 regione della caviglia 1532
 regione della coscia 1449
 regione glutea 1449
 pericranico 458
 spirale 650-651, 651f
 valvola aortica 951, 1050f, 1052f, 1052-1053
 valvola mitrale 950, 1051
 valvola polmonare 951, 1045, 1054
 valvola tricuspidale 950, 1043-1044
 valvole cardiache 949-950
leucociti 77-81
 interazioni con cellule endoteliali 150
 intraepiteliali 1104
 mononucleati 79-81
 polimorfonucleati 41
linea(e)
 accentuate, dentina 509
 AC-PC 369
 alba 494, 967, 1089f, 1090, 1125
 arcuata
 guaina del muscolo retto 1123, 1124f, 1125
 osso iliaco 1417, 1419-1420
 ascellare media 1089
 aspra 1427, 1429
 assiali, arto inferiore 1399f
 avascolare di Brödel 1309
 azygoesofagea, radiografia 1030
 bianca della fascia pelvica parietale 1286, 1298f,
 1299f
 bianca di Toldt 1135
 cementanti 100, 107
 chilotica, dell'osso iliaco 1424
 cicatrici 178
 connesse all'attività lavorativa 177

costomediastinica 991
 craniometriche di Taylor-Haughton 197
 cutanee 159, 177f, 177-178
 del femore 1426-1427
 del peso 1517
 del porion 389
 del soleo 1483
 dell'addome 1088
 della guaina mielinica 58, 62
 della sutura zigomatica 389
 della valvola polmonare 933
 delle rughe 177
 dentata 1209
 di accrescimento
 cemento 511
 dentina 509
 smalto 508
 di Andresen 509
 di arresto 97
 di Blaschko 178
 di Campbell 474
 di Cantlie 1219
 di contorno 177
 di crescita di Harris 108, 523
 di demarcazione 94, 130f
 di dipendenza 177
 di Douglas 1123
 di espressione 177
 di flessione 177
 mano 177, 177f, 889
 polso 889
 di Fitcher-Voigt 178
 di giunzione anteriore, dei polmoni, radiografia 1030
 di gravità 764
 di Holden 1403
 di inversione 100
 di inversione di crescita 107
 di inversione di superficie 106
 di Kraissl 178
 di Langer 178
 di Nelaton 1400
 di Owen 509
 di pausa, nell'osso 100
 di Roser-Nelaton 1400
 di Silvio (frontozigomatica) 197
 di sutura 385
 di tensione cutanea
 dorso 723, 724f
 testa 724f
 di tensione della cute rilassata (RSTL) 178
 di tensione nella cute a riposo, nel volto 459, 459f
 di Toldt 1200
 di Tuffier 766, 1399, 1400f
 di Twining 994
 di von Ebner 509, 772
 emiclavare 932f, 932-934
 epifisaria 106
 glutea 1419
 grigia 688
 incisione 178
 inferiore trago-chelion 388
 innervata 647
 intercondiloidea 1428
 interischiatrica 1294, 1296
 intertrocanterica 1426-1429
 intraperiodo, della mielina 58
 lattee 984, 985f
 M (Mittelscheibe) 117, 119
 marcate, concetto di 258
 marcate dello smalto 509
 medioascellare 933-934

milojoidea 496, 528
 mucogengivale 495
 neonatali, denti 509
 nucali
 alta 725
 inferiori 395, 400, 725
 superiori 385, 395, 398, 400, 725
 supreme 395, 400
 obliqua
 cartilagine tiroidea 583f, 584
 esterna, della mandibola 513, 528
 tuberosità ischiatica 1420
 ulna 868
 osso 95
 paraspinali, radiografia 1030
 pericranio-cervicale 384, 389
 periodo, della mielina 58
 pettinata 1209
 pettinea 1418
 poplitea 1483
 semilunare 1089f, 1090, 1122
 sopracondiloidea 1427, 1429
 spirale 1427
 temporale 386, 396, 461, 462f
 terminale, parte pubica 1418
 trapezoide 820, 820f
 Z (zigzag) (Zwischenscheiben) 117
 giunzione gastroesofagea 1166-1167

linfadenopatia subcarinale 1007

linfoblasti 85

linfociti 76

durata della vita 79
 amatici 79
 intraepiteliali 79f, 1188
 piccoli 79
 tonsilla palatina 571
 vie aeree di conduzione 1006

linfociti B 79

cellule della memoria 80
 differenziazione 80, 85, 87
 penetrazione nei tessuti linfoidi 82
 sviluppo 87

linfociti T 79-80

citotossici 80
 helper 80-81
 helper Th1 81
 helper Th2 81
 helper Th17 81
 nomenclatura CD 80
 progenitori 87
 regolatori 80-81
 stimolazione 90
 sviluppo 87
 vergini 87

linfoedema 153, 983

linfonodo(i) 82f 82-84

aortici laterali 1120, 1144, 1312, 1319
 aortocavali 1144
 apicali 800
 ascellari 800, 860, 860f, 930, 978, 981f, 983f, 983,
 1120, 1143
 auricolari posteriori 487
 broncopolmonari 999
 buccinatori 487
 celiaci 1144, 1234
 cellule 83
 centrali 800
 cervicali 385f, 443f, 443-444
 anteriori 421, 443
 profondi 382, 390, 421, 443, 800
 inferiori 443, 487

superiori 443, 487
 diffusione dei tumori 595
 superficiali 391, 487
 cistico 1234
 colici
 intermedi 1193, 1207
 preterminali 1193
 collo 385f
 del colon 1193
 di Cloquet 1359
 di Rotter 983
 diaframmatici 979
 distribuzione 82, 153
 epatici 1226, 1234
 epatici comuni 1178
 epatoduodenali 1178
 epicolici 1193, 1207
 epigastrici inferiori 1292
 epirettali 1207
 giugulari 444
 giugulodigastrici 443, 572
 giugulo-omoioidei 443, 487
 ileocolici 1199
 iliaci 1144
 circonflessi 1292
 comuni 1292, 1293f, 1319
 esterni 1120, 1292, 1319, 1331-1332, 1337,
 1359, 1368
 interni 1207, 1214, 1292, 1293f, 1319,
 1331-1332, 1337, 1359, 1360f, 1368
 infezioni 153
 infraclavicolari 800, 860
 inguinali 1143, 1214, 1393
 profondi 1331, 1359, 1451
 superficiali 1120, 1359, 1412, 1450-1451
 interaortocavali 1342
 intercostali 979, 1017
 interpettorali 983
 linguali 444, 487
 mediastinici 1016, 1017f
 broncopolmonari 1016
 classificazione 1016t
 polmonari 1016
 posteriori 1120
 tracheobronchiali 1016
 tronco broncomediastinico 1016
 mesenterici 1185
 inferiori 1144
 superiori 1144, 1185, 1199, 1234
 microstruttura 82, 83f
 occipitali 487
 otturatori 1144, 1368
 pancreaticoduodenali 1180
 para-aortici 1143-1144, 1144f, 1342
 paracavali 1143-1144, 1342
 paracolici 1193, 1207
 pararettali 1207
 parasternali (toracici interni) 978-979, 983, 1037,
 1120
 paratracheali 453, 1005, 1037
 diffusione dei tumori 595
 pareti pelviche laterali 1144
 parotidei 487
 pelvici 1359
 peripancreatici 1143
 pettorali 800, 978
 poplitei 1393, 1462, 1480
 preaortici 1143, 1242
 preauricolari 492
 precavali 1144
 prelaringei 444, 453

prepericardici 1037
 presacrali 1207
 pretracheali 444, 453, 1005
 retroaortici 1144
 retrocavali 1144
 retrocrurali 1144
 retrofaringei 443
 retropancreatici 1234
 retropancreaticoduodenale superiore 1234
 retroperitoneali 1143-1144, 1144f
 sopraclavicolari 391, 983f
 sopratrocleari 800, 885
 anatomia di superficie 811
 sottoclavicolari 983
 sottoioidei 444
 sottomandibolari 443f, 487f, 487
 sottomentali 487
 sottoscapolari 978
 toracici interni (parasternali) 978
 tracheobronchiali 1037
 inferiori 999
 superiori 999
 vascolarizzazione 82-83
 vasi linfatici 83
 zone 83

lingua 387, 498-504
 alla nascita 613, 614f
 apice 498
 arterie 501
 drenaggio linfatico 501, 502f
 innervazione 284, 501f, 502-503, 505, 613
 autonoma 505
 sensitiva 502, 504-505
 movimenti
 deglutizione 579
 embrionali 612
 mucosa 498
 muscoli 499-500
 estrinseci 499f, 499-500
 intrinseci 499-501, 500f, 778
 neonato 581f
 porzione faringea 499
 porzione orale 498
 radice 498
 superficie dorsale 498, 498f
 superficie inferiore 498
 sviluppo 498, 603, 612-613, 614f
 vene 501

linguaggio 597-602
 aree cerebrali 352f, 353, 373
 armonici 600
 articolazione 598, 600-601
 blocco 601
 controllo centrale, percorsi 597
 controllo muscolare del flusso aereo 598
 conversazione 598
 flusso aereo esofageo 598
 fonazione 598-600
 movimento delle corde vocali 599, 599f, 600f
 produzione dei suoni 598
 produzione delle consonanti 601-602
 produzione delle vocali 601
 produzione di uno schiocco 598
 seconda lingua 601
 suoni 598

lingula 526, 528, 533, 995
 cervelletto 302, 302f, 304f

liquido
 follicolare 1375
 interstiziale 153
 pericardico 1037

peritoneale 1149
 flusso 1149, 1150f
 pleurico 989
 fuoriuscita 1018
 seminale 1338
 emissione 1327
 espulsione 1354
 sinoviale 110, 112, 134, 134f
 articolazione temporomandibolare 533
 guaine dei tendini dei muscoli flessori 908

liquor cefalorachidiano (LCR) 47, 241, 410, 784
 accesso al 780
 circolazione 242
 fetale 221
 malassorbimento 243
 neonato 227
 ostruzione 242
 riassorbimento dal peritoneo 1162
 volume 242

lobo(i)
 cerebrali 197, 351f
 cervelletto 300, 302f
 anteriore 300, 302
 flocculonodulare 217
 posteriore 300
 fegato 1218, 1226
 caudato 1218, 1220, 1222
 destro 1218
 di Spiegel 1220
 quadrato 1218
 sinistro 1218
 frontale 346, 349-353, 351f
 asimmetria 373
 connettività 351-353
 limiti 351f
 struttura interna 351-353
 ghiandola tiroide 452, 617
 ghiandole salivari 519
 insulare 357-358, 358f
 limbico 224, 358-362
 mammella 982, 984
 occipitale 355-356
 apporto arterioso 250
 olfattivo primitivo 221
 parietale 346, 353-355
 lesioni 373
 piramidale, della tiroide 453
 placentari 1382
 polmonari 934, 991f, 993-995
 profondo della ghiandola parotide 491
 tumori 491
 prostata 1335-1336
 temporale 346, 346f, 351f, 356-357, 360f
 asimmetria 372
 connettività 357
 solchi e circonvoluzioni 356
 stimoli percettivi 373
 struttura interna 357
 superficie 356
 timo 1020-1022
 tonsilla faringea 568

lobulo
 ansiforme di Bolk 302
 biventre 302
 cervelletto 300, 302, 303f
 di Larsell 302, 303f
 fegato 1227, 1227f
 ghiandola lacrimale 691, 692f
 ghiandole bulbouretrali 1349
 ghiandole salivari 519
 glomero carotideo 436, 437f

gracile 302
 mammella 982, 984, 985f
 naso 549
 padiglione auricolare 629, 665
 paracentrale 347, 351, 354
 paramediano di Bolk 302
 parietale 347, 354
 polmonare secondario 996-997
 quadrangolare posteriore 302
 reni 1303
 semilunare 302
 semplice di Bolk 302
 testicolo 1342, 1342f
 timo 1022

macrofagi 40, 41f, 83, 88-89
 alveolari 86f, 88, 89f, 1000
 fagocitosi 88, 89f
 attività secretorie 89
 corpi tingibili 83
 durata della vita 88
 epatici 1228-1229
 fagocitosi 88-89
 guarigione delle ferite 179
 linfonodi 83-84, 88
 splenici 1250-1251
 stroma del midollo osseo 85
 struttura 88
 sviluppo 88
 tessuto emopoietico 85

macula
 cribrosa
 media 644
 superiore 645
 dell'utricolo 647, 655
 movimenti della testa 656, 657f
 densa 1315-1317
 labirinto membranoso 647
 occhio 709, 709f, 713-714
 rilevazione dei suoni 655
 sacculo 647f, 648
 utricolo 647f

malattia(e)
 allergiche 78
 cardiache 266
 cistica renale infantile 1267
 da accumulo lisosomiale 9
 da grave deficit immunitario combinato 1024
 degenerative 29
 del motoneurone 275
 di Addison 10
 di Alzheimer 9, 50, 373
 di Charcot-Marie-Tooth 1525
 di Danon 9
 di Fox-Fordyce 169
 di Freiberg 1513
 di Graves 676
 di Hirschsprung 65, 213, 1087, 1103, 1104
 di Huntington 342-343
 di Köhler 1510
 di Ledderhose 1503
 di Ménière 656, 661
 di Müller-Weiss 1511
 di Osgood-Schlatter 1486
 di Parkinson 9, 250, 320, 323, 336, 342-343
 fisiopatologia 342, 343f
 stimolazione cerebrale profonda (DBS) 343, 344f
 di Raynaud 1019

di Tay-Sachs (gangliosidosi GM2) 9
 distrofia muscolare
 di Becker 119
 di Duchenne 119
 neurodegenerativa 13
 periodontale 508
 policistica del rene autosomica dominante 1267
 professionali 1000
 vascolare periferica 1391

malformazione(i)
 artero-venose (MAV) 252
 cranio 403
 di Chiari 409
 di Dandy-Walker 224
 fossa posteriore 224

malleolo(i)
 laterale 1401, 1484f, 1485f, 1487
 mediale 1484f, 1485f, 1485, 1505
 ossificazione 1486

malrotazione intestinale 1102

mammella(e) 980-988, 981f, 982f
 alla pubertà 985, 986f
 allattamento 982f, 987f, 987
 arterie 983
 cambiamenti correlati all'età 981, 984, 986
 cambiamenti in postmenopausa 984, 986
 cancro 983
 ciclo mestruale, cambiamenti durante il 986
 dimensioni 980
 drenaggio linfatico 983, 983f
 durante la gravidanza 981, 986
 fasce 980
 forma 980
 gemma 1282
 innervazione 984
 maschile 987
 porzione superolaterale 980
 postallattamento 987
 prepubertà 984, 986f
 rapporti 980-981, 981f
 secrezione 36
 soprannumerarie 984
 struttura 982f, 982-983
 struttura microscopica 984, 985f
 sviluppo 984, 985f
 tessuto accessorio 984
 tessuto mammario 982-983
 vene 983

mandibola 380, 528-531, 529f
 abbassamento eccentrico 537
 abbassamento simmetrico 535
 alla nascita 402, 530
 anatomia di superficie 385
 apertura 535, 536f
 arterie 531
 cambiamenti legati all'età 403
 cellulite 427
 chiusura 536, 536f
 clicking 537
 corpo 528
 crescita 530
 differenze sessuali 404
 edentula 523, 528, 530f, 531f, 531
 fratture 472-473, 531
 innalzamento 537
 modificazioni relative all'età 530
 movimenti 535-537
 movimenti di confine 537
 neonato 531f
 ossificazione 530, 530f, 623
 parte solida 474

riassorbimento 530
 schema di movimento 537
 schiocco 536
 spazi tissutali 521-522, 522f
 sviluppo 606, 612, 623
 vascolarizzazione 531

mano 889-894, 896-924
 ad artiglio 797
 anatomia di superficie 810f
 arterie 907, 915, 917-920, 918f
 cutanee 173f
 articolazioni 900-908, 901f
 callosità 163
 cute 796, 889-890
 ancoraggio 892
 dorsale vs palmare 889
 innervazione 890, 922f
 vascolarizzazione 889
 fascia 891
 funzioni 891-892
 impalcatura per le inserzioni muscolari 893
 funzioni 892
 speciali 916-917
 infezioni 894
 innervazione 908, 921-924
 lesione da "scorticamento" 799
 movimenti 915-917
 muscoli 797, 908-915, 917
 ossa 894, 896-900
 posizione anatomica 916
 tessuti molli 890-894
 trasmissione dei carichi 892
 vasi linfatici 799
 vene 920, 921f

manovra
 di Epley 649
 di Pringle 1159, 1223
 di Valsalva (espirazione forzata) 391, 799

manubrio
 martello 638
 sterno 965-967, 966f
 superiore 389

martello 632f, 633, 638, 638f
 movimenti 639
 ossificazione 638
 sviluppo 606, 664

mascella 380, 393, 395
 accesso chirurgico 474
 alla nascita 402
 arterie 563
 cambiamenti legati all'età 403
 crescita 402
 fratture 472-473
 nell'orbita 672
 ossificazione 623
 superficie anatomica 386
 sviluppo 612, 623

matrice
 cardiaca extracellulare 939, 940f, 941, 948
 dorsale dell'unghia 171
 extracellulare 41-43
 cartilagine 91, 91f
 degradazione 42
 fibrillare 42
 germinativa
 pelo 167, 167f
 unghia 171
 interfibrillare 43
 mesangiale 1315
 miocardica 1054
 mitocondriale 10

osso 96-97
 sterite dell'unghia 171
 subsarcolemmale 129
 unghia 171, 176

meato
 acustico
 esterno 398, 400, 404, 535f, 625, 631, 632f, 633f
 alla nascita 402
 cute 629
 drenaggio linfatico 631
 innervazione 631
 neonati 628
 occlusione da cerume 629
 parte cartilaginea 631
 parte ossea 631, 665
 rapporti 631
 restringimenti 631
 secondario 665
 sviluppo 609, 623, 628, 665
 tumori 631
 vascolarizzazione 631
 interno 410, 645f, 646
 alla nascita 628
 orifizio 627
 sviluppo 620

nasale 465, 554
 uretrale 1350, 1358

mediastino 929, 1014f, 1014-1024, 1020f, 1021f, 1026, 1028, 1030-1031
 decorso del nervo vago 1019f, 1019-1020
 definizione 1014
 drenaggio linfatico 1015-1016
 imaging 1029-1030, 1032
 radiografia 1030, 1030f
 risonanza magnetica 1030
 tomografia computerizzata 1030, 1031f, 1032f
 inferiore 929, 1014f, 1014-1015
 anteriore 929, 1014, 1014f, 1032f
 medio 929, 1014, 1014f, 1032f
 posteriore 929, 1014f, 1014-1015, 1032f
 comunicazione con l'addome 1015
 rapporti 1015
 suddivisione 1014f, 1014-1016
 superiore 929, 1014, 1014f, 1032f
 grandi vasi 1015
 testicolare 1340, 1342, 1342f, 1343f
 vascolarizzazione 1015-1016

melanociti 159, 161, 163-164, 164f, 165f, 167f, 168, 200
 fetali 175
 nella corioide 699
 sviluppo 174-175

membrana(e)
 anale 1103, 1261, 1262f, 1281
 asimmetrica uroteliale (AUM) 1329
 basale 38
 glomerulare 1314-1315, 1315f
 miocardica 939, 940f
 basilare 645, 650, 651f
 nell'udito 658
 cellulare 6f
 meccanismi di trasporto 11
 cellule uroteliali 35
 cloacale 1103, 1261, 1262f, 1266f, 1278, 1280f, 1281
 anomala 1278
 sviluppo 1408
 coanale 612
 cricotiroidea 586

- cricovocale (cono elastico) 582f, 586
- di Bruch 699
- di Descemet 38, 669, 697f, 697-698
- di Elschnig 716, 717f
- di Jackson 1155
- di Liliequist 242
- di Reissner 645, 650
- faringea 665
- imenale imperforata 1271
- intercostale 974-975
- interossea
 - avambraccio 796, 867f, 872
 - gamba 1481, 1482f
 - legamento scafosemilunare 902
 - legamento semilunopiramidale 902
- intracellulari, traslocazione di proteine 11
- laringee 586, 587f
- limitante 205
- limitante anteriore, della cornea 697, 697f
- limitante interna, della retina 714-715
- limitante posteriore, della cornea 698
- mielinica 58
- mitocondriale 10
- nittitante 688
- nucleare 17, 18f
- occipitoatlantoidea 752, 752f
- otoconiale 655
- otolitica 647, 647f, 649, 655
- otturatoria 1414-1415, 1415f
- pericardiopleuriche 936f
- perineale 1296
- plasmatica 5
 - apicale 8
 - modello del mosaico fluido 6f
 - potenziale 73
- pleuropericardica 936, 936f
- pleuroperitoneale 936, 936f
- pupillare 669
- quadrangolare 586, 587f
- sierosa del fegato 1226
- sinaptica 51
- sinoviale 112
 - guaine dei tendini dei muscoli flessori 908
- sovrapleurica 391, 426, 990
- statoconiale 647, 647f
- tectoria 752f, 753f, 753
- timpanica 609, 632f, 634-636, 635f, 642f
 - alla nascita 402
 - movimenti 639
 - sviluppo 609, 665
- tiroidale 389, 582f, 583, 585-586, 587f
- urogenitale 1103, 1261, 1262f, 1281
 - rottura della 1281
- vitrea 167
- meninge(i)**
 - craniche 410-420
 - innervazione 413f
 - midollo spinale 782-783, 783f
 - primaria 229
 - primitiva 229
 - spinali 256
 - sviluppo 229
- menisco**
 - articolazione del polso 900
 - articolazioni sinoviali 113
 - centrale, della papilla del nervo ottico 716
 - di Kuhnt 716, 717f
 - ginocchio 1466f, 1467-1468
 - biomeccanica 1467
 - cambiamenti correlati all'età 1467
 - compressione 1475, 1476f
 - innervazione 1467
 - lacerazioni 1467, 1475
 - laterale 1466f, 1467
 - discoide 1468
 - lesioni 1475
 - mediale 1466f, 1467
 - modalità di sostegno del carico 1475-1476, 1476f
 - movimento 1472, 1475
 - tipo Wrisberg 1468
- omologo 873
- ulnocarpale 873
- mesencefalo** (encefalo intermedio) 199, 199f, 237, 290-295
 - apporto arterioso 250
 - caratteristiche esterne 290
 - derivati 200f
 - lesioni 298
 - organizzazione interna 290-295
 - rapporti anatomici 290
 - sezione trasversa 290, 291f, 292f
 - sistema analgesico 260
 - suddivisioni 290
 - sviluppo 218
- mesenchima**
 - allantoideo 1102
 - amniotico 1102
 - angioblastico
 - sviluppo del cuore 939
 - sviluppo della neuroglia 205
 - angiogenetico
 - sviluppo intestino 1093
 - angiogenico
 - sviluppo del rene 1261
 - sviluppo del timo 618
 - sviluppo delle gonadi 1268
 - sviluppo polmonare 958
 - sviluppo tracheale 957
 - archi faringei 604-606
 - cardiaco (precardiaco) 939, 1098
 - craniale 604
 - cresta neurale, archi faringei 605
 - del setto trasverso 936, 936f, 1093, 1098f
 - derma embrionale 176
 - epatico 1113
 - faringeo, sviluppo del cuore 944
 - frontonasale 604f, 606, 611, 623
 - interazioni con l'epitelio
 - sviluppo dei denti 614
 - sviluppo dell'intestino 1093
 - interocloacale 1278
 - mandibolare 623
 - mediastinico 939, 941, 944, 947, 949
 - pancreatico 1097
 - parassiale 604-605, 768
 - sviluppo 769f
 - sviluppo meningeo 229
 - parassiale non segmentato 608f
 - periplacodale 203
 - precordale 608f
 - primario 604
 - sclerotomico
 - condensazione 772
 - sviluppo dischi intervertebrali 773
 - setto uroretale 1261, 1278
 - somatopleurico
 - sviluppo del cingolo pettorale 814
 - sviluppo del diaframma 937
 - sviluppo del torace 936
 - sviluppo dell'arto superiore 814
- mesentero**
 - bilaminare 1108
 - cieco 1190
 - colon 1190
 - colon sigmoideo 1190
 - del colon trasverso 1153f, 1156
 - del digiuno 1156, 1182
 - del duodeno 1156
 - dell'appendice vermiforme 1156
 - dell'ileo terminale 1156, 1182
 - dell'intestino tenue 1150, 1156
 - dorsale 1100f, 1105, 1107, 1150, 1190
 - radice 1100f, 1110, 1151f
 - inserzioni 1150
 - intestino anteriore 1100f, 1106f, 1107
 - intestino embrionale 1105, 1107
 - intestino tenue 1177, 1177f
 - nomenclatura 1105
 - sviluppo 1100f, 1106f, 1107
 - ventrale 1105, 1107, 1149
- mesocolon** 1110, 1200-1201
 - neonatale 1110
 - sigmoideo 1156, 1200
 - trasverso 1110, 1153f, 1156, 1190, 1197, 1199
- mesoderma**
 - intermedio 1259, 1259f, 1260f
 - mesonefrico, sviluppo delle gonadi 1268
 - metanefrico 1262
 - nefrogenico 1261
 - parassiale 768
 - presomitico 768
- mesoduodeno**
 - dorsale 1097, 1108-1109
 - ventrale 1097
- mesoesofago** 1093, 1105
- mesogastrio** 1150
 - dorsale 1094, 1096-1097, 1098f, 1100f, 1106f, 1107-1110
 - inserzione viscerale 1108
 - primitivo 1108
 - secondario 1108-1109
 - ventrale 1094, 1096-1097, 1098f, 1100f, 1106f, 1107-1108
 - sviluppo dei legamenti del fegato 1107
- mesonefro** 1259f, 1260f, 1261f, 1261, 1267-1268, 1271t
 - atrofia 1261
 - produzione di urina 1261
- mesotelio**
 - peritoneo 1105, 1149
 - vescica urinaria 1329
- microtubulo** 14, 14f
 - cellule dei pilastri 652
 - delle ciglia 24
 - depolimerizzazione 15
 - divisione cellulare 21
 - neuroni 48
 - piastine 81
 - polimerizzazione 14
 - trasporto di materiali 16
- splanchnopleurico**
 - derivati 1093
 - ramificazione dell'albero respiratorio 958
 - sviluppo dei polmoni 936, 958-959
 - sviluppo dell'esofago 619, 1093
 - sviluppo della trachea 619
- sviluppo dell'arto inferiore** 1408
- sviluppo della mammella** 984
- sviluppo della prostata** 1280
- tracheale** 958
- vitellointestinale** 1102

microvilli 25, 26f

cellule di Müller 711f, 713
cellule parietali gastriche 1173
enterociti 1187
epitelio cilindrico 32
epitelio pigmentato della retina 709
mucosa olfattiva 555f, 556

midoliare

del pelo 167-168
ghiandola surrenale 1255f, 1256-1257, 1257f
ovarica 1374, 1376
timo 1022, 1023f, 1024

midollo osseo 84-85, 95, 101

cranio 393

midollo spinale 47, 186, 186f, 202f, 256-275, 780-792,

781f, 782f
aracnoide 783
area terminale 740
caratteristiche esterne 256, 780, 782
compressione 777
drenaggio venoso 790, 791f
fessure 780
filo terminale 780
gruppi cellulari neuronali 257-258
ischemia 790
legamenti 783
lesione completa 790
lesione incompleta 790
lesioni 273-275, 274f, 275f, 790-791
maturazione 214
meningi 782-784, 783f
meningioma 275
mielinizzazione 214
modellamento 208-209
organizzazione delle colonne 185, 185f
organizzazione interna 256f, 256-271
rapporti anatomici 256
rigonfiamenti 780
strato intermedio 783
sviluppo 202f, 213-214, 780
induzione 208-209
trauma 790-791
vascolarizzazione 788, 789f, 790
vie monoaminergiche 271
zona terminale 780

mielencefalo 199, 215, 219f

derivati 200t
sviluppo 199f

mielina 57-58

differenze tra SNC e SNP 58
formazione 57
mutazioni 58
ultrastruttura 58

mielinizzazione 58, 58f, 227-228

corteccia prefrontale 228
fasci corticospinali 227
midollo spinale 214
sistema nervoso periferico 227

milza 1110, 1246-1251

accessoria 1111, 1246
adulto 1246
alla nascita 1111
anatomia di superficie 1089f, 1091, 1246
anatomia macroscopica 1246
anomalie 1111
arterie 1248-1249
chirurgia 1248
connessioni peritoneali 1155-1156, 1248f
dimensioni 1246
dolore riferito 1249
forma 1246

funzioni 1246, 1246t
innervazione 1249
legamenti 1247-1248, 1248f
lesioni 1156, 1247-1248
microcircolo 1251
mobile 1248
multipla 1111
parenchima 1249-1250

lesioni 1251

patologie 1246
peso 1246
rapporti 1246-1247, 1247f
rimozione 1246
sopranumeraria 1246
struttura microscopica 1249f, 1249, 1250f, 1251f
fibrosa 1249, 1249f, 1250f
sviluppo 1100f, 1106f, 1111
trauma 1251
vasi linfatici 1249
vene 1249

minzione 1297, 1332-1334, 1333f

controllo volontario 1333
fase di riempimento 1332-1333
fase di svuotamento 1332-1333
ostruzione 1326

mioblasti 124-125, 143, 607, 778, 814, 1408

cardiaci 157
migrazione 124

miocardio 154

atriale intermodale 1056
danno ischemico 156
fenotipo della camera 944
primario 945-946
rigenerazione 1055
sviluppo 157, 938-939, 941-942
velocità di perfusione 156
ventricolare 944

miofibrille

muscolo cardiaco 154-155, 157
muscolo scheletrico 116-119, 117f, 118f

miosina 13, 117-119, 122-124

adulta lenta 125
adulta rapida 125
citoscheletro 13
classe I 14
classe II 14
classe V 14
isoforma dell'adulto 125
isoforma embrionale 125
isoforma fetale 125
isoforma SM-1 143
isoforma SM-2 143
isoforme embrionali 143
isoforme non muscolari 143
legante l'actina 13
microvilli 25
muscolo cardiaco 156
muscolo liscio 14, 143
muscolo scheletrico 14

miotomo 124, 190, 778, 790

epiassiale 768-769
occipitale 608f

miotubuli 778

sviluppo della muscolatura ipoassiale 778

mitocondri 10, 10f

malattie genetiche 10
muscolo cardiaco 154
muscolo scheletrico 119

motoneurone(i) 121-122

α, midollo spinale 258
γ, midollo spinale 258

inferiori 189

lesioni 189

midollo spinale 258, 261f

superiori 189

movimento(i) 135-136

a leva di pompa 1013
a manico di secchio 1012
accoppiati 115
aggiunti 115
articolazioni 108, 115
biomeccanica 135, 137f
circumduzione 116
limitazioni 114-115
rollio 135, 137f
scivolamento 115, 135, 137f
sistemi di leve 135, 136f
spin 135, 137f

arto inferiore 1398

colonna vertebrale 762-764

congiunti 115

controllo del, ruolo della corteccia supplementare
motoria 353

corde vocali durante l'eloquio 599, 599f, 600f

correlati alla dineina 15

dell'articolazione scapotoracica 832-833

della scapola 824

della testa 648, 655, 681

delle ossa 135, 137f

di ciglia 15

di confine, della mandibola 537

di flagelli 15

faciali 483-484

intervertebrali 135

labbra 483

mandibola 535-537

ossicini dell'orecchio 639

oculari di inseguimento 681-682

palpebre 678-679, 688

piele 1534-1537, 1537f

polso 903-904

specializzato 373

spermatozoi 1345

mucosa 31, 45, 45f

alveolare 495, 495f
ampolla epatopancreatica 1232
cervice 1370
cistifellea 1235
dotti biliari 1235
epiglottide 582
esofagea 1028, 1094
guance 494
ileo terminale 1181
labiale 495
laringe 588, 591
lingua 498, 502
nasale 555
olfattiva 555
orale 495-496
palato duro 497
rinofaringe 567
seni paranasali 559
superficie dorsale della lingua 502
tessuto linfoide associato alla 84
timpanica 641, 643
tuba uditiva 569
tube uterine 1372
uretra femminile 1332
vaginale 1359, 1361
vescicale 1325, 1326f
muscoli (di organi o regioni)
anca 1391, 1433

anterolaterali dell'addome 1121-1130
 archi del piede 1525
 articolazione del ginocchio 1477
 arto inferiore 1391
 neonatale 1410
 arto superiore 797
 avambraccio 874-882
 braccio 848-850, 853f
 canale anale 1209, 1211, 1213
 cavità addominoplelvica 1076, 1077f
 cavità timpanica 639
 cingolo pettorale 814, 838-847, 838t, 841f, 849
 coscia 1391, 1439-1446, 1440f, 1444f
 faringe 499f, 565, 573-577, 573f, 575f
 gamba 1391, 1487-1492, 1494-1495
 iride 668, 702-703
 laringe 591-594
 lingua 499f
 masticazione 484
 movimento della spalla 840-841
 movimento toracobrachiale 842-845
 naso 551f, 551-552
 occhio, estrinseci 676-679, 677f, 682-683
 palato molle 573-577, 574f
 palpebre 479, 676, 678
 parete addominale
 anteriore 1076, 1119f, 1121-1130, 1126f
 posteriore 1076, 1137, 1138f, 1145f
 parete toracica 928-929, 974-976
 estrinseci 928-929
 intrinseci 928-929, 974-976
 pelvi 1284-1286, 1284f, 1285f
 perineo 1294-1299, 1295f, 1297f, 1298f, 1299f
 piede 1391, 1525-1528, 1530
 estrinseci 1525, 1527f
 intrinseci 1526, 1528-1529
 polso 810
 regione glutea 1391, 1434-1439, 1444f
 regione iliaca 1432-1434
 sospensione della spalla 838-839
 spalla 838-847, 841f, 848f, 849
 testa 380, 477f
muscolo(i) 116, 809
 adduttore
 breve del pollice 797, 912, 912f, 915
 del mignolo 797, 912f, 913
 piede 1527, 1527f, 1530
 dell'alluce 1404, 1526, 1527f, 1528f, 1530
 dell'indice 914
 lungo del pollice 797, 880-881, 881f, 887f, 924f
 guaina sinoviale 908-909
 adduttori dell'anca 1460
 accessori della respirazione 929
 accessori della ventilazione, ruolo nell'eloquio 598
 adduttore
 breve 1414f, 1442f, 1442-1443
 del pollice 797, 910f, 912f, 913, 915
 dell'alluce 1527f, 1528, 1528-1529, 1529f
 grande 1391
 lungo 1413, 1414f, 1442f, 1442
 anatomia di superficie 1403
 tendinite 1458
 minimo 1443
 allungato 126
 anconeo 880, 881f
 anomalo del naso 552
 antagonisti 128-129
 apice nasale 551
 appiattito 126
 archi faringei 607, 608f

architettura 126, 127f, 134
 ariepiglottico 592
 aritenoideo
 obliquo 592
 traverso 592, 593f
 articolare del ginocchio 1441
 auricolari 630, 630f
 azioni 128-129
 bicipite brachiale 797, 836f, 837, 840f, 848, 849f
 anatomia di superficie 808f, 809
 guaina sinoviale 837
 test 848
 bicipite del femore 1391, 1403, 1414f, 1444f, 1445-1446
 anatomia di superficie 1445-1446
 capi 1445
 bipennato 126, 127f
 biventre del collo 760
 brachiale 128, 848-849, 849f
 brachioradiale 796, 871f, 876f, 878, 887f, 923f
 anatomia di superficie 809
 branchiomerico 607
 buccinatore 481, 578-579
 bulbocavernoso 1358
 bulbospongioso 1211f, 1299, 1349, 1352f, 1354, 1359
 caratteristiche originarie 123
 cardiaco 116, 139, 153-157
 accoppiamento eccitazione-contrazione 156-157
 contrazione 154, 156
 innervazione 156
 isoforme delle proteine contrattili 156
 microstruttura 154-156
 origini 157
 plasticità 157
 rigenerazione 157
 rilascio del calcio indotto dal calcio 156
 rimodellamento 157
 sviluppo 157
 trasmissione della forza 155
 vascolarizzazione 156
 ciliare 696f, 701, 703f
 circumpennato 126
 classificazione 116
 cleidoideo 429
 coccigeo 1284
 compressore dell'uretra 1296-1297
 compressore della narice 551
 compressore minore delle narici 552
 condroepitrocleare 843, 976
 condroglossa 500
 contrazione 14
 coracobrachiale 797, 809, 840f, 843-844, 844f
 corrugatore del sopracciglio 479
 corto 126
 costringitore 567f
 costringitore della faringe 565
 azione di rimozione 579
 inferiore 499f, 567f, 575f, 577
 medio 499f, 567f, 573f, 575f, 576
 nella deglutizione 579
 superiore 499f, 567f, 569f, 573f, 575f, 576
 cremastere 1128
 cricoaritenoideo 592, 593f
 cricofaringeo 575f, 577
 cricotriloideo 593f, 594
 paralisi 599
 sviluppo 607
 crociato 127f
 cuoio capelluto 475

dartos 1349
 del canale anale 1209
 del compartimento posteriore
 test 1446
 vascolarizzazione 1445
 del trago 630
 dell'antitrigo 630
 dell'eminanza ipotenar 911
 dell'eminanza tenar 911
 dell'espressione faciale 475f, 478f, 479-484, 608f
 dell'ugola 565f, 574f, 576
 della cloaca, sviluppo 1408
 della cuffia dei rotatori 824, 833, 837, 846
 innervazione 846-847
 patologia 847
 della sottomucosa dell'ano 1209
 deltoide 797, 835f, 840f, 842f, 843
 anatomia di superficie 808-809
 azioni 837-838, 842-843
 paralisi 846
 dentato anteriore 814, 840f, 841
 anatomia di superficie 809
 azioni 832-833, 841
 paralisi 839
 varianti 841
 dentato posteriore 755, 976
 depauperamento 126
 depressore del labbro inferiore 481
 depressore del setto nasale 552
 depressore del sopracciglio 479
 depressore dell'angolo della bocca 481
 detrusore 1265, 1324, 1325f, 1329
 innervazione 1327
 trigonale 1327
 trigonale profondo 1325
 di Bell 1265
 di Lancisi 1045
 di Passavant 576
 di Treitz 1209
 dietro il polpaccio 1439, 1444
 digastrico 127, 390, 428f, 429
 dilatatore della narice 551
 dilatatore della pupilla 702, 705f
 innervazione 703
 sviluppo 668
 dilatatore della tuba 574
 direzione della trazione 126
 disposizione a spirale 126
 disposizione ritorta 126
 elevatore
 del labbro superiore e dell'ala del naso 480, 552
 del velo palatino 573, 573f, 574f, 575f
 dell'angolo della bocca 480
 dell'ano 1284-1286
 della ghiandola tiroide 453
 della palpebra superiore 674f, 675-676, 678, 684, 689f
 guaina 675, 675f
 sviluppo 670
 della prostata 1285
 della scapola 832, 429-430, 840, 841f
 delle coste 929, 975-976
 epiassiali 261
 epicranio 475
 erettore della colonna 726f, 756-758, 757f, 757t
 anatomia di superficie 766
 erettori del pelo 160f, 166f, 169
 estensore
 breve del pollice 797, 880f, 881-882, 923f, 924f
 anatomia di superficie 810
 guaina sinoviale 909

breve dell'alluce 1404, 1503f, 1530
breve dell'indice della mano 882
breve delle dita 1402f, 1404, 1503f, 1530
del mignolo 879, 880f
guaina sinoviale 909
dell'indice 881f, 882, 923f
guaina sinoviale 909
delle dita 797, 879, 887f, 909, 910f
anatomia di superficie 811
guaina sinoviale 909
lungo del pollice 797, 881, 881f, 887f, 923f, 924f
guaina sinoviale 909
rottura 893
lungo dell'alluce 1404, 1488-1489
lungo delle dita 1404, 1488f, 1489, 1503f
radiale breve del carpo 797, 871f, 879, 887f, 904, 923f
anatomia di superficie 810
guaina sinoviale 909
radiale lungo del carpo 797, 878-879, 904, 923f
anatomia di superficie 810
guaina sinoviale 909
radiale ulnare del carpo 904, 923f
ulnare del carpo 797, 880, 887f
anatomia di superficie 811
guaina sinoviale 909
esterno del martello 639
estrinseci (extraoculari) 676-679, 677f, 682-683
assenza congenita 676
azioni 678-679, 681f
sovrannumero 676
femorali posteriori 1446
fissatori 128
flessore
accessorio 1527f, 1528, 1530
breve del mignolo 797, 913, 915, 1529
breve del mignolo del piede 1527f, 1529f, 1530
breve del pollice 797, 911, 912f, 915
breve dell'alluce 1527f, 1528, 1529f, 1530
breve delle dita 1526-1527, 1527f, 1530
lungo accessorio 1494
lungo del pollice 797, 875f, 876f, 887f, 877-878, 923f
anatomia di superficie 810
guaina sinoviale 908
lungo dell'alluce 1404, 147, 875f, 876, 887f, 910f, 918f, 923f, 1503f, 1521f
lungo delle dita 1404, 1492, 1494
profondo delle dita 797, 876f, 877, 887f, 910f, 912f, 918f, 923f, 923
anatomia di superficie 810
guaina sinoviale 908
radiale del carpo 797, 875, 875f, 887f, 903, 923f
anatomia di superficie 810
superficiale delle dita 79
anatomia di superficie 810
guaina sinoviale 908
test 876
ulnare del carpo 797, 871f, 875f, 877, 887f, 903, 923f
anatomia di superficie 810
forza 127, 128f, 130, 131f
intrinseca 134, 135f
fossa infratemporale 537
frontale 479
fusiforme 126, 127f
fuso, innervazione sensitiva 71

gastrocnemio 1391, 1427, 1491-1492
anatomia di superficie 1401f, 1403
capi 1491
vascolarizzazione 120, 1492
gemelli 1436, 1436f, 1438, 1439f
genioglossa 499, 500f
genioioideo 497
gluteo 1403, 1436
gracile 1391, 1414f, 1433f, 1441-1442, 1468-1469
anatomia di superficie 1401f, 1403
vascolarizzazione 120-121
grande adduttore 1413, 1414f, 1443, 1444f
anatomia di superficie 1403, 1443
grande dell'elice 630
grande dorsale 845, 848f, 1123f
anatomia di superficie 767, 809
azioni 832, 837, 845
ruolo nell'eloquio 598
sviluppo 814
vascolarizzazione 120, 845
grande gluteo 1391, 1434-1435, 1435f
vascolarizzazione 120, 121f
grande pettorale 835f, 840f, 842-843, 967
azioni 832, 837-838, 843
varianti 842
vascolarizzazione 120, 843
grande psoas 740, 1391, 1432-1433, 1433f
grande retto posteriore della testa 761, 761f
grande romboide 840, 841f
grande rotondo 797, 838, 845-847, 848f
grande zigomatico 480
gruppo del muscolo trasverso spinale 758t, 758-759
guancia 481
ileococcigeo 1284-1286, 1285f
ileocostale 757t, 757f, 758
ileopsoas 1391, 1433-1434
ileosacrale 1285
iliaco 1391, 1433f, 1434
laterale 1456
incisivo del labbro 482
infraclavicolare 976
infraploidei 591
infraspinato 797, 837-838, 844f, 846
anatomia di superficie 809, 809f
intercostali 929, 974-975
attività durante il sonno REM 938
esterni 974-975, 1012
interni 975, 975f, 1012
profondi 975
ruolo nell'eloquio 598
ruolo nella respirazione 976, 1013
interossei
dorsali
anatomia di superficie 810f, 811
del piede 1527f, 1529f, 1529
della mano, 910f, 911, 911f, 912f, 914f, 914, 923
palmar 797, 911f, 912f, 913-914, 914f, 915
paralisi 914
plantari 1529f, 1530
interspinali 760
intertrasversari 760
intrinseci del piede 1391
ipoassiali 261, 814
ischioavversario 1299, 1299f
ischiooccigeo 1284, 1286
joglossa 499, 499f
laringei, sviluppo 607
laxator tympani 639
lingua 499f, 499-500, 500f
liscio 116, 139-143

accoppiamento eccitazione-contrazione 142
accoppiamento elettromeccanico 142
accoppiamento farmacomeccanico 142
adesione intercellulare 140
contrazione 142
differenziazione 143
distribuzione 139
fasico 142
funzione 139
giunzioni intercellulari 142
glicocalice 140
innervazione 141, 141f
ipertrofia 143
microstruttura 139f, 139-141, 141f
multiunità 141
origine 143
plasticità 143
regolazione del calcio 143
rimodellamento 143
sviluppo 143
tonico 142
unitario 141-142
vascolare 151
vascolarizzazione 141
vie aeree di conduzione 1006
lombricali 797
del piede 1527f, 1528, 1530
mano 911, 911f, 912f, 915f, 915
longitudinale 1211f
longitudinale congiunto 1210f, 1211, 1213f
lungo 757, 757f, 757t
lungo
del collo 431
della testa 430, 430f
palmare, anatomia di superficie 810
malare 480
massetere 387, 484, 537, 538f
ipertrofia 538
masticatori 484, 537-540
perdita della funzionalità 542
medio gluteo 1391, 1435f, 1435-1436, 1436f
mentale 480
mioioideo 496, 497f, 500f
mimici 475
motori
articolazione del ginocchio 1463f, 1473, 1477-1478
articolazione del polso 903-904
articolazione dell'anca 1459-1460
articolazione patellofemorale 1473
articolazione tibiofemorale 1473
articolazioni atlantoepistrofiche 754
articolazioni carpometacarpali 905
articolazioni intermetacarpali 906
articolazioni metacarpofalangee 906-907
articolazioni occipitoatlantoidee 752
gomito 874
motori primari 128
movimenti 128
multifido 758t, 759, 759f
multipennato 126, 127f
nasale 551
nastriiforme 126, 127f
nomenclatura 126, 126t
obliquo
esterno 1126, 1126f
aponeurosi 1123, 1123f, 1125-1126, 1126f
inferiore 677f, 678, 680f
della testa 761, 761f
guaina 675

interno 1124f, 1127
 aponeurosi 1123, 1124f, 1125f, 1125,
 1127
 superiore 677f, 678, 680f
 della testa 761, 761f
 obliquo del padiglione 630
 occipitale 475
 occipitofrontale 458, 475, 676
 oculari estrinseci
 coordinazione nel neonato 670
 sviluppo 123, 670
 omoioideo 428f, 429
 opponente del mignolo 913
 piede 1529
 opponente del pollice 797, 912f, 912-913, 915
 orbicolare dell'occhio 479, 676, 693
 porzione ciliare (marginale) 688
 porzione palpebrale 688
 sviluppo 670
 orbicolare della bocca 481-482
 orbitario di Müller 678
 otturatore
 esterno 1438, 1438f, 1457
 interno 1284, 1284f, 1426f, 1436f,
 1437-1438, 1457
 palatofaringeo 573, 574f
 palatoglossa 500, 567f, 575
 palmare
 breve 893f, 913
 lungo 797, 875f, 876, 887f, 923f
 papillari
 ventricolo destro 1043f, 1043-1045
 ventricolo sinistro 1049f, 1050f, 1051-1052,
 1052f
 pavimento della bocca 496-497
 pennato 126, 128f
 perineali trasversi superficiali 1298
 peroneo
 accessorio 1491
 breve 1488f, 1490-1491, 1503f
 lungo 1402, 1403, 1483f, 1488f, 1490, 1503f,
 1527f
 quarto 1491
 terzo 1391, 1404, 1488f, 1490-1491, 1503f
 varianti 1491
 peroneotibiale 1478
 pettinati
 atrio destro 1040-1041
 atrio sinistro 1046
 pettineo 942, 1413, 1433f, 1438, 1443, 1456
 pettorale
 minimo 839, 976
 sviluppo 814
 terzo 976
 piccolo dell'elice 630
 piccolo dilatatore del naso 551
 piccolo gluteo 1391, 1436, 1436f, 1456
 piccolo pettorale 835f, 839, 840f
 azioni 832-833, 838-839
 piccolo psoas 1391, 1433f, 1433-1434
 piccolo retto posteriore della testa 761, 761f
 piccolo romboide 840, 841f
 piccolo rotondo 797, 838, 847
 piccolo zigomatico 480
 piramidale 1123f, 1125-1126
 piriforme 1284, 1284f, 1436f, 1436-1438, 1457
 plantare 1391, 1492
 platysma 166, 427, 482, 609, 616
 plica di Mercier 1265
 popliteo 1391, 1469f, 1477
 minore 1478

potenza 128
 prevertebrale 430
 procero 551
 pronatore
 quadrato 866f, 875f, 878,
 rotondo 874, 875f, 876f, 887f
 anatomia di superficie 809
 inserzioni 130, 130f, 874
 psoas, ascesso 1434
 pterigoideo
 laterale 524, 539
 mediale 540
 puboanale 1284-1285
 pubococcigeo 1284-1286
 puboperineale 1284-1285
 puboprostatico 1284-1285
 puborettale 1211f, 1215, 1278, 1284-1285
 pubouretrale 1285
 pubovaginale 1284-1285, 1359
 puboviscerale 1285
 quadrato 126
 dei lombi 1137
 del femore 1436f, 1438-1439, 1457
 della pianta 1528
 quadricipite del femore 1439-1441
 effetto dell'angolo Q 1477
 torza 128
 radiale 127f
 rapporti 481
 retto
 del femore 1391, 1403, 1440, 1456
 dell'addome 1122-1125, 1123f, 1124f
 anatomia di superficie 1089f, 1090
 diastasi (separazione) 1125, 1380
 guaina 1123, 1123f, 1124f, 1125f,
 1125
 innervazione 1123
 inserzioni 1122-1123
 vascolarizzazione 120, 1123
 dell'occhio 677f, 677-678
 guaine 675, 675f
 inferiore 677, 677f, 680f
 laterale 677f, 678
 mediale 677f, 678
 superiore 677, 677f, 680f
 della testa 430
 dello sterno 842
 rettouretrale 1201
 risorio 482
 romboide 814
 occipitale 840
 rotatori 758, 758f
 breve 759
 del torace 758, 759f
 lungo 759
 salpingofaringeo 565f, 567f, 574f, 576
 sartorio 1391, 1439-1440, 1440f
 anatomia di superficie 1403
 capo ulteriore 1439
 vascolarizzazione 120, 121f
 scaleno 392
 anatomia di superficie 391
 anteriore 428f, 431, 447f, 456
 medio 428f, 430f, 431
 posteriore 428f, 431
 scheletrico 116-128, 122
 accrescimento 123-126
 classificazione in base all'architettura
 delle fibre 126, 127f
 classificazione in base alla vascolarizzazione
 120, 121f

contrazione 122-123
 entità 127
 direzione della forza 127, 128f
 drenaggio linfatico 120
 forma 126-128
 formazione 124f, 124-125
 forza 127-128
 funzione 126-128
 giunzioni neuromuscolari 71
 innervazione 121-122
 inserzione 95
 invecchiamento 126
 microstruttura 116f, 116-120, 117f
 organuli 119
 potenza 128
 potenziale di azione 122
 proteine 119, 123
 regolazione della lunghezza 125
 regolazione della massa 126
 rigenerazione 157
 riparazione 125
 robustezza 128
 striature 116
 sviluppo 123-126
 tessuto connettivo 120
 vascolarizzazione 120
 semimemorano 1391, 1414f, 1444f, 1445-1446
 anatomia di superficie 1401f, 1403, 1445
 semispinale 758f, 759, 760f
 anatomia di superficie 766
 del collo 759, 760f
 del torace 759, 760f
 della testa 760, 760f
 semitendinoso 1391, 1414f, 1440f, 1444f,
 1445-1446, 1468-1469
 anatomia di superficie 1401f, 1403f
 sfintere della pupilla 702, 705f
 sinergici 123
 sistemi di leve 135, 136f
 soleo 1391, 1492
 anatomia di superficie 1401f, 1403
 soprajoidi 427, 428f, 429
 sopraspinato 797, 844f, 846
 anatomia di superficie 809, 809f
 test 846
 sottocostali 975
 sottojoidi 427, 429
 sottomucoso del canale anale 1209
 sottoscapolare 797, 838, 840f, 847
 spinale 757, 757f, 757f
 spirale 127f
 splenio 756, 756f
 stapedio 640
 riflesso 290
 sviluppo 665
 sternale 842, 976
 sternocleidomastoideo 390, 391f, 427, 428f, 967
 innervazione 428
 relazioni 428
 sviluppo 814
 sternocostale 967
 sternojoidi 428f, 429
 sternotiroideo 428f, 430, 967
 stilofaringeo 499f, 567f, 575f, 576, 607
 stiloglossa 499f, 500
 stilojoidi 428f, 429, 578
 striati 116
 archi faringei 607
 subanconeo 849-850
 suboccipitali 761, 761f
 succlavo 830, 839, 840f

supinatore 871f, 881f, 882f, 882
 tarsale
 inferiore 670, 678, 689
 superiore 670, 678-679, 689, 689f
 temporale 387, 484, 538, 538f 539f
 temporoparietale 475, 479
 tensore
 del timpano 409, 632f, 640
 riflesso 290
 sviluppo 607, 665
 del velo palatino 476f, 567f, 573f, 574f, 574
 della fascia lata 1391, 1433f, 1434
 vascolarizzazione 120, 121f, 1434
 tibiale
 anteriore 1391, 1487-1488
 anatomia di superficie 1403
 vascolarizzazione 120
 posteriore 1391, 1495
 anatomia di superficie 1403
 disfunzione del tendine 1517
 secondo 1495
 tiroaritenoidico 592, 593f, 594
 superiore 594
 tiroepiglottico 589, 592, 594
 tirofaringeo 575f, 577
 tiroloide 428f, 430
 trapezio 833f, 838-839, 976f
 anatomia di superficie 765-766, 766f
 azioni 832-833, 839
 innervazione 450, 800, 839
 paralisi 839
 sviluppo 616, 814, 838
 varianti 838
 traduzione meccanica 136
 trasverso
 del mento 481
 del padiglione 630
 del perineo 1211f
 del torace 967, 975, 975f
 ruolo nell'eloquio 598
 dell'addome 1127, 1128f
 aponeurosi 1123, 1124f, 1125f, 1125, 1127
 della nuca 479
 trattori diretti delle labbra 483, 483f
 superiore 483
 triangolare 126, 127f
 tricipite 127f, 128-129, 844f, 848f, 849-850
 anatomia di superficie 808f, 809f, 809
 brachiale 130, 130f
 surale 1491, 1492
 test 850
 trigonale superficiale 1325, 1327
 unipennato 126, 127f
 vascolarizzazione 149
 vasto
 intermedio 1403, 1441
 laterale 1401f, 1403, 1441
 mediale 1401f, 1403, 1440-1441, 1473
 obliquo 1440-1441, 1473
 vertebrali
 anteriori 427, 430, 430f
 laterali 427, 430f, 431
 posteriori 427
 vocali 589, 592, 593f, 594, 599

cute 549-550
 drenaggio linfatico 552
 innervazione 552
 vascolarizzazione 552
 esterno 549-552
 flusso di aria 554
 fratture 473, 551
 muscoli 551f, 551-552
 ostruzione 555
 scheletro
 cartilagineo 550f, 551f
 osseo 550, 550f
 suddivisioni 549
 sviluppo 612-613
nefrone 1311f, 1312, 1313f, 1314-1316
 metanefrico 1261
 neonato 1267f
 sviluppo 1263f, 1264
neonato
 a termine, cono midollare 780
 acuità visiva 670
 anastomosi arteriose broncopulmonari
 1006
 anastomosi arterovenose 148
 aorta addominale 957
 apnea 229
 arterie 956-957
 arto inferiore 1410
 arto superiore 815-816
 aspetto del piede 1537
 canale ottico 527
 cateterismo venoso centrale 957
 cavità infraglottica 591
 cavità peritoneale 1110
 cieco 1100
 cistifellea 1099
 colon 1100, 1103-1104
 coste 938
 cranio 401f, 401-403
 crescita della cute 176
 cuore 953f, 954
 curvature della colonna vertebrale 730
 deglutizione 580-581
 diaframma 938
 encefalo 227-229
 epiglottide 580
 esaurimento dei muscoli respiratori 938
 esofago 619, 1094
 faringe 619
 femore 1430, 1430f
 genitali esterni femminili 1282
 ghiandola tiroide 617
 ghiandole paratiroidi 618
 ghiandole salivari 521
 grandi vasi 953f
 grasso bruno 40
 incannulazione 956
 intestino tenue 1103
 intubazione endotracheale 958
 laringe 580, 580f, 581f, 590, 619
 legamento ileolombare 755
 linea di Tuffier 1399
 lingua 581f
 mandibola 530, 531f
 maturità funzionale dell'intestino 1105
 nucleo polposo 749
 occhi 670
 ossa pubiche 1410
 osso dell'anca 1417
 osso ioide 619
 osso occipitale 728, 728f

osso temporale 628
 ovaie 1268f, 1277
 palato molle 580
 pene 1281
 polmoni 962
 prelievo di urina 1267
 prematuri
 cono midollare 780
 cute 176
 respirazione 938
 sviluppo postnatale dei polmoni 962
 puntura arteriosa periferica 816
 rene 1267, 1267f, 1302
 rinofaringe 619
 scheletro 403
 scroto 1282
 timo 1022f, 1024
 torace 938
 trachea 619, 958, 1002
 tratto respiratorio 66
 tronco encefalico 216
 utero 1268f, 1271
 vagina 1268f, 1271, 1279f
 vasi ombelicali 1115-1116
 vene 956-957
 vescica 1268f, 1269f
neoplasia(e) 20 *Si vedano anche* cancro, tumore
 cellule di Merkel 165
 cervicali intraepiteliali (CIN) 1370
 colorettali 1193
 vertebre 732, 763
nervo(i) 193, 885, 1533
 a forca 1145
 abducente 191f, 277, 279f, 382, 409, 685f, 686
 seno cavernoso 416f, 417
 accessorio 192f, 26,1 277, 279f, 382, 392, 424,
 426, 428, 432f, 433f, 445, 446f, 450, 780,
 800, 839
 afferenti intramuscolari 142
 al flessore ulnare del carpo 804
 all'estensore radiale lungo del carpo 805
 alveolare
 inferiore 516, 544
 superiore 515
 anteriore 516
 medio 516
 posteriore 515, 545
 ampollare 655
 anococcigei 1294
 anteriore della piccola curvatura 1172
 ascellare 801, 803f, 853f, 855, 856f
 anatomia di superficie 809f, 812
 lesioni 818f
 perdita di sensibilità 818f
 auricolare posteriore 489
 auricolotemporale 489, 543, 543f, 631, 635
 buccale 489, 542
 calcaneale mediale 1533
 canale pterigoideo 558
 cardiaci 196
 autonomi 1064
 fibre simpatiche 1064
 ricorrenti 156
 simpatico 452
 caroticotimpanici 640
 carotideo interno 192, 451
 cavernosi (profondi), del pene 1331, 1353, 1356f
 cervicali 386f, 412, 488f, 491, 784, 785f 801, 964
 ciliari
 brevi 383, 686f, 687, 701, 703
 lunghe 686f, 687, 703

coccigeo 784
 cocleare 654, 654f, 656-657
 collaterali 54, 152
 collaterale ulnare 857
 conduzione dell'impulso 73-75, 74f
 corda del timpano 383, 504, 544, 641, 641f, 642f
 cranici 185, 190, 191t, 277, 382, 447-448, 450-451, 607
 collo 447-449, 451
 deficit 298
 neonatali 227
 seno cavernoso 417
 sviluppo 210-211
 cutaneo(i)
 anteriore del torace 966f, 979
 arto inferiore 1398, 1398f
 dorsale
 dell'avambraccio 804
 intermedio 1402f, 1406, 1499
 mediale 1499
 femorale posteriore, ramo perineale 1356
 intermedio della coscia 1451
 laterale
 del femore 1144, 1146f, 1147, 1451
 del polpaccio 1499
 dell'avambraccio 856, 857f, 862f, 862, 887f, 888
 della coscia 1144, 1147
 inferiore del braccio 801, 817, 858
 superiore del braccio 817
 mediale
 del braccio 817, 856, 856f
 dell'avambraccio 805f, 855f, 856f, 857, 862, 862f, 871f, 887f, 888
 della coscia 1451
 palmare 803, 804f
 perforante 1454
 posteriore
 del braccio 817, 858, 862
 del femore 1444f, 1454
 dell'avambraccio 801, 858, 862, 887f
 surale 1498
 trasverso del collo 422
 del canale pterigoideo 546f, 547
 del muscolo pettineo 1448f, 1451
 del muscolo sartorio 1451
 del tentorio 412
 dell'elevatore dell'ano 1213
 delle dita, blocco nervoso nella mano 813
 di Arnold 449
 di Baxter 1534
 di Jacobson 640
 digitale(i)
 dorsali, della mano 890, 924
 mediale dell'alluce 1533
 plantari 1533f
 comuni 1533, 1533f
 intrappolamento 1534
 palmari 803, 890, 921, 922f, 923
 diretto al bulbo dell'uretra 1301
 diretto al dentato anteriore 800
 diretto al muscolo bulbospongioso 1301
 discendente cervicale 445
 discendente dell'ipoglosso 445, 451
 dorsale
 del clitoride 1301, 1359
 del pene 1301, 1353
 della scapola 800, 840
 dorsolombare 980, 1120
 efferenti speciali branchiali (viscerali) 607
 etmoidale

anteriore 407, 412, 558, 687
 posteriore 687
 faciale 191t, 277, 279f, 287f, 382, 388-389, 390f, 489f, 489-490, 631
 cavità timpanica 641
 lesioni 289, 388, 490
 meato acustico interno 646
 parte mastoidea 641
 porzione intratemporale 641, 642f
 ramificazione 490f
 ramo(i) 389, 390f
 buccale 490
 cervicale 490
 cutanei 490
 intracranici 641f
 mandibolari marginali 490
 temporale 490
 zigomatici 490
 segmento labirintico 641, 642f
 segmento meatale 641
 superficie anatomica 388-389
 faringeo 547
 femorale 1144, 1147, 1396, 1412-1414, 1448f, 1451-1452
 anatomia di superficie 1405
 divisione anteriore 1451
 divisione posteriore 1451-1452
 lesioni 1452
 rami muscolari 1451
 rami vascolari 1452
 frenico 432f, 446, 446f, 447f, 456, 1011f, 1011-1012, 1035f
 frontale 686
 genitofemorale 1144, 1146f, 1147, 1277, 1356
 giugulare 451
 glossofaringeo 191t, 277, 279f, 382, 433f, 439f, 447f, 447, 502, 504, 607
 fossa tonsillare 569f, 571
 lesioni 448
 rami anastomotici 448
 rami di distribuzione 448
 rami faringei 448
 rami intracranici 641f
 rami tonsillari 569f, 572
 ramo carotideo 448
 ramo timpanico 572, 640
 gluteo 1398, 1444f, 1453-1454
 grande auricolare 392, 421, 421f, 631, 800
 grande gastrico anteriore 1172
 grande gastrico posteriore 1172
 grande occipitale 389, 421, 787
 grande petroso 409, 640
 grande splancnico 1018
 ileoinguinale 1120, 1122f, 1144-1147, 1145f, 1146f, 1356, 1359
 ileoipogastrico 1120, 1122f, 1144, 1145f, 1146f
 incisivo 516
 inferiori della natica 1454
 infraorbitario 489, 546, 558, 685f, 686f, 687
 neonati 387
 infratrocleare 488, 687
 intercostali 930, 964, 977f, 979f, 979-980, 1120-1121
 intercostobrachiale 817, 857, 964, 980
 intermedio 646
 interosseo
 anteriore 803, 867f, 876f, 886, 887f, 908
 posteriore 801, 875f, 876f, 887f, 887, 908
 anatomia di superficie 812
 intratoracico di Kuntz 1018
 ipogastrici 196, 1082, 1319

ipoglosso 192t, 277, 382, 432f, 433f, 446f, 450, 501f, 502
 lesioni 451, 502
 rami anastomotici 450
 rami di distribuzione 450
 rami meningei 451
 ramo discendente 451
 ischiatico 1293, 1396, 1412-1413, 1437, 1452-1453, 1453f
 anatomia di superficie 1400f, 1405
 blocchi 1405
 intrappolamento 1437
 lesioni 1453
 paralisi 1453
 vascolarizzazione 1444f, 1453
 labiali posteriori 1301
 lacrimale 488, 686
 laringeo
 esterno 449, 596
 inferiore 596
 interno 449, 596
 lesioni 597
 non ricorrente 596
 ricorrente 453, 596
 decorso sinistro vs destro 449
 destra vs sinistra 596
 paralisi 597
 superiore 449, 596
 lesioni 597
 linguale 387, 501f, 502, 503f, 516, 543, 543f
 danno 502
 lombari 784, 1120
 rami cutanei 1120, 1122f
 mandibolare 191f, 489, 516, 542-544, 546f, 607
 marginale 388
 rami 496
 mascellare 191f, 488, 545, 546f
 fossa pterigopalatina 545
 nell'orbita 686f, 687
 rami 545
 rami cutanei 488
 rami gangliari 545
 rami orbitari 546
 rami tonsillari 572
 masseterino 543, 543f
 mediano 801-803, 802f, 804f, 848f, 857f, 857, 885
 anatomia di superficie 803, 808f, 810f, 810, 812
 anomalie 921
 avambraccio 875f, 876f
 blocco 813
 compressione 886, 923
 danno 923
 escursione 893
 mano 921, 922f, 923
 nella fossa cubitale 885
 perdita di sensibilità 890f
 polso 923f
 rami digitali palmari 921, 922f
 rami muscolari 886
 rami nell'avambraccio 886
 ramo cutaneo palmare 886, 918f
 ramo motorio (ricorrente) 921
 ramo muscolare 921
 ulnare 923
 meningei 412, 545, 786
 medio 412
 sinovettrali 785-786
 mentale 489, 516
 ansa anteriore 530
 miloioideo 516

motori 121
 muscolocutaneo 804, 805f, 856, 857f, 858f
 varianti 801, 856
 nasale 488, 547
 nasociliare 558, 687
 nasopalatino 398, 498, 547
 escissione chirurgica 496
 nitregici 1210
 occipitale, terzo 787
 oculomotore 191f, 277, 279f, 382, 685, 685f, 686f
 aneurismi nelle vicinanze 252, 252f
 seno cavernoso 417
 oftalmico 191f, 488, 685f, 686f, 686
 olfattivo 190, 191f, 277, 365, 382, 558
 lesioni 558
 sviluppo 224
 ottico 190, 191f, 277, 279f, 382, 686, 672f, 717, 718f
 mielinizzazione 668
 nella sclera 695
 rapporti 674f, 686
 sviluppo 668
 otturatore 1144, 1146f, 1147, 1396, 1412-1413, 1452
 accessorio 1144, 1147, 1396, 1452
 lesioni 1452
 ramo anteriore 1448f, 1452
 ramo posteriore 1452
 palatino
 intermedio 498
 maggiore 496f, 498, 547
 medio 547
 minore 498, 547, 570
 posteriore 547
 parasimpatici 383
 parotide 544
 per il muscolo anconeale 857
 per il muscolo brachioradiale 887
 per il muscolo digastrico 489
 per il muscolo genioioideo 451
 per il muscolo otturatore interno 1454
 per il muscolo piccolo rotondo 856
 per il muscolo piriforme 1454
 per il muscolo quadrato del femore 1454
 per il muscolo stapedio 641
 per il muscolo stiloioideo 489
 per il muscolo tiroioideo 451
 per il popliteo 1498
 per il succlavio 800
 per l'estensore radiale breve del carpo 887
 per l'estensore radiale lungo del carpo 887
 periferici 60-65
 perineale 1301, 1353, 1356, 1359
 peroneo
 accessori 1499
 comune 1293, 1397, 1401f, 1405, 1446, 1498-1499
 danno da trazione 1446
 lesioni 1499
 neuropatia 1495
 rami 1498
 lungo 1397
 profondo 1401f, 1405, 1499
 superficiale 1405, 1499
 pettorale 855, 856f
 piccolo occipitale 421, 421f
 piccolo petroso 544, 640
 plantare
 laterale 1528f, 1533f, 1533
 compressione 1534
 mediale 1533

posteriore della piccola curvatura 1172
 presacrale 1080
 pterigoideo
 esterno 543
 interno 542
 pudendo 1213, 1353, 1359
 anestesia 1300
 nel perineo 1300-1301
 pelvi 1293-1294, 1338
 radiale 801, 803f, 857f, 857-858, 858f
 anatomia di superficie 801, 808f, 809f, 812
 avambraccio 887-888
 blocco 813
 compressione 888
 mano 922f, 923
 nella fossa cubitale 862
 rami cutanei 858
 rami cutanei palmari 890
 rami muscolari 857
 rami nell'avambraccio 887
 superficiale 801, 887
 anatomia di superficie 809f, 812
 varianti 887
 renale 1018
 rettale inferiore 1300-1301
 sacrali 784, 788
 safeno 1480
 anatomia di superficie 1405
 ramo infrapatellare 1462
 sciatico, sviluppo 1408
 scrotali posteriori 1301
 senovertebrali 452, 732, 734, 748, 750, 785-786, 786f
 sensitivi 607
 cutanei 173
 sviluppo 176
 simpatici cardiaci 1064
 somatici, sviluppo 210-211
 sopraclavicolare 422, 817, 964
 sopraorbitario 488, 686
 soprascapolare 446f, 800, 822, 825, 837, 855
 sopratrocleare 488, 686
 sottocostale (XII toracico) 930, 964, 979-980, 1120
 sotto-occipitale 445, 447
 sottoscapolare 855
 spinale
 attraversante 751
 sacrale, quinto 746
 uscente 751
 spinali 185-186, 186f, 190, 195f, 256, 383, 732, 780-792, 781f, 1399
 anatomia macroscopica 784-788
 cervicali 383
 componenti funzionali 786
 componenti somatiche 786
 componenti viscerali 786
 consecutivi 1018
 corrispondenti 1018
 lesioni 791-792
 misti 210, 780
 prolasso del disco intervertebrale 751
 propri 785-786, 786f
 rapporti 783-784
 rivestimenti 783f, 783-784, 784f
 schema di ramificazione 784, 784f
 sviluppo 210
 toracici 930
 varianti 786
 vascolarizzazione 788, 790
 spinoso 412, 542

splanchnici 1018, 1077
 lombari 196, 1079, 1208
 pelvici 196, 1079, 1208, 1293-1294, 1327, 1353, 1359, 1362f
 sacrali 1079
 toracici 1077
 suboccipitale 787
 surale 1405, 1498
 anatomia di superficie 1405
 comunicante 1499
 intrappolamento 1534
 laterale 1499
 temporali profondi 543
 terminazioni
 a grappolo 121
 a placca 121
 di Ruffini 113
 terminazioni libere, epidermide 173
 terminazioni sensitive 66-71
 adattamento lento 67
 adattamento rapido 67
 canale alimentare 1087
 di Ruffini 69
 incapsulate 50, 68-71
 legamento periodontale 512
 libere 50, 68
 motorie 71
 neurosecretorie 53
 primarie (anulospirali) 71
 recettori articolari 71
 risposte agli stimoli 67
 sacco 1 dinamico 71
 sacco 2 statico 71
 secondarie (a filare) 71
 tattili di Merkel 68
 tibiale 1079, 1293-1294, 1397, 1405, 1498, 1533
 anatomia di superficie 1401f, 1404
 timpanico 448
 toracici 193f, 784, 964, 966f, 1120-1121
 toracico lungo 800, 841, 851, 860
 toracodorsale 855
 trigemino 191f, 277, 279f, 382, 487, 607
 branca mascellare 417
 branche cutanee 389, 390f
 cavità nasale 558
 lesioni 472
 nevralgia 283, 489
 radici 286
 ramo mascellare 545
 seno cavernoso 417
 sviluppo 487, 611f, 612f 612
 trocleare 191f, 277, 279f, 382, 685f, 686f, 686
 seno cavernoso 417
 ulnare 803-804, 805f, 848, 848f, 849f, 857, 857f, 858f
 anatomia di superficie 806, 808f, 810f, 812, 863
 avambraccio 886-887
 blocco 813
 compressione 887, 923
 lesione 804
 mano 922f, 923f, 923
 nel canale di Guyon 890
 palpazione 804
 perdita di sensibilità 890
 rami cutanei palmari 887, 890
 rami muscolari 887
 rami nell'avambraccio 887
 ramo dorsale 887
 ramo profondo 803
 ureterali 1319

- uterini 1368
- utricolare 655
- vago 192t, 277, 279f, 382, 432f, 433f, 446f, 448, 607, 608f, 1019-1020
 - destro 449, 1019, 1020f, 1021f
 - innervazione esofagea 1164
 - innervazione pancreatica 1242
 - lesioni 597
 - motilità gastrica 1175
 - nel collo 432f, 433f, 446f, 448
 - nel mediastino 1019f, 1019-1020
 - nella regione addominopelvica 1079
 - ramo(l)
 - auricolare 449, 631, 635
 - cardiaci 1019, 1064
 - duodenali 1180
 - epatici 1172
 - esofagei 1027
 - faringeo 449, 578
 - gastrici 1172, 1172f
 - linguale 578
 - meningei 449, 412
 - nel collo 449
 - per il globo carotideo 449
 - pilorici 1172
 - polmonari 1019
 - polmonari broncocostrittori 1019
 - rapporti esofagei 1163
 - sinistro 449, 1020, 1020f, 1021f
 - toracico 931
 - verso i muscoli dell'eminenza tenar 803
 - verso il brachioradiale 805
 - verso il capo laterale del tricipite 801, 805
 - verso il capo mediale del tricipite 801, 803-804
 - verso il muscolo brachioradiale 801
 - verso il muscolo estensore radiale breve del carpo 801
 - verso il muscolo estensore radiale lungo del carpo 801
 - verso il pronatore rotondo 802-803
- vertebrale 452
- vescicali 1328
- vestibolare 654f, 655
- vestibolococleare 191t, 277, 279f, 382, 654f, 654-655, 657, 659-660, 662, 663f
 - fibre vestibolari 288
 - herpes zoster 64
 - lesioni 654
 - porzione intratemporale 654
 - sviluppo 654
- zigomatico 545, 687
- zigomaticofaciale 489, 687
- zigomaticotemporale 488, 687
- nervo(i) (di organi o regioni)**
 - archi faringei 607, 608f
 - articolazione dell'anca 1458
 - articolazioni 113
 - arto inferiore 261, 1294, 1395-1397, 1397f, 1399
 - arto superiore 261, 796-795, 800-805, 812-813
 - avambraccio 862, 862f, 885-888
 - braccio 817, 853f, 855f, 856, 857f
 - bronchi 1006
 - calici gustativi 502
 - canale alimentare 1087
 - canale pterigoideo 558
 - capezzolo 984
 - cavità nasale 558, 558f
 - cavità timpanica 640-641
 - cellule mastoidee 637
 - cervice 1368
 - cistifellea 1234
 - coledoco 1234
 - collo 382-384, 445-446, 446f, 448-452
 - cutanei 421f, 421-422, 488f, 785f
 - colon 1208
 - colonna vertebrale 732, 750f
 - congiuntiva 691
 - cornea 698
 - coscia 1444f, 1448f, 1451-1454
 - coste 970-971
 - cuoio capelluto 421
 - cuore 1064-1065
 - cute 173
 - dorso 723, 785f
 - denti 515-516, 516t
 - diaframma 1011f, 1011-1012
 - digiuno 1185
 - dischi intervertebrali 749, 750f
 - dita 921, 924
 - dotto deferente 1346
 - duodeno 1180
 - dura madre cranica 412, 413f
 - esofago 457, 1027, 1163-1164
 - faccia 487-490, 488f
 - faringe 565, 577-578
 - fegato 1226
 - fossa infratemporale 542
 - gamba 1481, 1498-1499
 - gengive 496, 516t
 - ghiandola lacrimale 692
 - ghiandola parotide 492
 - ghiandola sottolinguale 518
 - ghiandola sottomandibolare 518
 - ghiandola surrenale 1256
 - ghiandola tiroide 453
 - ghiandole paratiroidei 455
 - ghiandole salivari 520
 - ginocchio 1462, 1480
 - gomito, cutanei 862
 - guance 494
 - ileo 1185
 - intestino crasso 1208
 - intestino medio 1208
 - intestino posteriore 1208
 - labbra 458, 495
 - laringe 595f, 595-597
 - legamento periodontale 512
 - lingua 284, 501f, 502, 503f, 613
 - mammella 984
 - mano 890, 890f, 908, 921-924, 922f
 - meato acustico esterno 631
 - membrana timpanica 635
 - milza 1249
 - mucosa orale 496
 - muscolatura pilorica 1172
 - muscoli dell'iride 703
 - muscolo
 - cardiaco 156
 - liscio 141f, 141-142
 - scheletrico 121
 - naso, cutanei 552
 - orbita 685f, 685-687, 686f
 - orecchio interno 654, 656-657, 659-661
 - osso 103
 - ovale 1374
 - padiglione auricolare 631
 - palato duro 498
 - palato molle 570
 - palpebre 690
 - pancreas 1242
 - parete addominale anteriore 1120, 1122f
 - parete addominale posteriore 1144-1148, 1145f
 - parete toracica 964, 966f, 980
 - pelvi 1292-1294, 1293f, 1295f
 - pene 1353, 1355f, 1356f
 - pericardio 1011f, 1037, 1065f
 - perineo 1300-1301, 1355f
 - peritoneo 1158
 - piccola curvatura 1172
 - piele 1398f, 1501, 1533
 - pleura 992
 - pollice 921, 924
 - polmoni 999, 1001f
 - polpa dentaria 510, 515f
 - polso 890, 908, 921-924
 - prostata 1336f, 1338
 - regione glutea 1444f
 - reni 1312
 - retina 715
 - retto 1208
 - rinfaringe 568
 - sclera 695
 - scroto 1341f, 1356
 - seno etmoidale 562
 - seno frontale 560
 - seno mascellare 563
 - seno sfenoidale 562
 - sfintere anale esterno 1213
 - sfintere anale interno 1210
 - spalla 855, 857-858
 - stomaco 1172
 - tendini 129
 - testa 382-384, 539f, 541f, 543f
 - testicolo 1082, 1342
 - timo 1022
 - tonsilla palatina 572
 - trachea 457, 1006
 - tuba uditiva 570
 - tube uterine 1372
 - ureteri 1319-1320
 - uretra
 - femminile 1332
 - maschile 1331
 - utero 1368
 - vagina 1359
 - vescica urinaria 1327-1328, 1328f
 - vescichette seminali 1348
 - vie biliari 1234
 - vulva 1359, 1360f, 1362f
- neuropofisi (ipofisi posteriore) 239, 331, 332f**
 - arterie 333
 - drenaggio venoso 333
 - neurormoni 331
 - sviluppo 203-204
- neurone(i) 47-55**
 - adrenergici 297
 - attività proteosintetica 48
 - autonomi 47, 72
 - bipolari 47
 - burst 682
 - cardiaci intrinseci 1064
 - centrioli 48
 - cerebellari 303
 - citoscheletro 48
 - classificazione 47, 49f
 - colinergici 54
 - corpo cellulare (soma) 48, 48f
 - degenerazione 208
 - della via spinoreticolare 267
 - depolarizzazione 73
 - di proiezione 47
 - dimensioni 47
 - dopaminergici 292, 292f, 328, 340

efferenti somatici generali 210
 efferenti speciali branchiali 211
 efferenti viscerali generali (parasimpatici pregangliari) 210
 enterici 108f
 fasci spinothalamici 265-267
 funzioni 47
 GABAergici 292f
 gangliari
 autonomi 65
 enterici 65
 sensitivi 64
 immaturi 207
 immunoreattivi al peptide vasoattivo intestinale 363
 immunoreattivi alla somatostatina 363
 intrinseci 194-195
 invecchiamento 48
 iperpolarizzazione 73
 ippocampali 53
 lesioni 50
 migrazione 207
 midollo spinale 257-258
 motoneuroni spinali 48, 49f
 motori 47, 49f
 multipolari 47, 49f
 neurosecretori, ipotalamici 330
 noradrenergici 297
 olfattivi 555f, 556
 parasimpatici 65, 65f
 pausa 682
 piramidali giganti 268
 pontocerebellari 683
 postgangliari 190
 sistema parasimpatico 194
 sistema simpatico 193
 potenziale a riposo 73
 pregangliari 190
 sistema parasimpatico 194
 sistema simpatico 192-193, 195f, 260
 primari (di primo ordine) 188
 processi 47, 49f
 propriospinali 271
 pseudounipolari 47
 purinergici 73
 recettori olfattivi 63
 reticolari 295
 retinotettali 294
 secondari (di secondo ordine) 188
 sensitivi 47, 49f
 sensoriali dell'intestino crasso 1207
 serotoninergici 292f, 295
 simpatici 65
 soma (corpo cellulare, pericarico) 47, 48f
 sostanza P/dinorfina 338
 sottolaminari 225
 spinosi medi 338
 striatonigrali 340
 striatopallidali 341
 sviluppo 206-207
 terziari (di terzo ordine) 188
 unipolari 47, 64
 variazioni del potenziale elettrico 73, 74f
 vestibolari 683
 vestiboloabducenti 683
neurotrasmettitori 16, 47, 51, 53-55, 75
 conduzione assonale 75
 molecole 54-55
 muscolo liscio vascolare 152
 nucleo soprachiasmatico 327
 sistema nervoso autonomo 192

neurulazione 198-201, 202f
 anomalie 200
 craniale 604
 primaria 198, 198f
 regioni cerebrali precoci 199
 regioni encefaliche primarie 199f
 secondaria 198
neutrofili 41, 78, 78f, 87
 durata della vita 78
 fagocitosi 78
 guarigione delle ferite 179
 nucleo 78
 sviluppo 78
 trappole extracellulari dei (NET) 78
nodo(i)
 atrioventricolare (AV) 156, 1041f, 1055-1057, 1058f
 sviluppo 157, 945-946
 vascolarizzazione 1057, 1061-1062
 caudoneurale 198
 composto SNP-SNC 73
 del seno 945-946
 di Henry 1494, 1534
 di Ranvier 49-50, 57, 57f
 piacca neurale 198
 primitivo, ingresso di cellule epiblastiche 768
 senoatriale (SA) 156, 1041, 1041f, 1055-1056, 1058f
 arteria 1060, 1062
 cellule 1056
 sviluppo 157, 945
nodulo del cervelletto 302, 302f, 316
 controllo dei movimenti oculari 682
nodulo(i)
 accessori
 surrenali 1253
 tessuto tiroideo 453
 timo 1022
 del cantante 590
 delle corde vocali 590
 di Aranzio 1053
 di Morgagni 1045
 iembi della valvola aortica 1053
 osso, siti di inserimento 96
notocorda 202f, 621f
 condensazione del mesenchima sclerotomico intorno alla 772
 entoderma pancreatico 1097
 miogenesi 778
 punta 620
 rimozione 200
 segmentazione delle vertebre 772
 segnale "organizzatore" 208
 sviluppo dei dischi intervertebrali 773
 sviluppo del tubo neurale 200
nucleo(i)
 a quadrante di orologio (a ruota di carro) 80, 86f
 abducente 215, 278f, 287-288
 abducente 333-334, 369
 lesioni 334
 mediale 334
 sviluppo 220
 accessorio mediale 279
 accumbens 337, 338f
 afferenti somatici generali 215
 afferenti somatici speciali 215
 afferenti viscerali generali (splanchnici generali) 215
 afferenti viscerali speciali (splanchnici speciali) 215
 ambiguo 283f, 285, 296f
 allungato 215
 neurobiotassi 215
 amigdaloideo mediobasale 322

arciformi 279
 arcuato 216, 282f, 284, 327-328
 accessorio 285
 basilari del ponte 286
 cardiorespiratorio 279
 caudato 222-223, 235, 336-337, 337f, 338f
 afferenze 339
 apporto arterioso 250
 input aminergici 339
 cellulare 5, 5f, 17-19
 "a quadrante di orologio" 18
 muscolo scheletrico 116
 centrale 294
 collicolo inferiore 294, 660
 cerebellari 306-307, 307f
 connessioni 309-314
 profondi 300
 sviluppo 217
 cervicale
 centrale 264
 laterale 267
 cocleare 287
 dorsale (posteriore) 287, 283f, 660
 ventrale (anteriore) 287, 660
 complesso nucleare amigdaloideo 364
 cuneato 216, 263, 278-279, 280f, 281f, 282
 cuneiforme 296
 del fascio circumolivare 216
 del fastigio 300, 303, 306, 309, 310f, 311, 312f
 del lemnisco laterale 288
 del nervo abducente 277
 del nervo glossofaringeo 215
 del nervo ipoglosso 284
 del nervo oculomotore 277, 278f, 293-294
 del nervo trocleare 277, 278f, 294
 del nervo vago (nucleo motore dorsale del vago) 284
 del ponte 216
 del pulvinar 325
 del rafe 295-296
 centrale superiore 295
 dorsale (rostrale) 295
 magno 260, 271, 284, 295
 oscuro 271, 295
 pallido 271, 295
 pontino 295
 del tratto ottico 318
 del tratto solitario 215
 dell'abenula 296-297
 della base 186, 188f, 189, 336f, 337-345, 338f
 apporto arterioso 250
 arterie 153
 connessioni 341f, 342f, 342-344
 fisiopatologia 342-345, 343f
 iperattività dei segnali emessi 342
 modello di frequenza della funzione 343
 patologie 189
 sviluppo 222-223
 della benderella diagonale di Broca 363
 della colonna posteriore 282
 della commessura posteriore 334
 dentato 300, 300f, 306-307, 307f, 312, 313f
 caudale 312, 313f
 dimensione 314
 evoluzione 314
 rostrale 312, 313f
 di Bechterew 288
 di Darkschewitsch 312, 334
 di Deiters 288, 311
 di Edinger-Westphal 293, 701
 di Kölliker-Fuse 297
 di Onuf 261, 297, 1331, 1333f, 1334, 1408

di Schwalbe 288
 efferenti branchiali (viscerali speciali) 215
 efferenti somatici 215
 efferenti viscerali generali (splanchnici generali) 215
 emboliforme 306, 307f, 311f, 311
 faciale 215, 285, 287f, 288
 frenico 261
 genicolato
 laterale 324, 324f, 716
 mediale 294, 324
 gigantocellulare 296
 globoso 306, 307f, 312, 313f
 gracile 216, 263, 278, 280f, 281f, 282, 282f
 del bulbo 263
 gustativo 279
 intercalato 284
 intermedio di Cajal 264
 intermediolaterale 258
 intermediomediale 258
 interpeduncolare 296-297, 326, 334
 interstiziale 311
 interstiziale di Cajal 294, 334
 interstiziali della commessura posteriore 334
 ipoglosso 215
 ipotalamici 327-330, 328f, 329f, 329t
 dorsomediale 329
 ventromediale 329-330
 lentiforme 220, 222-224
limitans sopragenicolato 325
 lombosacrale 261
 magnocellulare (gigantocellulare) 296
 anteromediale 322
 mediale 324
 mammillari 321
 laterale 321
 mediale 321, 330-331
 mesencefalico 289-290
 dei nervi trigemini 293
 di Gasser 218
 motorio del nervo trigemino 277, 278f, 286f, 290
 nervi cranici 277, 278f
 nervo accessorio 280f
 nervoso
 abducente 682
 dei fastigio 682
 interposito del rafe 682
 interstiziale 682
 oculomotore 682-683
 pontino 682
 preposito dell'ipoglosso 682f, 682-683
 trocleare 682
 vestibolare mediale 682-683
 neuroni 47, 185
 oculomotore 215
 olfattivo anteriore 365
 olivare 216
 accessorio 284
 dorsale 309, 312
 mediale 281f
 evoluzione 314
 inferiore 282f, 283f, 284
 superiore 288
 laterale 288, 657
 mediale 657, 660
 parabigemo 295
 parabrachiale 267, 297
 paragigantocellulare, laterale 297
 paramediano 293
 paranigrale 292
 parasolitario 284
 parateniali 326

paraventricolare 271, 329-330
 peduncolopontino 287, 297, 342
 stimolazione cerebrale profonda 344, 344f
 periventricolare 327-328
 polposo 136, 749
 alla nascita 749
 in età avanzata 749
 proprietà meccaniche 134
 sviluppo 772f, 773
 pontini 284-285, 297
 pontini dorsolaterali 295
 precerebellari 284
 pregangliare di Edinger-Westphal 293-294
 prerubrale 333
 pretettale 267, 295
 principale 279
 proprio, corno spinale posteriore 258
 reticolare 216, 320, 326
 caudale pontino 295
 centri vitali 276
 colonna laterale 297
 colonna mediale 296
 colonna mediana 295-296
 laterale 297, 315
 orale pontino 295
 paramediano 315
 tegmentale del ponte 316, 317f
 tegmento pontino 296
 reticulocerebellari 284
 retroambiguo 271
reuniens 326, 373
 romboide 326
 rosso 269, 292f, 293
 magnocellulare 293, 311
 parvocellulare 312
 sviluppo 218
 salvatorio 215, 290, 520
 sensitivo
 del nervo trigemino 277, 282-284, 289, 289f
 principale del nervo trigemino 286f
 settale 363
 solitario (del tratto solitario) 279, 284
 soprachiasmatico 327-329
 sopraottico 329-330
 soprassinaie 278
 spinale 278
 del nervo accessorio 261
 del nervo trigemino 276f, 279, 283, 289
 spinocerebellari 284
 suberuleo 297
 subcuneiforme 297
 subtalamico 333, 341-343, 344f
 talamici 320-325, 321t, 323f
 anteriori 321-322, 321t, 322f, 368f
 intralaminari 323f, 325-326
 laterali 322-325, 368
 mediale 321t, 322, 325
 mediani 326
 mediodorsale (dorsomediale) 322
 non specifici 321
 paracentrale 325
 parafascicolare 325
 specifici 321
 ventrale
 anteriore 322
 laterale 322-323
 posteriore 323-324, 354
 posterolaterale 323, 352
 posteromediale 323
 toracico posteriore 258
 trapezoide 287

trigeminal 215
 trocleare 215
 tuberomammillare 330
 vagale 215
 vestibolare 270, 278f, 284, 288
 inferiore 288
 laterale 288, 311
 mediale 288
 proiezioni 270f
 superiore 288
 vestibolocleare 215
 Z 282

occhio 694f, 694-719,
 assenza 666
 bambini nati pretermine 670
 camere 695, 702, 706f
 chiusura 676
 componenti embrionali 666
 del neonato 670
 dell'infante 670
 effetto "scatola nera" 700
 emmetrope 701, 708
 fascia del bulbo oculare 675-676
 movimenti 678-679, 681-683, 680f, 681f, 682f
 muscoli estrinseci (extraoculari) 676-679, 677f,
 681-683
 potere diottrico 701
 primordiale 666
 sviluppo 666-670, 667f
 tonaca esterna 695-698

omero 825-829, 826f, 863-864
 anatomia di superficie 806, 827
 collo anatomico 826f, 827
 collo chirurgico 826f, 827
 corpo 827-828
 estremità distale 863, 864f
 estremità prossimale 827
 fratture 825, 828-829
 inserzioni dei muscoli 827
 ossificazione 828f, 828-829, 864
 posizione anatomica 825
 sviluppo 814
 testa 826f, 827

omuncolo 354
 motorio 351, 351f
 sensitivo 351f

occita(i) 1375, 1375f
 all'ovulazione 1376
 di primo ordine 1273, 1277
 primari 1374-1375, 1375f
 secondario 1376

opercolo(i)
 fronto-orbitario 357
 frontoparietale 357
 insula 357
 sviluppo 224
 temporale 357

opposizione (movimento) 898, 905-907, 913, 916-917
 muscoli coinvolti 916-917

ora serrata 694f, 695, 698-700, 700f, 701f, 702f,
 708-709, 711f, 715

orbicolo ciliare 696f, 698, 699, 701f

orbita(e) 393, 672-679, 681-693
 alla nascita 402
 arterie 683f, 683-684
 contenuto 672, 674f
 corpo adiposo 674f, 676

crescita 402, 672
fessure 673
fori 673
fratture 473, 673
margini 386, 393
nervi 685f, 685-687, 686f
ossa 380, 672-674, 673f
parete laterale 673
parete mediale 672
pavimento 672, 673f
punti di repere scheletrici 386
tessuto connettivo 674f, 674-676
tetto 672
vasi linfatici 685
vene 684-685, 685f

orecchio 625-643
esterno 95, 628-632, 632f
cartilagine elastica 94
nell'udito 660f
sviluppo 665
fuoriuscita di liquor cefalorachidiano dall' 634
interno 632f, 644-661
alla nascita 402, 628
arterie 654
composizione dei liquidi 646
innervazione 654, 656, 658-661
nell'udito 660f
sviluppo 663f, 663-664
vene 654
medio 632f, 633f, 632-643
alla nascita 628
cavità 654
funzioni 633
meccanismi protettivi 633
modifiche postnatali 664
nell'udito 660f
sviluppo 609-610, 664
vie esterne di accesso chirurgico 631
sviluppo 609, 663-665

organo(i)
circumventricolari 56, 59, 221, 239, 240f
sviluppo 205
della lamina terminale 327
dello smalto 609, 614-615, 615f
di Corti 645, 650, 651f, 652f, 652-653, 653f
innervazione 656, 658, 659f
sviluppo 664
di Giraldes 1347
di Zuckerkandl 1082, 1148
glomico 171f
linfoidi 82
otolitici 655
parapineale 220
sensibilità speciale 68
subcommessurale 239
subformicale 239
tendinei di Golgi 69, 69f, 113, 121, 129
vascoloso 239, 327
vomeronasale 613

organuli 5, 4f, 5f, 11
citosol 6, 7f, 8-11

orificio 1041
appendice 1191, 1192f, 1194, 1196
arcate lombocostali 1015
arteria coronaria destra 1058
arteria coronaria sinistra 1061
atrioventricolare
comune 955, 955f
destro 1038
sinistro 1038, 1048
cardiale 1164, 1168f

centro tendineo del diaframma 1015
dei canali semicircolari 645
del diaframma 1008f, 1010, 1015
aortico 929, 1010
esofago 929, 1010
minori 1010
vena cava 929
vena cava inferiore 1010, 1076
della tuba uditiva 566f, 567
dotti eiaculatori 1329
dotti prostatici 1329
dotto parotideo 388
dotto sottomandibolare 614
esofago 1015, 1164
esterno, della cervice 1362-1363, 1370
faringeo 569
fistoloso del retto 1358
gastrici 1166-1167
ghiandola tarsale 690
ghiandole uretrali 1330
interno, della cervice 1362-1363
mammario 984, 985f
meato acustico interno 627
miopettineo 1388
per l'acquedotto della chiocciola 646
pilorico 1164, 1167
polmonare 1037
seno coronario 1041
senoatriale 943
ureterali 1318, 1325, 1326f
uretrale
esterno 1330, 1332
femminile 1358
interno 1326, 1332
uterino interno 1362
utricolo prostatico 1329
vaginale 1358-1359
valvola aortica 933, 1044f, 1049, 1050f
valvola mitrale 933, 1038, 1044f, 1049-1051
valvola polmonare 933, 1045
valvola tricuspidale 933, 1042-1044, 1044f
vena cava inferiore 1041
vena cava superiore 1040-1041
vena polmonare 1049f

ormone(i)
5- α -dihidrotestosterone 1282
acetilcolina (ACh) 54, 65, 71, 122
adrenocorticotropo (ACTH) 164, 327, 332-333
androstenedione 1375
antidiuretico (ADH) 331
antimülleriano 1271
bradichinina, effetti sui vasi sanguigni fetali 952
calcitonina (tireocalcitonina) 454
callicreina 1265
circuiti di feedback 37
controllo della secrezione 37
deidroepiandrosterone (DHEA) 1253
della crescita (GH) 327, 332
regolazione dello sviluppo osseo 106
di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH) 613
di rilascio della corticotropina (CRH) 328
di rilascio della tireotropina (TRH) 328
di rilascio delle gonadotropine (GnRH) 328
dopamina 329f
eritropoietina 1302
estradolo 38, 1376
estrogeni 107, 1376
crescita del pelo 168
cambiamenti della mammella 985, 987
secrezione del sebo 169
follicolo-stimolante (FSH) 37, 327, 332, 1375-1376

gastrina 1096
glucocorticoidi 1256
gonadotropine corioniche umane (hCG) 1376
inibente il rilascio dell'ormone della crescita 327
inibitorio della gonadotropina (GnLH) 328
ipofisari 54
istamina 54, 715
luteinizzante (LH) 327, 332, 1376
mineralcorticoidi 1256
monoamine 54
ossitocina 329, 329t, 331
paratiroideo (PTH) 98, 106, 455
eccesso 106
peptide natriuretico atriale 155, 157
progesterone 1376
prolattina 327, 332
prostaglandine 1265
renali 1265
renina 1265
sessuali 1256
somatostatina 55, 327, 329t, 338-339
steroidi 5, 12
stimolante il rilascio dell'ormone della crescita (GHRH) 327
testosterone 38, 1273, 1275, 1282
tetraiodotironina (tiroxina o T_4) 454
tiroidei 106
tiroidostimolante (TSH o tireotropina) 327, 332, 454
tiroxina (tetraiodotironina) 454
triiodotironina (T_3) 454
vasopressina 329, 329t, 331

orofaringe 570, 572
deglutizione 578-579
limiti 565f, 570
sviluppo 614f

ossicini 403
dell'orecchio 633, 638-639
alla nascita 402, 639
articolazioni 639
legamenti 639
movimenti 639, 658
nell'udito 658
ossificazione 107, 638-639
sviluppo 606, 609-610
dell'orecchio medio 664
modifiche postnatali 664
mentali 530, 623
soprastrutture 967

ossificazione
centri 107-108, 108f
primari 103, 104f, 107-108
secondari 105, 107
endocondrale 103-106, 104f, 105f
intramembranosa 103
processi epifisari 106
processi metafisari 106
velocità 108

osso alveolare 512, 512f, 515f
atrofia 512
riassorbimento 523, 531

osso capitato 894, 894f, 895f, 896f, 897
ossificazione 897, 897f, 898f

osso cuboide 1511, 1511f
innervazione 1511
inserzioni legamentose 1511
inserzioni muscolari 1511
neonatale 1410
ossificazione 1507f, 1512
vascolarizzazione 1511

osso cuneiforme 1512
innervazione 1512

- inserzioni muscolari 1512
- intermedio 1506f, 1511f, 1512
- laterale 1506f, 1511f, 1512
- mediale 1402, 1506f, 1511f, 1512
- ossificazione 1507f, 1512
- vascolarizzazione 1512
- osso dell'anca** 1415, 1416f, 1417-1420
 - innervazione 1417
 - ossificazione 1417, 1417f
 - parti 1415
 - struttura 1417
 - vascolarizzazione 1417
- osso etmoide** 463f, 464-466, 466f
 - fratture 473
 - lamina cribrosa 407
 - lamina orbitaria 464, 672, 673f
 - ossificazione 466
 - sviluppo 620
 - tetto 562
- osso frontale** 386, 393, 461-463, 463f
 - abbozzi 622
 - alla nascita 402
 - crescita postnatale 623
 - fratture 472
 - ossificazione 463
 - parte nasale 462
 - parte squamosa 396, 461
 - porzione orbitaria 462, 672
 - superficie interna 407, 461
 - superficie temporale 461
 - sviluppo 622-623
- osso iliaco** 1415, 1416f, 1419-1420 *Si veda anche* osso dell'anca
 - anatomia di superficie 1419
 - arterie 1420
 - differenze in base al sesso 1424
 - innervazione 1420
 - inserzioni muscolari 1420
 - margini 1419
 - nell'acetabolo 1415
 - nella pratica forense 1424
 - ossificazione 1417
 - struttura 1417
 - superfici 1419
 - vascolarizzazione 103, 1420
- osso ioide** 380, 422, 422f
 - anatomia di superficie 389
 - condrificazione 423
 - corno 422
 - corpo 422
 - deglutizione 579
 - inserzioni 422
 - neonato 619
 - ossificazione 423
 - sviluppo 606
- osso lacrimale** 465f, 467, 672, 673f
 - ossificazione 107, 467
 - piccolo 467
 - superficie orbitaria (laterale) 467
 - sviluppo 623
- osso mascellare** 466f, 468, 469f, 470
 - alla nascita 470
 - corpo 468-470
 - edentulo 523
 - effetto della caduta dei denti 471
 - ossificazione 470
- osso navicolare** 1508f, 1510-1511, 1511f
 - accessorio 1510, 1515
 - anatomia di superficie 1402, 1510
 - anomalie 1411
 - bipartito 1511
- cornicuto 1511
- innervazione 1510
- inserzioni 1506f, 1510
- ossificazione 1507f, 1510
- scimmiesco 1511
- secondario 1511
- vascolarizzazione 1510
- osso occipitale** 385, 395, 725-728, 727f, 752f
 - alla nascita 402, 728
 - ossificazione 108, 727-728, 728f
 - parte basilare 726, 727f
 - parte squamosa 396, 398, 400, 410, 725-726, 727f
 - parti laterali (condilari) 409, 727, 727f
 - sviluppo 620
- osso odontoideo** 774
- osso palatino** 398, 469f, 471f, 471-472
 - nell'orbita 672, 673f
 - ossificazione 472
- osso parietale** 98f, 395, 461, 462f
 - alla nascita 461
 - crescita postnatale 623
 - ossificazione 461
 - superficie interna 407, 461
 - sviluppo 622
- osso peroneo** 1490
- osso piramidale** 894f, 894-895, 895f, 896f
 - ossificazione 897, 897f, 898f
- osso pisiforme** 894f, 894-896, 895f
 - ossificazione 897, 898f
- osso quadrato, rettili** 606
- osso sacro** 741, 743-745
 - agenesia 777
 - anatomia di superficie 766, 766f
 - apice 744
 - asimmetria 744
 - base 742, 743f
 - cambiamenti correlati all'età 744
 - differenze in base al sesso 1424
 - inserzioni muscolari 744, 744f
 - malformazioni 777
 - nell'anziano 744
 - neonatale 1410
 - ossificazione 744, 746f, 777
 - pubertà 744
 - segmenti 1423
 - superficie 742-743, 743f, 744f, 745f
 - sviluppo 777
 - trasmissione del peso corporeo 1423
 - varianti 744
- osso scafoide** 894f, 894-895, 895f
 - anatomia di superficie 894
 - ossificazione 897, 897f
 - vascolarizzazione 895
- osso semilunare** 894, 894f, 895f, 896f
 - ossificazione 897, 897f, 898f
- osso sesamoide**
 - fabella 1470, 1492
 - del piede 1514f, 1515
 - della prima articolazione metatarsofalangea 1515
 - laterale (fibulare) 1515
 - mediale (tibiaie) 1515, 1523
 - muscolo flessore breve dell'alluce 1528
- osso sfenoide** 398, 407-408, 524, 524f, 525f, 526-527
 - ali, sviluppo 620
 - alla nascita 527
 - corpo 524, 526-527
 - fratture 473
 - grande ala 408, 409, 526
 - orbita 673
 - ossificazione 108, 527, 621
- piccola ala 408, 526
- orbita 673
- sinostosi prematura 528
- sviluppo 620
- osso temporale** 380, 395, 409, 625-628, 626f
 - alla nascita 402, 628f
 - anatomia di superficie 386
 - crescita 623
 - inserzione dei muscoli 625
 - neonato 628
 - ossificazione 108, 628, 628f
 - parte mastoidea 395, 410, 625
 - parte petromastoidea 625-628
 - parte petrosa 627
 - parte squamosa 396, 623, 625, 628
 - parte timpanica 625, 627-628
 - rocca petrosa 400, 409-410
 - sviluppo 622
- osso trapezoide** 894, 894f, 895f, 896f, 896-897
 - ossificazione 897, 897f, 898f
- osso uncinato** 894, 894f, 895f, 896f, 897
 - anatomia di superficie 807
 - ossificazione 897, 897f, 898f
- osso zigomatico** 386, 396, 468
 - accesso chirurgico 474
 - anatomia di superficie 386
 - irriture 473, 526
 - margini 468
 - nell'orbita 672
 - ossificazione 107, 468
 - superficie laterale (faciale) 468
 - superficie orbitaria 468
 - sviluppo 623
- osso(a)** 95-108
 - a fasci (non lamellare) 99
 - accrescimento postnatale 106
 - alveolare 97f
 - arto inferiore 1390, 1390f
 - biomeccanica 132
 - calcificazione 103, 105
 - canalicoli 98f, 98-100, 101f, 103
 - caratteristiche secondarie 95
 - carico meccanico 107
 - cellule 41
 - cingolo pelvico 1390
 - compatto 95-96, 100f
 - cranio 393
 - corticale 100, 130f
 - proprietà fisiche 133f
 - crescita 99, 101
 - cristalli 97, 103
 - del carpo 807, 814, 107-108
 - del tarso 107-108
 - deposizione 98, 104
 - diploico 393
 - endostio 101
 - età avanzata 107
 - forza di curvatura 133, 134f
 - innervazione 103
 - inserzione dei muscoli 96
 - inserzione dei tendini 96
 - lacuna 98f, 99, 100f, 101f, 105
 - lamellare 97, 98f, 99, 100f, 101f, 106
 - lungo 95, 105
 - macromolecole 97
 - mantenimento 106-107
 - matrice organica 96-97
 - membrana 103
 - metacarpali 898-899, 899f
 - anatomia di superficie 808, 810f, 811
 - ossificazione 897f, 898-899

primo 811, 894f, 895f, 898, 899f
 quarto 894f, 895f, 899, 899f
 quinto 894f, 895f, 898f, 899, 899f
 secondo 894f, 895f, 898, 899f
 terzo 894f, 895f, 899f, 899

metafisario 103
 metaplastico 106
 metatarsali 1506f, 1511f, 1513-1514
 microstruttura 96-101
 mineralizzazione 97
 modellamento 106
 movimenti 135, 137f
 nasali 393, 395, 464f, 465f, 466f, 467, 550
 fratture 473, 551
 ossificazione 107, 467
 superficie anatomica 386
 sviluppo 623
 non lamellare 97-99, 98f, 99f, 101, 105f
 plasticità 132
 pneumatiche 95
 primario 97-98
 proporzione compatto-spugnoso 95
 proprietà fisiche 132
 proprietà meccaniche 133, 134f
 riassorbimento 98-99, 107
 rigidità 132
 rimodellamento 107, 107f
 adattativo 136, 138f
 sali minerali 97
 spongioso 95, 100
 spugnoso 95, 95f, 100, 100f, 103, 107
 struttura macroscopica 95-96
 subtibiale 1486
 superficie articolare 95
 suturali 395, 398, 403, 403f
 sviluppo 103-108
 sviluppo fetale 101
 trabecolare 95, 96f, 97f, 99-100, 100f, 101f, 107
 trasduzione meccanica 136
 vascularizzazione 102f, 102-103
 vasi linfatici 103

osso(a) (di regioni)

arto superiore 795, 795f, 796f, 820-829
 avambraccio 863-868
 cavità addominopelvica 1076, 1077f
 cingolo pelvico 1412, 1415, 1417-1431
 cingolo pettorale 795, 795f, 796f
 collo 380, 422
 cranio 95
 dorso 725-746
 gamba 1482-1487
 ginocchio 1463-1465
 guancia 468, 468f
 mano 894-900
 naso 550f, 550-551
 orbite 672-674, 673f
 parete addominale posteriore 1135, 1138f
 parete toracica 928, 964, 966, 968f, 968-972
 piede 1505-1515, 1506f, 1507f, 1508f, 1511f, 1514f
 scheletro faciale 461-462, 464-474, 477-478
 spalla 820-829
 testa 380

osteoblasti 97f, 98-99, 99f, 101, 103-104, 106-107, 107f

osteocalcina 98

osteociti 96, 97f, 98-99, 101f, 103-104, 107

ostio

addominale 1372
 arterioso del ventricolo sinistro 1048
 lacrimale 693

safeno 1412-1413, 1413f, 1450-1451
 seno mascellare 563
 sfenoidale 560
 uterino 1371
 vena polmonare 1047
 venoso
 atrio destro 1041
 ventricolo sinistro 1048

ovaio 1367f, 1369f, 1372-1376, 1373f

anatomia di superficie 1373
 arterie 1368f, 1374
 varianti 1369f
 corticale 1374-1376
 dimensioni 1373
 discesa 1270f, 1277, 1278f, 1373-1374
 drenaggio linfatico 1143, 1374
 embrionale 1373
 fetale 1373
 in gravidanza 1373, 1380
 innervazione 1374
 legamenti 1373
 menopausa 1376
 midollare 1374, 1376
 nella donna non gestante 1372-1373
 neonato 1268f, 1277
 peritoneo 1158
 rapporti 1367f, 1373, 1373f
 risonanza magnetica 1371f
 struttura microscopica 1374f, 1374-1376
 strutture di sostegno peritoneali 1373
 sviluppo 1270f, 1271f, 1272f, 1273, 1274f
 omologie con il testicolo 1271f
 tessuto accessorio 1373
 vene 1368f, 1374

P

padiglione auricolare 386, 628-631, 629f

alla nascita 629
 anomalie congenite 629
 arterie 630
 cartilagini 629, 629f
 drenaggio linfatico 631
 innervazione 631
 legamenti 630
 muscoli 630, 630f
 sviluppo 665, 609
 vene 631

palato 612-613

duro 497-498, 578, 613
 alla nascita 615
 arterie 498
 drenaggio linfatico 498
 innervazione 498
 mucosa 497
 osseo 470
 vene 498
 molle 566f, 567f, 570, 613
 arterie 570
 calici gustativi 570
 durante la deglutizione 573, 578
 innervazione 570
 muscoli 573, 574f, 575-577
 neonato 580
 sensibilità gustativa 570
 vene 570

osseo 398

sviluppo 613f

palizzate 105

di Vogt 698

palmi della mano 814

ammortizzazione 892
 crenatura 814
 creste papillari 177, 177f
 pieghe cutanee 889
 protezione vascolare 893

palpebra 688f, 688-690, 689f, 694f

movimenti 678, 689
 muscoli 479, 676-678
 prolasso (ptosi) 677
 struttura 688, 689, 689f, 690
 sviluppo 668f, 670

pancreas 1236-1244, 1236f, 1237f

anatomia di superficie 1091
 anulare 1097
 arterie 1239-1240, 1241f
 cambiamenti correlati all'età 1236
 carcinoma 1242
 coda 1237, 1237f, 1238f
 corpo 1236-1237, 1237f
divisum 1097, 1240f
 dolore riferito 1242
 drenaggio linfatico 1241-1242
 endocrino 1236, 1242, 1244, 1244f
 esocrino 1236, 1242, 1243f
 innervazione 1242
 linfonodi 1171f
 neonatale 1098
 peritoneo 1109
 rapporti 1236f, 1237f, 1238f
 struttura microscopica 1242-1244, 1243f, 1244f
 sviluppo 1095f, 1097f, 1097-1098, 1101f, 1109
 delle cellule 1097
 testa 1091
 vasi linfatici 1143
 vene 1240-1241, 1242f

papilla(e)

dentaria 614-615
 dermiche 160f, 161, 161f, 165-166, 176-177
 del pelo 167
 delle labbra 458
 duodenale
 maggiore 1178, 1179f
 minore 1178, 1239
 epitelio esoriageo 1028
 ileale 1197f
 incisiva 497
 interdentele 495
 lacrimale 688
 lingua 498, 498f, 502-503
 circumvallate 498, 498f, 503, 504f
 filiformi 498, 498f, 503, 503f
 foliate 498, 498f, 503
 fungiformi 498, 498f, 503, 503f
 linguale mediana 613, 614f
 nervo ottico 709, 713, 715-716
 vascularizzazione 716, 716f
 zone 716, 717f
 parotideale 494
 prostata 1338, 1339f
 renale 1306-1307, 1312, 1315
 sottolinguali 496
 tonsille 614

paraflocculo 303f, 316, 318

accessorio di Henle 302

paraganglio(i) 196, 1148

aortopolmonari 1068
 branchiomericici 1068
 coronari 1068
 cromaffini 196
 nervi laringei 597

non cromaffini 196
 para-aortici 1082
 polmonari 1068
 succlavi/sovraortici 1068
 sviluppo 213

paralisi 189, 269, 846
 bulbare 298
 da pressione 61
 della lingua 451
 di Bell 289, 490, 641
 diaframmatica 1012
 facciale 490
 faciale sopranucleare 289
 muscoli cricotiroidei 599
 muscolo deltoide 846
 muscolo dentato anteriore 839
 muscolo trapezio 839
 nervo ischiatico 1453
 nervo laringeo ricorrente 597

parete
 ascellare
 anteriore 842
 posteriore 845
 dei vasi 144
 gastrica, cellule della 1173f
 toracica 928f, 928-929
 anomalie 936
 arterie 930, 930f
 articolazioni 928
 cute, arterie della 930
 muscoli 928-929
 ossa 928
 vasi linfatici 930
 vene 930, 930f

parete addominale
 anteriore 1117-1131
 anatomia di superficie 1089-1090
 punti di repere dei tessuti molli 1090
 punti di repere scheletrici 1089f,
 1089-1090
 arterie 1118f, 1118-1120, 1121f
 cute 1117
 drenaggio linfatico 1120
 ernie 1130-1131
 innervazione 1120-1121, 1122f
 limiti 1089-1090, 1117
 muscoli 1076, 1119f, 1121-1130, 1126f
 nervi segmentali 1120-1121, 1122f
 peritoneo 1156, 1157f
 riflessi superficiali 1090
 tessuti molli 1117
 tessuto adiposo sottocutaneo 1117
 tono 1121, 1123, 1127
 vene 1118f, 1118-1120
 muscoli anteriori, ruolo nell'eloquio 598
 muscoli, innervazione 121
 posteriore 1133-1148
 arterie 1138-1141
 come concetto 1133
 contenuto 1133
 cute 1133
 definizione 1133
 drenaggio linfatico 1143-1144
 ernie 1137
 innervazione 1144-1148, 1145f
 limiti 1133
 muscoli 1076, 1137, 1138f, 1145f
 ossa 1135-1137, 1138f
 peritoneo parietale 1151f, 1153, 1156
 tessuti molli 1133-1135
 vene 1141-1143

passo 1475f *Si vedano anche* cammino, deambulazione
 fase di oscillazione 1490

patella 1463-1465, 1464f, 1465f
 anatomia di superficie 1400
 instabilità 1473

pavimento
 cavità nasale 553
 cavità timpanica 634
 del quarto ventricolo 238, 240f
 del terzo ventricolo 239f
 faringeo, sviluppo del 613f, 614f
 orbita 672
 pelvico, sviluppo del 1278

peduncolo
 cerebellare 302-303, 305f, 315-316
 inferiore 216, 278, 303, 305f
 medio 286f, 302, 305f
 superiore 216, 286f, 297, 303, 305f,
 311
 cerebrale 290
 apporto arterioso 250
 sviluppo 218
 di connessione 1102
 epatico 1223
 epiglottide 582
 glissoniano 1220, 1223
 infundibolare 326, 331
 ipofisario 620
 ottico 666, 668
 pineale 334, 369
 talamico 372
 temporale 366
 vascolare, muscolo scheletrico 120
 vertebre 733, 733f
 cervicali 734, 736-737
 epistrotico 737
 lombari 740
 toraciche 739
 vitellino 1099

pelo(i) 166, 168
 abbozzo bulbare 168
 bulbo 167f, 167-168
 cambiamenti correlati all'età 168, 179
 cheratine 163
 ciclo 168
 colore 168
 cono 175
 cortecchia 167-168
 crescita 166-168
 cuticola 167, 168f
 follicolo 160f, 166, 166f, 167f
 funzione 166
 germe 175
 guaine 167-168
 intermedi 175
 lanugo 175
 midollare 167-168
 nasali 555
 pubici, sulla parete addominale anteriore 1117
 struttura 167-168, 168f
 sviluppo 175
 terminali 166
 vello 166, 168, 175

pelvi 1076-1092 *Si veda anche* regione(i),
 addominopelvica
 anatomia di superficie 765, 1399-1400
 arterie 1288-1291, 1289f
 drenaggio linfatico 1292, 1293f
 fasce 1286-1288, 1287f
 femminile, risonanza magnetica 1371f
 innervazione 1292-1294

legamenti 1284f, 1365-1366, 1368f
 metanefrica 1265
 modifiche correlate alla gravidanza 1381
 muscoli 1284f, 1284-1286, 1285f
 neonatale 1410
 ossea
 grande 1284
 ossificazione 1408
 sviluppo 1408
 pavimento 1284-1294, 1285f
 in gravidanza 1286
 piccola 1284-1301
 neonatale 1410
 pratica forense 1424
 rapporti con l'arto inferiore 1076
 renale 1306-1307, 1308f, 1309f, 1311f
 dilatazione 1309f
 imaging 1309f
 struttura microscopica 1316
 scheletrica 1421f, 1421-1422
 articolazioni 1422, 1423f
 assi 1422, 1424f
 differenze in base al sesso 1423
 grande 1421
 inclinazione 1422
 legamenti 1423f
 meccanismo 1422
 misure 1422
 piani 1422
 piccola 1422
 trasmissione del peso corporeo 1423
 vene 1291-1292, 1292f

pene 1349-1353, 1350f
 arterie 1350, 1352, 1354f, 1355f
 asta 1349-1350, 1353f
 bulbo 1349
 cute 1349
 drenaggio linfatico 1300, 1353
 erezione 12, 1349, 1354
 fasce 1349, 1353f
 innervazione 1353, 1356f
 neonato 1282
 radice 1349
 strati 1353f
 struttura microscopica 1354
 sviluppo 1281
 tessuto erettile 1349, 1351f
 vene 1352, 1354f

pericardio 1034f, 1034-1035, 1035f, 1037, 1053
 ancoraggio 1034
 drenaggio linfatico 1037
 fibroso 1034-1035
 funzioni 1034
 innervazione 1011f, 1037, 1065f
 sieroso 1035, 1035f, 1037
 riflessioni 1035, 1035f
 sviluppo 936-937
 vascolarizzazione 1037

perineo 1294-1301
 arterie 1300, 1354f
 drenaggio linfatico 1300
 fasce 1287f, 1294-1299, 1295f, 1298f, 1299f
 femminile 1297f, 1299f, 1357, 1357f, 1361f
 innervazione 1300-1301
 maschile 1295f, 1298f
 muscoli 1294-1295, 1295f, 1297f, 1297-1298,
 1298f, 1299f
 sviluppo 1408
 vene 1300, 1354f

perioftio 96, 101, 103
 dell'orbita 675

peristalsi 1085-1086

esofagea 580
alla nascita 1094
feto 1094

renale pelvica 1316
ureterale 1316, 1320

peritoneo 1149-1162, 1193

addome
parete anteriore 1156-1157, 1157f
parete posteriore 1151f, 1153f
porzione inferiore 1151f, 1156-1157
porzione superiore 1150-1156, 1151f, 1152f, 1153f

aderenze 1161
cistifellea 1230
connessioni con l'intestino tenue 1151f
connessioni con la milza 1155
connessioni con le ghiandole surrenali 1151f
del cavo rettouterino 1359
della pelvi 1157-1158
della pelvi femminile 1157-1158
della pelvi maschile 1157, 1157f
delle ovaie 1158
drenaggio linfatico 1158
infiammazione 1161
innervazione 1158
inserzioni 1149
intestino medio 1109-1110
intestino posteriore 1109-1110
mesocolon trasverso 1153f, 1156
organizzazione 1149-1158
parietale

innervazione 1158
inserzioni 1149
rimozione 1149
vascolarizzazione 1158
vasi linfatici 1158

pieghe dell'utero 1363-1365
pieghe della parete addominale anteriore 1156, 1157f

pieghe cecali 1161, 1161f
riflessioni 1151f

rivestimento del cieco 1193
rivestimento del colon ascendente 1196
rivestimento del colon discendente 1110
rivestimento del digiuno 1177
rivestimento del duodeno 1178-1179
rivestimento del pancreas 1109
rivestimento del rene 1305, 1308f
rivestimento del retto 1110, 1201
rivestimento dell'ileo 1177
rivestimento dell'intestino tenue 1109
rivestimento dell'utero 1157-1158, 1362
rivestimento della ghiandola surrenale 1254
rivestimento della milza 1249
rivestimento dello stomaco 1175
struttura 1149
sviluppo 1093, 1105-1110
vascolarizzazione 1158
viscerale 1150

distensione 1158
innervazione 1158
inserzioni 1149
intestino crasso 1190
invasione tumorale 1149
irritazione 1158
sviluppo 1107
vascolarizzazione 1158
vasi linfatici 1158

pia madre

corteccia cerebrale 241f, 243

cranica 410, 420
midollo spinale 783, 783f
sviluppo 229, 243
terzo ventricolo 222

piastro

di fusione 663
ilare, del fegato 1222
laterale, cartilagine tiroidea 619
metafasica (equatoriale) 22

piastri 76, 81, 88

agglutinazione 81
produzione 88

piattaforma tibiale 1505

piccolo omento 1153, 1154f, 1155, 1222

inserzioni 1153
sviluppo 1096, 1106f, 1107

pie(ri) 1501-1532, 1534-1537

anatomia di superficie 1401-1402, 1402f
archi 1524, 1537, 1537f
arterie 1530-1532, 1531f, 1532f
articolazioni 1390, 1501, 1515-1525
biomeccanica 1534-1535, 1537
callosità 163
compartimenti fasciali 1504f, 1504-1505
cuscinetti adiposi 1505
cute 1501
deformità 1517, 1520
equino-varo congenito 1411
fasce 1504, 1504f
funzioni 1536
innervazione 1533
lasso 1453
legamenti 1520f
lembi perforanti 1532
movimenti 1536-1537, 1537f
muscoli 1391, 1525-1526, 1528, 1530
estensori 1530
estrinseci 1525
intrinseci 1526-1530
innervazione 1530
vascolarizzazione 1528f, 1530, 1532f
plantari
primo strato 1526-1527, 1527f
quarto strato 1529
secondo strato 1527f, 1527-1528
terzo strato 1528-1529, 1529f

neonatali 1410
ossa 1505-1515, 1506f, 1507f, 1508f, 1511f, 1514f
ossa accessorie 1515
piani di movimento 1534
piatto 1411, 1495, 1520, 1525
piatto acquisito dall'adulto 1520
piatto valgo 1510, 1517
piatto valgo convesso 1411
sistemi venosi 1532
tessuti molli 1501-1505
torto 1411
trauma 1505

piega

alare, dell'articolazione del ginocchio 112, 1471f
ariopiglottica 582, 585-586, 587f, 588f, 588-589
articolazione del ginocchio 1471-1472
ascellare 809
cavale 1106f, 1108
cecale, parietocolica 1161
cistifellea 1235
cutanea 177
anale 1296
del polso 807-808, 810f
della mano 177f, 889, 889f
dei dotti 1261f, 1268

duodenale 1160

duodenoparietale 1161
encefalo intermedio-posteriore 209
epitelliale, nasale 554
esangue di Traves 1196
falciforme, separazione atriale 946
fimbriata 498
gastrica 1166-1167
gastropancreatica 1159, 1168
genitale 1271t, 1279, 1281
glossoepiglottica 499, 582
glutea 1412
orizzontale 1403
gonadica 1268
ileocecale 1161
infraparietale 1471
infundibolopelvica 1273
inguinale 1276-1277, 1399, 1400f, 1403-1404
interaritenoidica 599
interureterica 1267, 1325
malleolare 635
mesonefrica 1261
mucosa duodenale 1178, 1179f
mucosa gastrica 1166-1167, 1168f, 1172, 1174f, 1175
mucosa, vescica urinaria 1326f
neurale 198, 200
ombelical 1156-1157, 1157f
laterale 1156-1157
media 1322, 1324
mediale 1125, 1156-1157, 1324
mediana 1156-1157, 1322, 1125

palatoglossa 575
palmata 1363
palpebrale superiore 688
parietocolica (cecale) 1161
peritoneale, dell'utero 1363-1365
presplenica 1110
retto 1191, 1192f, 1201
rettouterina 1158
salpingofaringea 567
salpingopalatina 567
semilunare 670, 688, 688f
sinoviale 112
sopraparietale 1471
sottolinguale 496, 497f, 518
spiraliforme, dritto cistico 1232
triangolare 571
ungueale 894
ureterale 1325
valvolare, mucosa dei dotti biliari 1235
vascolare, cavità timpanica 643
ventricolosacculare 589
vescicale trasversa 1157
vestibolare 587f, 588, 588f, 589f

pilastro

anello inguinale superficiale 1128-1129
articolare, vertebre cervicali 734
del diaframma, come sfintere esofageo 1029
delle fauci 496f
diaframma 1008, 1163
fornice 359
ottico 526
pterigomascellare, fratture 472

piloro 1096, 1164, 1164f, 1167

piramide 281f

bulbo 268, 277-278
cavità timpanica 637
cervelletto 302, 302f, 304f, 308f, 310f, 315f
del bulbo, sviluppo 216
renali 1306

pituiciti 332f

placca

alare, midollo spinale 213
ateromica 151
basale, midollo spinale 213
citoplasmatica densa 28
densa 139-140, 140f, 142-143
dentaria 508
di adesione focale 29
di crescita, cartilaginee 94
di Peyer 1182, 1186f
sviluppo 1104
motrice 71, 72f, 121
neurale 198, 203
configurazione 208
precordale, sviluppo meningeo 229
striasomi 339
uretrale 1281
vaginale 1271
vertebrale 748, 749f
volare 906-907, 907f

piacenta

a racchetta 1383, 1383f
accreta 1381, 1382f
bicoriale biamniotica 1382
bicoriali 1382
circolazione fetale e 951
circumvallata 1383, 1383f
distacco 1382
dopo il parto 1382, 1382f
espulsione 1382
gravidanza gemellare 1382, 1383f
incrota 1381
lobi 1382
lobo accessorio 1383
membranacea 1383
monocoriale biamniotica 1382, 1383f
monocoriale monoamniotica 1382
monocoriali 1382
nelle gravidanze multiple 1382
percreta 1381
previa 1381, 1380f, 1381f
succenturiata 1383
sviluppo 1381
varianti 1382-1383

placode(i)

del cristallino 666
ectodermici 198, 202-204, 604
gangli cranici 211
trasformazione epiteliomesenchimale 604
epibranchiali 203
epifaringei 604
ipofisario 203
nasali 612
non neurogenici 202
olfattivi 203
olfattori 612
otici 203, 663
trigeminali 203

piesso

brachiale 383, 386f, 392
cervicale 383, 386f, 392
rami cutanei 388f, 392
corioideo 47, 59, 59f, 187, 235-236, 236f, 237f, 240
apporto arterioso 250
calcificazioni 59, 241, 334, 335f
cambiamenti correlati all'età 59
del quarto ventricolo 240
sviluppo 216
del terzo ventricolo 221, 240
del ventricolo laterale 59f, 222, 237f, 240

struttura 59, 59f, 240

vita fetale 59

endocardico 939
enterico 65
linfatico, subintima sinoviale 113
mioenterico (di Auerbach) 65, 65f, 72, 1079
pelvico 213
periostale 103
sottomucoso (di Meissner) 65, 1079
vascolare, subsinoviale 113

piesso (arterioso)

canale alimentare 1087
capsulare, rene 1309
cute, sviluppo 176
dermico 172
di Kiesselbach 557
esterno (a mantello), ipofisi 333
interno (profondo), ipofisi 333
ipodermico, dell'arto inferiore 1389
orizzontale profondo, cute 176
palmare superficiale 815
periarticolare 113
piale 788
sottocapsulare, ghiandola surrenale 1254, 1255f
sottocutaneo 172
subodontoblastico 510
subpapillare 160f, 172, 176

piesso (capillare)

fegato 1227
ipofisi 333
labbra 458
nervi periferici 64
peritubulare del rene 1309
polmonare 997
primario della testa 233
subpleurico 1006
subtonacale 1352

piesso (linfatico)

addominale 979
bronchi 1006
centrale palmare 799
digitale, della mano 799
intestino tenue 1184
intrarenale 1312
miocardico 1063
perirenale 1312
polmonare 999
retroareolare 983
rettale 1359
sottoareolare 978
subendocardico 1063
subepicardico 1063
toracico 979

piesso (nervoso)

agangliare, canale alimentare 1087
aortico 1208, 1319
aortico toracico 1018
arteria succlavia 452
atriale 1065, 1065f
autonomo
addominopelvico 1078f, 1079-1082, 1080f, 1081f
toracico 931
brachiale 426, 446, 446f, 447f, 800-804, 801f, 802f, 855, 856f, 857-858
anatomia di superficie 800, 812
blocco nervoso 813
divisioni 801
rami 856f
tronchi 801, 802f
vascolarizzazione 801

cardiaco 931, 1019, 1064-1065, 1065f

carotideo 704

carotideo 505

cellaco 1079, 1080f, 1081f, 1172, 1208, 1327

cervicale 445-446, 800

rami cutanei 421, 421f

coccigeo 1294

corneale 698

coronario 1065

di Auerbach (mioenterico) 1087, 1103, 1207

di Meissner (sottomucoso) 1087, 1103, 1175, 1207

di Raschkow 510

epatico 1082, 1172, 1226

esofageo 931, 1019f, 1020, 1027

faringeo 448, 577-578

frenico 1080

ganglionare sottomucoso, stomaco 1175

genitale 1082

incisivo 516

infraorbitario 489

intermesenterico 1080, 1080f, 1081f

interno del calice gustativo 504

intramurale della parete intestinale 1208

ipogastrico 1327

inferiore 1080f, 1081f, 1082, 1208, 1319, 1368

superiore 1080, 1080f, 1208, 1319, 1328, 1368

laringeo 596

lombare 1144-1147, 1145f, 1146f, 1395-1396,

1451-1452

lesioni 1396

rami 1145, 1146f, 1147f, 1451-1452

mesenterico 1327

inferiore 1080, 1080f, 1081f, 1208, 1328f

superiore 1080, 1080f, 1081f, 1185, 1208

mioenterico (di Auerbach) 1087, 1175, 1207

innervazione esofagea 1163

sviluppo 1094, 1104

mucoso 1087

ovarico 1374

papillare, superficiale 173

parotideo 489

pelvico 1327, 1336f, 1338, 1342

innervazione del pene 1353

innervazione dell'uretra 1331

periesofageo 1164

periferico del calice gustativo 504

peripatellare 1451, 1462

periprostato 1338

polmonare 931, 999, 1019, 1065f

anteriore 999, 1006

posteriore 999, 1006, 1018, 1020

prostato 1331

renale 1312, 1319

reticolare, profondo 173

retro-orbitario 547

sacrale 1293-1294, 1293f, 1395-1396, 1452-1454

lesioni 1396

rami 1293-1294, 1294f, 1452-1454, 1452f

tumori 1293

sottomucoso (di Meissner) 1087, 1207

innervazione esofagea 1163

sviluppo 1104

subsartoriale 1452

surrenalico 1256

timpanico 448, 570, 640, 641f

vertebrale 452

vescicale 1327

plesso (venoso)

arto inferiore 1393
 basilare 414f, 417
 bronchiolare 1006
 cavernoso sottomucoso 557
 cutaneo plantare 1533
 del canale dell'ipoglosso 418
 del foro ovale 418
 della carotide interna 418
 della pia madre 790
 di Santorini 1335
 durale 233
 emorroidario 1209, 1210f
 epatico 1098
 faringeo 568
 intrasclerale 696, 697f
 ipodermico, dell'arto inferiore 1389
 pampiniforme 144, 1341f, 1342, 1374
 periesofageo 1027
 piaie 233
 pretracheale 453
 prostatico 1331, 1335, 1336f
 pterigoideo 418, 542
 rettale 1207, 1359
 sagittale 233
 spazio epidurale 782
 subpapillare 172, 176
 subtonacale 1354
 uterino 1359
 vaginale 1359
 vertebrale 731-732, 732f
 drenaggio 749
 esterno 731, 749
 interno 442, 731-732, 749
 vescicale 1331-1332, 1359

pleura 929, 989-992, 994f

anatomia di superficie 933-934, 934f
 apicale cervicale 456
 arterie 992
 aspirazione 988
 drenaggio linfatico 992
 imaging 989, 994f, 1030f
 innervazione 992
 parietale 929, 989-990, 992
 anatomia di superficie 932, 934, 934f
 arterie 992
 cervicale 990, 990f, 992
 costovertebrale 989, 992
 diaframmatica 934, 990, 992
 mediastinica 990, 992
 nervi 992
 riflessioni 934
 vasi linfatici 992
 vene 992
 pressione 989
 riflessione 934, 989
 struttura microscopica 992
 vene 992
 versamento 988-989, 992
 viscerale 929, 959
 viscerale (polmonare) 989-990
 drenaggio linfatico 992
 vascolarizzazione 992

placca *Si veda anche piega*

antrale 1167
 ariepiglottica, sviluppo 619
 ciliare 700
 circolare 1180-1181, 1181f, 1182f, 1185f, 1186, 1186f
 infrapatellare 1471
 longitudinale, nelle tube uterine 1372, 1372f

neurale 603
 peritoneale, nella cistifellea 1230
 semilunare 693
 cistifellea 1230
 unghia 171f
 uretra femminile 1332
 uterovesicale 1362, 1366f
 vagina 1359
 vescicosacrale 1287

pneumociti 959, 1000, 1001f, 1002f, 1003f

pollice

articolazioni 905-907
 cute, vascolarizzazione 890
 falangi 899-900
 innervazione 921, 924
 movimenti 115, 905, 916
 muscoli 797
 opposizione 916
 presa a pinza 916
 retroposizione 916
 ossa 899-900
 pieghe cutanee 889
 sfera del 797

polmone(i) 991f, 992-1000, 995f

abbozzi 936f
 anatomia di superficie 933-934, 934f
 apice 993
 arterie 997-998, 998f, 1001f
 base 993
 cadavere 993
 cambiamenti alla nascita 961
 caratteristiche della superficie 991f, 992-993
 impronte 991f, 993
 destro 991f, 993
 drenaggio linfatico 999, 1001f
 ecografia prenatale 961
 funzioni 989
 gemme 609, 936, 958, 1098f
 innervazione 999, 1001f
 ipoplastici 936
 lobi 934, 993-995
 malformazioni congenite 963
 margini 932f, 933, 993
 meccanismi di difesa 989, 1006-1007
 neonati 962
 peso 992
 radici 995-996
 sinistro 991f, 993-994
 stadio del cancro 1016
 struttura microscopica 999-1000, 1001f, 1002f, 1003f
 superficie costale 993
 superficie mediale 993
 sviluppo 935, 957-962
 anomala ramificazione 961
 dimorfismo sessuale 957
 fase alveolare 959
 fase canalicolare (17-27 settimane) 959
 fase embrionale (0-7 settimane) 958
 fase pseudoghiandolare (5-17 settimane) 959-960
 fase sacculare/alveolare (dalla 28ª settimana al termine) 959
 fetale 960
 effetti avversi sullo 961
 liquido amniotico nello 961
 ramificazione dicotomica 958
 sonic hedgehog 958
 vascolarizzazione intrapolmonare 960
 vasi linfatici 960
 sviluppo postnatale 961-962, 962f

vascolarizzazione 997-999
 vene 997, 999, 1001f

polpa

della milza
 bianca 1249f, 1250, 1250f, 1251f
 rossa 1249f, 1250-1251, 1250f, 1251f
 sviluppo 1111
 dentaria 508-509
 infezioni 513
 innervazione 510, 515f
 sviluppo 615

polso

abduzione 904
 adduzione 904
 arterioso
 arteria dorsale del piede 1404
 arteria femorale 1404
 arteria tibiale posteriore 1404
 brachiale 798
 carotide comune 391, 433
 carotide esterna 433
 faciale 388, 435, 484
 popliteo 1404
 radiale 798, 811
 succlavia 391, 424, 437, 798
 temporale superficiale 388, 485
 ulnare 798, 811
 caricamento del 904
 cineticamente instabile 905
 compartimenti estensori 810
 estensione 904
 flessione 903
 venoso, giugulare 392

poro(i)

capillari 146
 cute 170
 dotto sudoriparo 170
 gustativo, del calice gustativo 504
 interalveolari di Kohn 1000
 mesoteliali, peritoneo 1149
 nucleare(i) 17, 18f

potenziale di azione 47, 74

assoni amielinici 62
 attivazione sinaptica 53
 muscolo cardiaco 156
 muscolo scheletrico 71, 122
 placca motrice terminale 122
 tutto-o-nulla 66, 74

prepuzio

del clitoride 1357f, 1358
 sviluppo 1282
 del pene 1349
 sviluppo 1281

pressione

cavità peritoneale 1149
 endoculare 695, 699
 idrostatica 147
 intra-addominale, aumento della
 anello inguinale profondo 1129
 canale inguinale 1130
 intra-addominale positiva 1121-1122
 oncotica 147
 sanguigna, misurazione 811
 sistema venoso 147
 sottoglottica 598-600
 venosa centrale 391

procedure e approcci chirurgici

adenoidectomia 568
 approccio di Gilles 473, 538
 artrodesi
 articolazione tibiofibulare superiore 1465

articolazione toracoscopolare 795
 gleno-omeroale 795
 artroscopia 1405-1406, 1458
 anca 1405
 caviglia 1406, 1517
 ginocchio 1406
 mano 902
 polso 902
 aspirazione 1405
 ginocchio 1405
 asportazione del menisco 1475, 1476f
 biopsia del linfonodo sentinella 983
 cardiomiectomia secondo Heller 1166
 cateterismo sovrapubico 1092
 chirurgia addominale 1092
 chirurgia dell'orecchio medio
 approccio endoauricolare 631
 approccio esterno 631
 approccio retroauricolare 631
 approccio transmeatale 631
 canaloplastica 631
 chirurgia endoscopica
 addominopelvica 1092
 minimamente invasiva 1092
 robotica 1092
 transluminale attraverso gli orifizi naturali
 1092
 chirurgia ipofisaria 411
 chirurgia oculare, punto di repere superficiale 698
 chirurgia robotica transorale 573
 coledoco-duodenostomia 1178
 colostomia 1092
 commessurotomia 372
 cordotomia anterolaterale 1328
 cranializzazione del seno frontale 458, 472
 craniectomia 412, 420
 craniotomia 415, 420
 cricotiroidotomia 389, 457, 1003
 digiunostomia 1183
 dissezione del collo 444
 dissezione del linfonodo ascellare 983
 drenaggio biliare 1233
 drenaggio percutaneo transepatico 1233
 drenaggio pleurico 992
 episiotomia 1298
 frenulectomia 495
 frenulotomia 496
 funduplicatio 1166
 ileostomia 1092, 1183
 incisione 178, 1092
 a croce 1092
 anca 1406
 caviglia 1406
 ginocchio 1406
 piede 1406
 sovrapubica trasversale 1092
 trasversale addominale 1092
 iniezione 1405
 innesti cutanei 181
 inserimento di un drenaggio toracico 988
 interventi di lifting 461
 laringotomia 1003
 legatura vascolare in corso di resezione chirurgica
 della porzione sinistra del colon 1205
 linfadenectomia, nel carcinoma colorettale 1193
 liposuzione 1117
 mediastinoscopia 1016
 miringoplastica 635
 miringotomia 635, 638
 mobilizzazione del mesocolon trasverso 1155
 mobilizzazione della milza 1248

nefrectomia 1305
 parziale 1309
 radicale 1305
 neurectomia timpanica 640
 osteotomia
 accesso 474
 laterale dell'osso zigomatico 474
 tibiale 1466
 pallidotomia 250, 343
 parotidectomia 422, 490
 pericardiocentesi 988
 petrosectomia anteriore 409
 piloromiotomia 1167
 piramidotomia 269
 pneumoperitoneo per la laparoscopia 1092
 prostatectomia radicale 1334, 1337
 rene, approccio posteriore 991
 resezione compartimentale, della mandibola 531
 resezione della ghiandola surrenale 1257
 resezione endoscopica della mucosa (EMR) 1175
 resezioni dell'osso temporale 632
 rinoplastica 549
 riparazione della membrana timpanica 631
 riposizionamento dei canali secondo Epley 649
 rotazione della mandibola 475
 scheletro craniofaciale 474
 seno cavernoso 417
 sfinterotomia 1233
 simpaticectomia toracica 1018
 splenectomia 1248
 stapedectomia 639
 stapedotomia 639
 stomie intestinali 1092
 surrenectomia 1256
 surrenectomia robotica 1257-1258
 talamotomia 323, 343
 timectomia 1025
 timpanoplastica 635
 timpanostomia 638
 timpanotomia 631
 tiroidectomia 454
 tonsillectomia 572
 toracentesi 988
 toracentesi con ago 988
 tracheostomia 457, 1003
 trattamento delle neoplasie dello spazio
 parafaringeo 573
processo(i) 95, 743
 accessorio, vertebre lombari 740
 alveolare 385, 470, 528
 dell'osso mascellare 395, 468
 articolari blastemali 772
 articolari inferiori, vertebre toraciche 739
 assodendritico 64
 caudato 1220
 ciliari 669, 700-701, 701f, 702f, 705
 clinicoide 526
 anteriore 408, 526
 medio 408, 526
 posteriore 408, 410, 526
 cocleariforme 637
 condiloideo mandibolare 386, 396, 530
 fratture 474
 coracoide 806, 821-825, 822f, 823f
 coronoide 386
 mandibolare 396, 530
 fratture 474
 ulna 867-868
 costali 772, 774f, 776
 costiforme 733
 della tuberosità del calcagno 1508f, 1510

etmoidale 467
 falangei 653
 falciforme 1432
 frontale 468, 470
 dell'osso mascellare 395, 467-468
 dell'osso zigomatico 386, 393, 468, 673
 giugulare 400, 727
 giunzionali, del muscolo cardiaco 155
 incudine 638
 intragiugulare 727
 lacrimale 467
 mammillare 740
 mandibolare 611-612
 martello 638
 mascellari 467, 606, 611f, 611-612
 mastoideo 385
 cellule aeree 637
 osso temporale 396, 398, 400, 404, 623
 sviluppo 628
 muscolare 583f
 cartilagine aritenoidea 585, 587f
 nasali 611-612
 odontoiideo 737
 orbitario, dell'osso palatino 469, 672, 673f
 palatale 612, 613f
 palatino 470
 dell'osso mascellare 396, 468
 paramastoideo 727
 petroso 526
 piramidale dell'osso palatino 398, 469
 podociti 1312, 1314
 posteriore, del talo 1506
 pterigoideo 524, 526-527
 settale 551
 sfenoidali delle ossa palatine 467
 sopracondiloideo 827
 spinoso(i)
 epistrofeo 738
 sacrale 742, 744, 745f
 vertebre 733
 anatomia di superficie 785, 790
 cervicali 389, 734
 fusione 773
 lombari 740
 sviluppo 772
 toraciche 738, 931
 staffa 639
 stiloideo 385, 606
 del radio 898f
 dell'ulna 898f
 osso temporale 398, 400, 402, 625,
 627-628
 radiale 865
 terzo osso metacarpale 899, 899f
 ulna 807, 868
 temporale 468
 temporale dell'osso zigomatico 386
 trasverso(i)
 sacrale 742
 vertebra prominente 738
 vertebre 733
 atlante 385, 733, 735f, 736
 cervicali 389 733-734, 735f, 736-737,
 970
 coccigee 746
 epistrofeo 737
 lombari 733, 740, 741f
 sviluppo 772
 toraciche 733, 739
 trocleare 1510
 tubarico 527

uncinato 467
 osso etmoide 464, 553, 562
 pancreas 1237, 1237f, 1238f
 vertebre cervicali 735
 vaginale 400, 1276f, 1277, 1279f, 1366
 oblitterazione 1277
 osso sfenoide 527
 osso temporale 627
 pervietà 1277
 pervio 1130, 1346, 1357, 1366
 maschio 1340, 1343f
 vaginale delle lamine pterigoidee mediali 467
 vocale, cartilagine aritenoidea 584
 xifoideo 931, 966, 967f
 anatomia di superficie 1089
 zigomatico 470
 dell'osso frontale 386, 393, 461, 468
 dell'osso mascellare 395, 398, 468
 dell'osso temporale 386, 398, 468, 625

prominenza 96
 aritnoidea 619
 auricolari 605f, 609
 cardiaca 609
 del canale del nervo faciale 637
 laringea 389, 584
 nasale 606
 spirale 650

pronefro 1259, 1259f, 1260f

prosencefalo 199
 derivati 200t
 suddivisioni 186, 199f
 sviluppo 219-227

prostagiandine 149

prostata 1323f, 1324f, 1334-1339, 1336f, 1337f
 alla nascita 1338
 alla pubertà 1338
 anatomia zonale 1336
 arterie 1336f, 1336-1337
 cambiamenti correlati all'età 1336, 1338-1339
 dimensioni 1334
 drenaggio linfatico 1337
 fasce 1335
 fetale 1338
 forma 1334
 ghiandola centrale 1336
 ingrossamento 1326
 innervazione 1336f, 1338
 iperplasia benigna 1329, 1334, 1336-1337, 1339
 lobi 1336
 muscolatura 1334
 rapporti 1335
 risonanza magnetica 1336, 1337f
 secreto 1338
 struttura microscopica 1338, 1339f
 sviluppo 1280, 1336
 vene 1336f, 1337, 1354f

proteina(e) *Si veda anche* glicoproteina(e)
 α -actinina 119, 142
 acida glicofibrillare (GFAP) 55
 actina 25
 afadina 27-28
 associate ai microtubuli 15
 associate alla membrana 13
 basica mielinica (MBP) 58
 caldesmone 142
 calponina 142
 carrier 11
 channel 11
 chinesine 15-16, 51
 cinetocore 15, 18, 22
 coesine 22

correlate all'actina 13
 cristalline 669
 cromogranine 1256
 dei muscoli
 α -actinina 28
 nebulina 14
 titina 14
 tropomiosina 13
 del citoscheletro 13
 del complemento 78
 della banda 3 77
 delle giunzioni serrate 28
 di accavallamento 13
 di adesione, selectine 151
 di rivestimento 13
 di rivestimento della F-actina 13
 di separazione 13
 di Tamm-Horsfall 1316
 di trasporto 5, 11-12, 17
 dineine 15, 24, 51
 distrofina 119
 encefaline 1257
 esportine 18
 fascia 25
 filamenti intermedi 16, 31
 filamina 13
 fimbrina 13, 25
 formanti fasci 13
 formina 13
 fosforilazione 8
 gelsolina 14f
 glicoproteina associata alla mielina (MAG) 58
 golgine 8
 idrolasi acide 9
 importine 17
 istoniche 18
 leganti l'actina 13, 15f, 28, 142
 liquido sinoviale 112
 marker olfattiva 556
 matrice extracellulare 41
 M-caderina 125
 meccanismi di degradazione 9
 membrana plasmatica 5-6
 miomesina 119
 mitocondriali 11
 morfogenetica dell'osso (BMP) 208
 motrici 13
 muscolari
 distrofina 155
 muscolo scheletrico 119
 muscolo liscio 142
 neurofilamenti 48
 non-istoniche 18
 nucleare Ras-correlata 18
 opsina 712
 osteomorfogenetiche (BMP) 97
 p21 21
 p53 21, 29
 perforina (citolisina) 81
 perossina 10
 plasmatiche 76
 plectrina 119
 prestina 659, 661f
 profilaggrina 162-163
 proteolipidica (PLP) 58
 recettoriali 12
 regolatrici dei geni 18
 sequenza segnale 11
 sintesi 6
 solfatazione 8
 tau 50

titina 119, 124
 transmembrana 5-6, 12
 traslocazione 11
 tropomiosina 119
 villina 13, 26

pube 1415-1419, 1416f *Si veda anche* osso dell'anca
 anatomia di superficie 1418
 differenze in base al sesso 1424
 innervazione 1419
 inserzioni muscolari 1418
 nell'acetabolo 1415
 ossificazione 1417
 vascolarizzazione 1418

pubertà
 accrescimento delle ossa 108
 cambiamenti della ghiandola prostatica 1338
 cambiamenti della laringe 582, 591
 cambiamenti della mammella 985, 986f, 1282
 cambiamenti della voce 599
 ghiandole apocrine 169
 ghiandole sebacee 169
 lassità dell'articolazione del ginocchio 1473
 maturazione degli organi della riproduzione 1282, 1282f
 modificazioni dei testicoli 1345
 osso sacro 744

punto
 apice del naso 551
 corioideo inferiore 359
 di Erb 392
 di McBurney 1090, 1195
 di riferimento 505
 di Rolando 197
 di Silvio 197
 lacrimale 670, 688, 693
 medioinguinale 1088, 1090, 1400f, 1404
 motorio 121

pupilla 698, 702
 atresia congenita 669
 costrizione 702-704
 diametro 702-704

Q
quadranti
 mandibolari 505
 mascellari 505
quadranti retinici
 inferiori 356
 superiori 356

R
radice 791-792
 aortica 1052-1054
 ventrale 608
 clitoride 1358
 collo 390, 447, 456-457
 colon sigmoideo 1151f, 1156
 denti 508, 511f
 canini 505
 completa 507, 509
 dentina 509
 incisivi 505
 molari 506, 528
 premolari 505
 rapporti 516
 laterale, del nervo mediano 801, 857
 lingua 498

- mesentero 1150, 1151f
 - dell'intestino tenue 1151f, 1156
 - dorsale 1100f, 1110, 1151f
- mesocolon sigmoideo 1200
- mesocolon trasverso 1151f, 1156
- motoria, nervo faciale 641
- nervi
 - ansa cervicale 432f, 433f, 445
 - cervicali 785
 - dorsali 445
 - coccigee 785
 - ganglio ciliare 687, 687f
 - ganglio otico 544
 - lombari 785
 - plesso brachiale 392
 - sacrali 785
 - toraciche 785
- nervi spinali 750, 785
 - aspetto 785
 - attraversante 751, 751f
 - dorsali (posteriori) 186, 186f, 190, 210, 256, 780, 781f, 782, 785
 - neurotrasmettitori 258
 - orientamento 785
 - prolasso del disco intervertebrale 750
 - rivestimenti 783-784, 783f, -784f
 - uscente 751, 751f
 - varianti 784f, 786
 - vascolarizzazione 788, 790
 - ventrali (anteriori) 186, 186f, 190, 210, 680, 725, 781f, 782, 785
- nervo
 - faciale 279
 - grande splanchnico 1018
 - mandibolare 542
 - trigemino 286
- pene 1349, 1350f, 1351f
- polmoni 995-996
- processo clinoidico anteriore 408
- settimo processo trasverso cervicale 970
- zigomatica, dell'osso temporale 625
- radio** 864f, 864-867, 865f
 - anatomia di superficie 807, 809f, 810f
 - condrificazione 814
 - corpo 864
 - distale 864, 865f
 - inserzioni 865-866
 - movimenti 874
 - ossificazione 828f, 867, 869f
 - prossimale 864
 - vascolarizzazione 866, 866f
- rafe**
 - del muscolo elevatore dell'ano 1285
 - dorsale, legamento nucale 756
 - faringeo 398, 565
 - mediano, dei muscoli costrittori 572
 - fibroso mediano 497
 - ileooccigeeo 1285, 1296
 - laterale 1133
 - nuclei 54
 - palatino 497
 - palpebrale laterale 479
 - pterigomandibolare 399, 481, 570, 572
 - scroto 1354
- ramo(i)**
 - anteriori dei nervi toracici 1120
 - anteriori del setto del cuore 1061
 - atriale principale 1060
 - comunicanti
 - bianchi 192, 786
 - torace 1018
 - grigi 192, 750, 785
 - cervicali 445, 452
 - dai gangli simpatici lombari 1078, 1148
 - pelvici 1079
 - torace 1018
 - misti 1018
 - per il ganglio ciliare 687
 - dell'ischio 1420
 - della cresta terminale 1060
 - dorsali (posteriori)
 - dei nervi spinali 723, 732, 784-788, 785f
 - cervicali 447, 736, 761f, 787
 - coccigeeo 788
 - lombari 786f, 787-788, 788f
 - sacrali 788
 - toracici 785f, 787, 931, 980
 - frontale medio 490
 - intermedio dei nervi spinali 785
 - intratoracico 1018
 - ischiopubici 1417
 - differenze in base al sesso 1424
 - linguale del vago 449
 - mandibolare 386, 396, 528
 - fratture 474
 - inserzione dei muscoli 528
 - vascolarizzazione 531
 - nervi spinali 786-788
 - anteriori cervicali 383
 - anteriori lombari 1078, 1144, 1148
 - secondo 1144
 - dorsale (posteriore) 190
 - dorsali cervicali 383 488f
 - piesso coccigeeo 1294
 - toracici ventrali 930
 - vasomotori 1294
 - ventrale (anteriore) 190
 - ventrali formanti il plesso brachiale 800, 801f, 802f
 - nervo faciale 489-490
 - nervo frenico 1011
 - nervo vago 449
 - nodale della coronaria di destra 1062
 - orbitari, del ganglio pterigopalatino 687
 - pubici
 - inferiori 1418
 - differenze in base al sesso 1424
 - superiori 1418
 - sviluppo 1408
 - ventrali (anteriori)
 - cervicali 445-447
 - dei nervi spinali 723, 784-786
 - branca laterale 784
 - sacrali 742, 1292-1294
 - nervi spinali toracici 979f, 979-980
- recesso(i)**
 - azygosesofageo 1016, 1026, 1030
 - cecali 1161, 1161f, 1193
 - cocleare 644, 644f
 - costodiaframmatico 934
 - costomediastinico 934
 - della cavità peritoneale 1160-1161
 - di Morison (epatorenale) 1158, 1160
 - duodenale 1160f, 1109, 1160-1161
 - duodenodigunale (mesocolico) 1161
 - ellittico 644, 644f
 - enteropancreatico 1094, 1106f
 - epatoenterico 1106f, 1107
 - faringeo 567
 - frontale 560
 - frontonasale 560
 - gastroepatico 1160
 - ileocecace 1193
 - inferiore 1161
 - superiore 1161
 - inferiore, della borsa omentale 1094, 1159
 - infundibolare del terzo ventricolo 204, 236-237
 - interaorticoesofageo 1015
 - interazygoesofageo 1015
 - intersigmoideo 1161
 - laterale del canale vertebrale 734
 - lateral del quarto ventricolo 214
 - mesentericoparietale 1161
 - omentale 1108
 - ottico 236, 369
 - palatino 571
 - paracecali 1161
 - paracolici 1161, 1193
 - paraduodenale 1160
 - perineale 1298
 - peritoneali 1160
 - pineale 369
 - piriforme 572, 591
 - pneumoenterico 1093, 1106f, 1107-1108
 - prestiloidico, polso 873
 - retrocecace 1161, 1193
 - retroduodenale 1161
 - rettouterino (di Douglas) 1201
 - sacciforme, del polso 900
 - sacculari, della cavità timpanica 643
 - sfenotmoidale 554, 556, 560, 563
 - sopraottico 369
 - sottopopliteo 1471
 - spienico 1159
 - subtebesiano 1043f
 - superiore della borsa omentale 1159
 - superiore della membrana timpanica 643
 - tubotimpanico 609, 613, 665
 - uretra 1331-1332
- recettore(i)** 207-208
 - a sette domini transmembrana 12
 - a sette eliche 12
 - accoppiati alla proteina G 12
 - androgenico 1275
 - classificazione 67-68
 - delle cellule T (TcR) 87
 - delle sostanze odorose 556
 - ionotropici 53
 - molecole di segnalazione 11-12
 - muscarinici 54
 - nicotinico 53-54
 - olfattivi 32
 - rianodinici 120
 - sensitivi 66-71, 173
 - acustici 66, 68
 - articolari 71
 - barocettori 68
 - caratteristiche generali 66-67
 - chemocettori 66-68
 - classificazione funzionale 67-68
 - del gusto 68
 - epiteliali 66
 - esterocettori 68
 - fase dinamica 67
 - fase statica 57
 - generali 68
 - interocettori 68
 - irritativi 68
 - meccanocettori 66-69
 - neuroepiteliali 66
 - neuronal 66
 - nocicettori 67
 - nocicettori polimodali 68

nocicettori unimodali 68
olfattivi 68
peritrichiali 68
polimodali 67
propriocettori 67-68
propriocettori cutanei 66
sensibilità speciale 68
termocettori 68
vestibolari 68
visivi 67-68

regione(i)

addominali 1088, 1089f
addominopelvica
innervazione autonoma 1076-1082, 1078f
posteriore, muscoli della 1391
vascolarizzazione 1082-1083, 1083f, 1084f
canale vertebrale 734
della congiuntiva 690, 690f
faciale, alla nascita 401
femorale, arterie della 1437f
glutea 1412-1415, 1417-1432, 1434-1447, 1449-1454
anatomia di superficie 1400f, 1403
arterie 1437f
arterie cutanee 1412
comunicazione 1388
drenaggio linfatico cutaneo 1412
iniezione intramuscolare 1405
lombi perforanti 1449
limiti 1412
muscoli 1391, 1434-1439, 1444f
tessuti molli 1412-1415
vasi linfatici 1394
vene cutanee 1412
gomito 862-888
iliaca, muscoli della 1432-1434
inguinale 1388
anatomia di superficie 1400f
tessuto sottocutaneo 1412
internodale, sviluppo del cuore 946
intracranica 407-420
ipotalamo 327
locomotorie mesencefalica 298
organizzative nucleolari (NOR) 19
paranodali 62
perinucleari (medie-internodali) 62
polso 889-924
cute 889-890
nervi 921, 923
tessuti molli 890-893
vascolarizzazione 917-920
pseudoautosomica, DNA 23
sellare 416f
spalla
arterie 850, 852, 854
cute 817
ossa 820-829
innervazione 855-858
muscoli 838-849, 840f, 841f, 844f, 848f
compressione della concavità 846-847
tessuti molli 818-820
temporale 386, 396
rene(i) 1302-1304, 1317-1321
a ferro di cavallo 1267, 1303, 1304f
agenesia 961, 1267
anatomia di superficie 1089f, 1091
anomalie congenite 1267
approccio chirurgico 991
arterie 1307-1309, 1310f, 1311f
segmentazione 1308, 1312f
struttura microscopica 1316

aspetto convoluto 1306
assenti 1267, 1303
calcoli 1320
cellule 1316
dimensioni 1302f
displastico multicistico 1267
doppio 1267
drenaggio linfatico 1143, 1312
ectopici 1303, 1303f
facce 1305, 1306f, 1308f
fetale 1264, 1302
funzioni 1302
ilo 1305-1306, 1306f, 1307f, 1308f
innervazione 1312
lobato 1267, 1267f
lobuli 1303
midollare 144
neonatale 1267, 1267f, 1302
pelvici 1267, 1303
posizione 1302
rapporti 1302, 1302f, 1305, 1306f, 1307f
sviluppo
endocrino 1264-1265
fattori genetici 1263
mesonefrico 1261
metanefrico 1261-1264
risalita 1265
struttura macroscopica interna 1305-1306, 1308f
struttura microscopica 1312-1316, 1313f
tumori 1305, 1309
vene 1309-1310
zona corticale 1306, 1308f, 1311f
zona midollare 1306, 1308f, 1309, 1311f, 1315f, 1316-1317
timici ectopici 618, 1022
respirazione 1012-1013
addominale 1013
anatomia 1012-1013
diaframma, ruolo nella 1012
durante il sonno 938, 1013
durante la deglutizione 579
effetti di lesione alta del midollo spinale 1013
espirazione 1012
anatomia di superficie 934
durante la deglutizione 579
neonato 938
fetale 935, 960
forzata 1013
inspirazione 1012, 1012f
movimenti del torace 976
muscolatura addominale, ruolo nella 1013
muscoli accessori 929, 976
neonato pretermine 938
toracica 1013
tranquilla 1013
rete 1242
a modalità predefinita 319
capillare
della congiuntiva 691
pancreas esocrino 1242
retiniche 715, 715f
cis di Golgi 8
di Purkinje 1058
neuroimmunitaria 66
ovarica 1273
reticolina, linfonodi 84
sinusoidale, dell'osso 102
subendocardica 1058
trans di Golgi 8

reticolo

endoplasmatico 6
liscio 6, 6f
rugoso (granulare) 6, 7f
fibrosi, dell'arto inferiore 1389
gelatinoso 939
linfonodi 82
mioepicardico 939
sarcoplasmatico 6, 118f
corbulari 155
giunzionale 120, 155
muscolo cardiaco 154-156
muscolo liscio 142-143
muscolo scheletrico 120, 120f, 122, 124
stellato 614-615

retina 694f, 709-714, 716

arterie 709f, 714f, 715
centrale 709, 709f, 714-715
distacco 709
innervazione, retinopeta 715
lesioni 718
nervosa 709
sviluppo 667-668
struttura microscopica 709-715
cellule 709-710, 712-714
strati 709, 710f
sviluppo 666-668, 709
vene 709f, 714f, 715

retinacolo

caviglia 1501-1502
dei muscoli estensori della caviglia 1501-1502
inferiore 1501-1502, 1503f
superiore 1501, 1502f
dei muscoli flessori 1502, 1503f
dei muscoli peronei 1502, 1503f
lesione 1490
dei tendini dei muscoli estensori del polso 796, 891, 892f
dei tendini dei muscoli flessori 921, 923
polso 796, 890, 912f, 918f
anatomia di superficie 808
della cute del piede 1503
ginocchio 1468
trasverso 1469
inferiore degli estensori della caviglia 1488f
patellare
laterale 1468-1469
mediale 1403, 1468
peroneo superiore 1488f

retroposizione (movimento) 916-917

muscoli coinvolti 917

retto

1190, 1201
arterie 1191, 1206, 1207f
attività motoria 1208
austrazioni 1191
innervazione 1208
neonatale 1104
peritoneo 1110
femmina 1157
rapporti 742, 1202, 1204f
risonanza magnetica 1202f, 1203f, 1204f
superficie interna 1191, 1192f
sviluppo 1110, 1261, 1262f, 1266f
varici 1225f
vasi linfatici 1193, 1207
vene 1193, 1206

riflesso

addominale superficiale 1090
alla nascita 228-229
barocettore 147

bicipitale 813
coinvolgente il collo 382
coinvolgente la testa 382
comeale 289
cremasterico 1090, 1128
da stiramento monosinaptico 272
da stiramento muscolare 272
deglutizione 228, 285
del ginocchio 1399
del muscolo stapedio 290
del muscolo tensore del timpano 290
del tendine patellare 272f
del tensore del timpano 640
dell'accomodazione 701-702, 704f
dell'immersione 229
della caviglia 1399
della masticazione 290
di ammiccamento 289
di Babinski 228, 272-273
di campionamento 1209
di chiusura 1215
di elezione del latte 329
di estrusione 229
di Ferguson 329
di flessione 115
di marcia automatica 228
di Moro 228
di posizionamento 228
di prensione 228
di prensione palmare 272
di raddrizzamento del collo 228
di suzione 228
anterico 1087
enterogastrico 1175
estensorio crociato 272, 273f
estensorio plantare 272-273
faringeo 285, 580
flessorio 272, 272f
gamma 272
glabellare 228
incurvamento del tronco 228
inibitorio rettoanale 1209
inspirazione rumorosa 229
lacrimale 692
miotatico 272
nasale 228-229
oculovestibolare 316, 681
peristaltico 65, 1087
plantare 1399
polisinaptico 272
pupillare 228
 alla luce 703, 704f
 consensuale 295
radiale 813
risposta di trazione 228
risposta tonica asimmetrica del collo 228
rotazione della testa 228
salivazione 520
spinale 271-273
stapediale 640
sternuto 229, 285, 383
tendineo 129, 272
 profondo 272
torsionale all'inclinazione 681
tosse 285, 383, 1006
 corpi estranei 590
tricipitale 813
uditivo 228
vestibolo-oculare 318f
visivo 656
rifrazione oculare 707-708

rigenerazione
cute 179, 181
del fegato 1227
epidermide 159
muscolo cardiaco 157
muscolo scheletrico 157
rinofaringe 567-570
caratteristiche di superficie 567
deglutizione 579
diffusione del carcinoma 567
innervazione 568
limiti 565f, 567-568
mucosa 567
neonato 619
struttura microscopica 568
rinosinusite 563
riparazione delle ferite
fibroblasti 39
fibronectina 43
RNA
messaggero (mRNA) 8, 123
 orologio di segmentazione 768
mitocondriale 10
ribosomiale (rRNA) 8, 19
rombencefalo (encefalo posteriore) 198
cellule colonnari della lamina alare 215, 215f
cellule colonnari della lamina basale 215, 215f
centro neuromediatore 260
derivati 200t
segmentazione 209
suddivisioni 186
sviluppo 199, 214-217
romboide 284
rostro
corpo calloso 368
sfenoidale 526
rughe 176, 179
palato duro 497, 615
volto 459

S
sacco
alveolare 997
aortico 608, 944
congiuntivale 691
dentario 614
endolinfatico 627, 644f, 646, 649, 663
lacrimale 386, 670, 692-693
pleurico 937f, 989
 secondario 936
vaginale 1276-1277
vitellino 1094, 1099, 1102
sacculo
dell'orecchio 644, 647f, 647-648, 663
 movimenti della testa 648, 655
 struttura microscopica 649
della laringe 588f, 588-589
 neonato 591
terminale, del polmone 959
saliva 516, 520
composizione 516, 519-520
ipotonica 519
secrezione proteica 521
tasso di produzione 517
sangue 76-90
cellule 76-81
 formazione 84-88
formazione del coagulo 76, 76f, 81
gruppi 77

plasma 76
retrazione del coagulo 81
sarcolemma 122
depolarizzazione 72
muscolo cardiaco 155
muscolo liscio 142
muscolo scheletrico 116, 119-120, 124
scapola 821-825, 822f, 823f
alata 839, 841
anatomia di superficie 765, 766f, 806, 823
angoli 823
collo anatomico 823
faccia costale 821, 822f
faccia dorsale 821, 822f
fetale 825
inserzioni dei muscoli 822-824
legamenti 825, 830f, 831f
movimenti 824, 832
 protrusione-retrazione 832, 834f
 rotazione laterale-mediale 832-833
 sollevamento-abbassamento 832
ossificazione 824, 825f
spina 765, 766f, 806, 823, 823f
struttura 821
vascolarizzazione 103
scheletro
del torace 928
faciale 393, 461-463, 465-467, 469-471, 473-474, 477, 623
 crescita 402, 623
 fratture 472-473
 ossificazione 623
 osteotomie 474
 punti di repere 386-387
fibroso cardiaco 1053-1054
laringe 582f, 582-585, 583f
nasale
 cartilagineo 550f, 551
 ossa 550, 550f
schisi
faciale 616
laringo-tracheo-esofagea 591
palatale 616
scissura(e)
calcarina 224
corioidea 359
di Rolando 197
emisferi cerebrali 346
laterale (di Silvio) 197, 346f, 346-347, 349, 351f, 354, 358, 386
longitudinale 349
parieto-occipitale 355
polmonari 934, 934f, 991f, 993-995, 994f
primarie, suola della placca 71
secondarie, suola della placca 71
sinaptica 50, 51, 53
sclera 669, 694f, 694-696, 696f, 697f
dimensioni 695
innervazione 695
vasi 695
sclerosi
laterale amiotrofica 275
multipla 75, 275
sclerotomo 770f, 771f, 772-778
caudale 210
centrale 769
condensazione del mesenchima 772
destino delle cellule 769, 770f, 771f
dorsale 769
laterale 769

- mesenchimale 768
occipitali 620
rostrale, effetto mitogeno sulle cellule della cresta neurale 210
sviluppo delle coste 769
sviluppo delle vertebre 772, 772f
ventrale 769
- scroto** 1341f, 1354-1356
agenesia 1355
arterie 1355
cute 1354
innervazione 1341f, 1356
neonato 1281
strati 1354
sviluppo 1280f, 1281
anomalie 1355
vascolarizzazione 1355
vasi linfatici 1300, 1355
- segnale**
assonale della neuregulina 1 62
autocrino 11
calcio 47
cellulare 4, 11, 12f, 13
apoptosi 29
contatto-dipendente (giustacrina) 11
glicoproteine adesive 43
endocrino 11, 12f *Si veda anche* ormone(i)
intracellulare 13
neurocrino (neuroendocrino) 11, 12f
paracrino 11-12, 12f, 37
sinaptico 12f
trasmissione con modalità a riccio 25
- segno**
di Babinski 269, 1399
di Battle 474
di Cullen 1151
di Hawkins 1509
di Howship-Romberg 1452
di Trendelenburg 1403, 1436, 1461
ptorigoideo 539
- seno(i)**
aerei paranasali 395
anali 1209
aortico (di Valsalva) 1042, 1053-1054
basilare 417
branchiali 429
carotideo 195, 436
cavernoso 233, 253-254, 408-409, 412, 414f, 416f, 417
pene 1349
cervicale 606, 609
coronario 951, 1036f, 1041, 1041f, 1063, 1063f
destro 1058
orifizio 1041
sinistro 1061
sviluppo 943, 943f
unroofing 956
vene tributarie 1063
costodiaframmatico 929, 991
costomediastinico 929, 991
del pericranio 420
del processo orbitario 471
del tarso 1506, 1509
del timpano 636
della conca 554
della piccola ala dello sfenoide 419
delle vene cave 1040
encefalo 253f, 254f, 255f
epididimo 1346
etmoidale 559, 560f, 561f, 562
alla nascita 559, 624
- anteriore 562
innervazione 562
pneumatizzazione 562
posteriore 562
varianti anatomiche durante l'infanzia 559
vascolarizzazione 562
vasi linfatici 562
frontale 463, 559, 560f, 561f
assente 560
cranializzazione 458, 472
crescita 463
dimensioni 559
drenaggio 555
drenaggio linfatico 560
fratture 472
innervazione 560
ipoplasi 560
varianti 560
varianti anatomiche durante l'infanzia 559
vascolarizzazione 560
- galattoforo 984
giugulare esterno 440
intercavernosi 414f, 416f, 417
laringeo 588
linfatici 82-83, 83f
marginale 418
masceliare 468-470, 559, 560f, 562
alla nascita 624
diffusione di un tumore 563
drenaggio linfatico 563
fratture 473
infezione 473
innervazione 563
ipoplasi 563
ossificazione 470
pareti 563
tetto 562
varianti anatomiche durante l'infanzia 559
vascolarizzazione 563
- meningeale medio 418
obliquo, pericardico 1035, 1035f, 1039, 1045
occipitale 253, 410, 414f, 418
paranasali 95, 380, 549, 549f, 559-563, 560f, 561f
alla nascita 402, 559
crescita 624
diffusione delle infezioni 563
imaging 561f, 563
mucosa 559
sviluppo 559, 624
terminologia 549b
varianti anatomiche durante l'infanzia 559
- petroso
inferiore 233, 253f, 409, 415-417, 441, 627
superiore 233, 253, 409, 411f, 415, 416f, 627
- petrosquamoso 233, 418, 625
pleurali 990-991
pneumatico 471
pro-otico 233
prossimale trasverso 197
renale 1306
retto 233, 253, 253f, 411f, 413, 415
sagittale
inferiore 233, 411, 411f, 413
superiore 197, 233, 242, 253f, 253-254, 410-413, 411f, 414f, 415f
trombosi 413
- sfenoidale 526, 559-561, 560f, 561f
concale 562
drenaggio linfatico 562
innervazione 562
pneumatizzazione 561
- presellare 562
rapporti 560-561
sellare 562
tipi 562
vascolarizzazione 562
- sfenoparietale 414f, 417-418
sigmoideo 233, 253, 385, 414f, 415, 415f
tentoriale 233, 415
tonsillare 570
trasverso
cranico 253, 254, 385, 410, 411f, 415
del pericardio 941, 1035f, 1036f
tronco polmonare 1055
urogenitale 1261, 1264f, 1271t, 1278-1282
sviluppo della vagina 1271
- venoso(i) 942-944
centrale 102
della dura madre 385
della sclera (canale di Schlemm) 669, 695-696, 696f, 697f
milza 1250, 1251f
venosi durali 233, 253f, 411f, 412-418
anatomia di superficie 197
trombosi 412
varianti 412
venoso, del cuore 942, 942f, 1099
diretti 955, 955f
sviluppo 938, 942, 943f
- setto(i)**
"a formaggio svizzero" 955
aortopolmonare 609, 949
aponeurosi plantare 1503
atriale 944, 947f
primario 946-947, 947f
del seno 1041
di Bigelow 1428, 1429f
di Körner 637
femorale 1131, 1413, 1415f
fibromuscolari prostatici 1334
fibroso del pene 1350
interalveolare 1000, 1002f, 1003f
interatriale 1037
interdentali 513
intermuscolare
del braccio 796, 819, 848
laterale 819, 828
mediale 819, 843
della coscia 1413
laterale del piede 1504
mediale del piede 1504
trasverso della gamba 1481
- interorbitonasale 620
inter-radicolari 513
interventricolare 948, 1037, 1043, 1045, 1047-1048, 1049f
postnatale 948
laterale (emisferi cerebrali), proiezioni dal 363
legamento nucale 756
lobo limbico 363
membranoso
cuore 1042, 1042f, 1044, 1048, 1054-1055
naso 553
muscolare ventricolare 948
nasale 398, 464, 549
membranoso 553
nella labioschisi 616, 617f
osseo 464f
ossificazione 467
porzione cartilaginea 553
porzione ossea 553
sviluppo 612-613

orbitario 674f, 675
ossificazione 103
pellucido 235, 339f, 363
perimio 120
pettiniforme, del clitoride 1358
placentari 1382
radiali, dell'orbita 675
retrovaginale 1110, 1202, 1288
retrovesciale 1288
scroto 1354
sfenoidale 560
 deviazioni 561
tonsilla palatina 571
trasverso (embrionale) 936-937, 937f, 1097
 separazione stomaco-pericardio 1094, 1098f
 spostamento caudale 937
trasverso congenito 1361
urorettale 1103, 1261, 1262f, 1266f, 1278, 1281
ventricolare 948, 1045
verticali, complesso fasciale palmare 891
sfenoide 398
 grande ala 398-399
sfintere
 ampollare 1233
 anale
 esterno 1208, 1210f, 1211, 1211f, 1212f, 1213f, 1296
 defecazione 1214
 innervazione 1213
 vascolarizzazione 1213
 incontinenza fecale 1215
 interno 1208-1209, 1211f, 1212f, 1213f
 defecazione 1215
 innervazione 1210
 rapporti 1215
 vascolarizzazione 1210
 rapporti 1209
 sviluppo 1281
 vascolarizzazione 1206
anorettale 1280
del coledoco 1232
del dotto pancreatico maggiore 1232
della pupilla 702, 705f
 innervazione 703
di Oddi 1232, 1235
esofageo 1028-1029
 esterno 1029
 inferiore 1028-1029, 1166
 alla nascita 1094
 fibre muscolari 1166
 reflusso 1166
 maturazione 1094
 disfunzione 1029
palatofaringeo 576
pilorico 1167
 vascolarizzazione 1170
precapillare 145
preprostatico 1326
rettosigmoideo 1208
uretrale 1296-1299
 esterno 1329-1335, 1338
 innervazione 1331
 ruolo nell'eiaculazione 1354
 interno, innervazione 1331
 nella femmina 1297f
 sviluppo 1278, 1280
 uretrovaginale 1334
uretrovaginale 1296-1297, 1297f
urogenitale 1296
sinapsi 47, 49, 51-55, 52f, 712

sincizio 778
 astrociti 55
 macrofagi 88
sincondrosi 106, 109-110, 110f, 621
 atlante 736
 dentocentrale 774
 epistrofo 736-737
 sfeno-occipitale 393, 399, 402, 409, 526, 726
 fusione 404
 sfenopetroclivale 409
sindecano 1262
sindepmosi 109
 intercondrale 111f
 radio-ulnare 109f
 radioulnari 871-872
sindrome
 afasia di Broca 373
 auricolotemporale 492
 bulbare laterale (di Wallenberg) 283
 cerebellare cognitiva affettiva 300
 cerebroepatorenale 10
 compartimentale 1481-1482
 addominale 1149
 arto inferiore 1390
 del braccio 818
 laterale della gamba 1499
 piede 1504-1505
 craniofrontonasale 616
 da disostosi craniofaciale 403
 da erniazione 298, 299f
 da immunodeficienza acquisita (AIDS) 81
 da impingement 847
 da insensibilità completa agli androgeni (CAIS) 1275
 da intrappolamento nervoso nel piede 1534
 da ipermobilità 834
 del compartimento anteriore della gamba 1499
 del compartimento flessore profondo 1498
 del cono midollare 792
 del forame giugulare 448, 450
 del midollo ancorato 792
 del piriforme 1396, 1437, 1453
 del retto dell'addome 980
 del tunnel carpale 923
 del tunnel tarsale 1498, 1534
 dei tunnel tibiale 887
 del tunnel ulnare 923
 del ventre a prugna 1121
 dell'intestino corto 1184
 della cauda equina 792
 dello schiaccianoci 1310
 dello "split-brain" 372
 dello stretto toracico 456
 di Alport 38
 di Apert 403
 di Axenfeld-Rieger 669
 di Bardet-Biedl 16
 di Bland-White-Garland 1066
 di Bloom 20
 di Brown-Séquard 275f
 di Budd-Chiari 1226
 di Carpenter 403
 di Chilaiiditi 1197, 1218
 di conduzione 373
 di Crouzon 403
 di DiGeorge 209
 di Down 24, 177, 623
 di Fitz-Hug-Curtis 1149
 di Frey 422, 492, 641
 di Fröhlich 330
 di Gilles de la Tourette 343
 di Goldenhaar 616

di Goodpasture 38
di Haglund 1526
di Horner 452, 677, 689, 791, 806
 congenita 452
di Jaune 936
di Kartagener (delle ciglia immobili) 13, 25, 989
di Klippel-Feil 617, 775
di Korsakoff 373
di Li Fraumeni 21
di Marfan 708, 936, 967, 1068
di Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser 1361
di Mirizzi 1233
di Pfeiffer 403
di Poland 839
di Potter 935, 961
di Ramsay Hunt 64
di Saethre-Chotzen 403
di Taussig-Bing 955
di Treacher Collins 616
di Usher 648, 653
di Waardenburg 209
di Wallenberg (bulbare laterale) 283
di Werner 20
di Wernicke 373
di Zellweger 10
eterotassica 995
frontale 373
ipoventilatoria alveolare centrale 1012
metabolica 1035
spalla-mano 1019
VATER 1104
sinfisi 109-110
 intervertebrale 110, 110f
 mandibolare (mentoniera) 110
 manubriosternale 110
 mentale (mandibolare) 402, 528, 531f
 movimenti 110
 pubica 110, 1390, 1415f, 1431
 diastasi 1381
 differenze in base al sesso 1424
 legamenti 1431
 movimenti 1431
 rapporti 1431
sinostosi 109, 110f, 393
 clavicolocostale 830
 coronale 403, 622
 naturale 624
 prematura 393
 osso sfenoide 528
sinusoide 144, 146, 146f
 adenopofisi 146f
 epatici 144, 146, 1227-1229, 1228f, 1229f
 sviluppo 1098, 1115
 ghiandola surrenale 1111, 1257
 glomo carotideo 436, 437f
 ipofisi 333
 midollo osseo 84f, 85
 osso 102-103
 pene 1354
 venoso, della milza 1250
sistema
 arterioso aortiliaco 1083f
 cardiovascolare 143-153
 dei fagociti mononucleati 88
 dell'antigene Rhesus 77
 della carotide interna 244
 della colonna posteriore al lemnisco mediale 282
 della vena azygos 1015f, 1015-1016
 della vena porta 1082-1083
 di conduzione, del cuore 1055-1058
 di drenaggio nasolacrimal 692

di leve muscolari 135, 136f
di scambio di calore in controcorrente 144
discendente di modulazione del dolore 260
extrapiramidale (motorio) 189
fasciocutaneo dell'arto inferiore 1389
limbico 346, 362-365, 373
linfatico 143, 153
muscolo-aponeurotico superficiale (SMAS) 380, 460
muscoloscheletrico 91-99, 101-138
nervoso 47-75, 185-197
 anatomia di superficie 196-197
 autonomo (SNA) 47, 185, 190, 192-196
 addominopelvico 1076-1082, 1078f
 comunicazioni intercellulari 66
 controllo delle funzioni delle vie
 respiratorie 999
 cuore 1064
 del torace 1018-1020, 1019f, 1020f,
 1021f
 ghiandole 37
 lingua 505
 neurotrasmissione 192
 sviluppo 211-212
 torace 931
 vie efferenti 190, 194f
 centrale (SNC) 47, 185-189, 198
 demielinizzazione 75
 lesione 56
 mielina 58
 sviluppo 58, 213-229
 vascolarizzazione 230-233
 cortico-olivare 309-314
 enterico (SNE) 47, 185, 190, 194-195, 198f,
 1088f, 1207
 sviluppo 212-213, 1104
 linee cellulari e crescita 207-208
 parasimpatico 190, 193-194
 innervazione gastrica 1172
 lombare 1148
 nella testa e nel collo 383
 regione addominopelvica 1079
 periferico (SNP) 47, 62, 60-65, 185, 190, 198
 demielinizzazione 75
 mielina 58
 sviluppo 58, 210-213
 rapporto glia-neurone 47
 simpatico 190, 192-193
 cuore 1064
 innervazione gastrica 1172
 lombare 1078-1079, 1145f, 1148
 nella testa e nel collo 384
 pelvico 1079, 1294
 regione addominopelvica 1076-1077
 strutture innervate 194
 toracico 931, 1019f
 sviluppo 198-233
neuroendocrino diffuso 66
olivococleare 657
serotoninergico 296
somatosensitivo 371
trabecolare 695, 696f
uditivo periferico 658-659, 660f
vascolare cutaneo 172
venoso
 iliacocavale 1084f
 portale 144, 1224
ventricolare 47, 186, 187f, 235-243, 235f
 dilatazione 243
 rapporti 235-241
 sviluppo 219f
 topografia 236-241

vertebrobasilare 381
vestibolare
 posizione-movimenti della testa 655
 riflessi visivi 656
 struttura microscopica 648
visivo accessorio 681
sistole 157
 atriale 1056
 valvola aortica 1053
 valvola mitrale 1051
 valvola polmonare 1045
 valvola tricuspidale 1044
 ventricolare 1056
 ventricolo sinistro 1048
solco
 a croce 290
 alare 549
 anterolaterale 277
 aortico 993
 atrioventricolare (coronario) 933, 950, 1036f, 1039,
 1041
 bicipitale (intertuberculare) 806, 827
 buccolabiale 458
 bulbopontino 285
 calcaneale 1509
 calcarino 347, 355-356
 anteriore 359
 calloso 347
 carotideo 408, 526
 centrale 197, 224, 347, 349, 351, 351f, 358f, 372-
 373
 cervelletto 300
 cingolato 358
 circolare dell'insula 372
 circumale 458
 collaterale 224, 347, 351f, 355, 359
 collo del femore 1425
 condilo femorale 1467
 coronario 933
 costale 968-969
 cute 796
 del chiasma ottico 526
 del cingolo 224, 351, 351f
 del midollo spinale 780
 del popliteo 1478
 del seno sagittale superiore 726
 del talo 1506
 dell'arteria succlavia 993
 dell'oculomotore 290
 della troclea 863
 della tuba uditiva 526
 deltoideopettorale 842
 di Rouvière 1219-1220
 di Waterston (interatriale) 1039
 emisferi cerebrali 346f, 346-347, 347f
 anatomia di superficie 197
 brevi 347
 continui 347
 sviluppo 224
 faringeo 604, 609
 difetto 610
 fimbriodentato 359
 frontale (del lobo frontale) 224, 349, 351
 gingivale 495, 508
 gingivale libero 495
 inframammario 980
 infraorbitario 469, 672-673
 infraparietale 224, 346f, 354
 insulare 357, 358f
 interatriale (di Waterston) 1039
 intermedio dello stomaco 1164

intermedio-posteriore 278
interscalenico 391
intersfinterico 1209
intertuberculare (bicipitale) 806, 825, 827-828,
836-837
interventricolare 948, 1039
intraoccipitale 355
intratonsillare 614
ipotalamico 219, 236, 320
ippocampale 224, 359
labiomarginale 458
laringotracheale 619, 957
laterale 355
 anatomia di superficie 197
 del femore 1427
limitante 198, 200, 213, 239
 anteriore 357, 358f
 inferiore 358f, 367
 dell'insula 367
 superiore dell'insula 358f
linguale 355
linguogengivale 614, 614f
lobo limbico 359
lobo parietale 354
lunato 355
malare 688
mediale del femore 1427
mediano 280f
 quarto ventricolo 239
mediano posteriore 256, 256f
mentolabiale 458
mitoideale 528
nasogiugale 688
nasolabiale 458, 480
nasolacrimal 467
neurale 198
occipitale (del lobo occipitale) 224, 355, 627
occipitotemporale 224, 355
olfattivo 359, 365
osso 95
osso frontale 407, 461
osso parietale 407
otico 603f, 604f
ottico 666
otturatorio 1418
palatino maggiore 471
palpebrale inferiore 688
palpebrale superiore 688
paracalcarino 355
paracingolato 359
paraolfattivo anteriore 359
paravertebrale 928
parieto-occipitale 197, 224, 347, 354-356
per i vasi meningei medi 461
per il legamento trasverso 737
per il nervo e i vasi nasopalatini 467
per il nervo grande petroso 627
per il nervo mascellare 471
per il nervo radiale 827-828
per il seno petroso superiore 409
per il seno sagittale superiore 461
per il seno sigmoidale 461
per il seno trasverso 410, 726
per il tendine del popliteo 1482, 1485f
per la cartilagine nasale del setto 468
placentare 1382
postcentrale 224, 354
posterolaterale 277
preauricolare, osso iliaco 1420
precentrale 224, 349
prechiasmatico 407-408

- preotico 603f, 604, 604f
- prostatico 1329
- radiale (spirale) 828
- rinale 224, 359
- rostrale superiore 359
- sagittale 407
 - destro, cistifellea 1230
 - superiore 726
- sclerale 696
- secondo premolare inferiore 506
- semianulare 359
- sigmoideo 410, 627
- sottotarsale 690
- spirale (radiale) 650, 828
- subcalloso 359
- subparietale 359
- superficie del cuore 1039
- superficie polmonare 993
- temporale (del lobo temporale) 356
 - inferiore 224, 356
 - superiore 224, 353, 356-357
- terminale 337, 613, 1039
 - lingua 498
- tibia, estremità distale 1484
- timpanico 627-628, 631, 634-635
- trapezio 895
- trasverso 285, 410
 - cervelletto 217
- trasverso dell'antelice 629
- tuberoinfundibolare 327
- uncale 359
- ungueale 175
- vertebrale 733
- somite**
 - epitelliale 778
 - formazione 768
 - fusione del tubo neurale 198
 - lamina epitelliale (dermomiotomo) 768, 770, 770f, 778
 - marginale dorso mediale 778
 - proliferazione cellulare 769, 771f
 - migrazione della cresta neurale e 200
 - regione occipitale 607, 774, 814
 - rostrale 608f
 - segmentazione 209
 - stadiazione degli embrioni 770
 - strutture derivanti dai 778
 - sviluppo 617
 - dei muscoli 123-124, 769
 - della cute 769
 - delle vertebre 769, 773f, 774f
 - toracico 935
- sostanza**
 - bianca 47, 185
 - cerebellare 303
 - emisferi cerebrali 346, 366-371
 - encefalo 186, 188f
 - maturazione postnatale 229
 - midollo spinale 186, 186f, 261-271
 - vascolarizzazione 231
 - di inibizione mülleriana (MIS) 1271
 - fondamentale 42
 - gelatinosa 258
 - grigia 47, 59, 185
 - centrale 279
 - corteccia cerebrale 221
 - encefalo 186, 188f
 - formazione reticolare del tegmento pontino 297
 - midollo spinale 186, 186f, 257-261
 - periacqueduttale 260, 293
 - nera 292, 292f
 - sviluppo 218
 - P 55, 192
 - perforata
 - anteriore 337, 338f, 365f, 366
 - posteriore 290, 326
 - striatopallidale ventrale 357
 - sottomucosa** 45
 - appendice 1196
 - canale anale 1209
 - esofago 1028
 - orale 495
 - palato duro 497
 - sottonucleo**
 - ipoglosso 284
 - nervo oculomotore 293-294
 - spazio(i)**
 - adiacenti alla mandibola 521, 522f
 - adiacenti alle ossa mascellari 521-522, 522f
 - ascellare 796
 - buccale 461, 521
 - canino 522
 - carotideo 427
 - cervicale anteriore 426
 - collo 380, 426
 - dei polpastrelli 894
 - di Bowman (urinario) 1312, 1314, 1314f
 - di Disse 1228
 - di Nuel 652
 - di Polrier 902
 - di Prussak 643
 - di Reinke 589-590
 - di Retzius (retropubico) 1322, 1325f, 1431
 - di Virchow-Robin 243
 - digitali, della mano 894
 - discomandibolare (inferiore) 533
 - discotemporale (superiore) 533
 - epidurale 780, 782f, 782-783
 - faringei 572
 - diffusione delle infezioni 573
 - fasciali
 - diaframma 1010
 - volto 461
 - fossa infratemporale 531
 - infracoico 1160
 - intraorbitario 461, 522
 - infratemporale 522
 - intercostali 928, 968, 977f, 978f
 - interdigitale, della mano 894
 - intermembrane 10
 - intersettovalvolare 947
 - intersfinterico 1213
 - interspinosi 765
 - intrafaringeo 522, 572
 - infezioni 573
 - intranasali 552
 - intraretinico 666
 - libero 507
 - masticatorio 531-532
 - mediano, della cavità orale 615
 - mediastinici, RM e TC 1030, 1030f, 1031f, 1032f
 - palatale 522
 - palmare 894
 - parafaringeo 521-522, 567, 573, 1015
 - neoplasie 573
 - paraglottico 591
 - paraluminari, della laringe 591
 - pararenale
 - anteriore 1134f, 1135
 - posteriore 1135, 1136f, 1137f
 - paratracheale 1030
 - paravertebrali 728, 783
 - parotideo 521-522
 - pericardico 1037
 - pericolico 1134f, 1135, 1137f
 - periepatico sinistro 1158-1159
 - periepiglottico 591
 - perifaringeo 572
 - perilinfatico vestibolare 664
 - perineale profondo 1296
 - perinucleare 17
 - peripancreatico 1134f, 1135, 1136f
 - perirenale 1134f, 1136f, 1137f, 1305
 - perisinusoidale di Disse 1228
 - peritoneali 1158
 - raccolte fluide 1161
 - peritonsillare 521-522, 572
 - portali 1227
 - pre-epiglottico 583, 591
 - pretracheale 426, 1015, 1030
 - prevertebrale 426
 - pterigomandibolare 494, 521-522, 531
 - diffusione dell'infezione 544
 - quadrangolare 850
 - retrocrurale 1030
 - retrofaringeo 426, 521-522, 568, 572, 1015
 - infezioni 573
 - retromammario 981
 - retroperitoneali 1133, 1134f, 1135
 - retropubico (di Retzius) 1322, 1325f, 1431
 - retrorettale 1202
 - sopracciliare 696
 - sopracorioideo 696
 - sopramesocolico 1154f
 - destro 1158
 - sinistro 1158
 - soprasternale 425
 - sotto la pia 783
 - sottocarenale 1030
 - sottoepatico destro 1158
 - sottofrenici
 - destro 1152f, 1158
 - extraperitoneali 1160
 - sinistro 1154f, 1158-1159
 - sottoglottico 591
 - sottolinguale 521-522
 - sottomandibolare 521-522
 - sottomasseterini 521, 522
 - sottomentale 521-522
 - sottomucoso, del canale anale 1209
 - subacromiale 847
 - subaracnoideo 229, 241f, 241-242, 410, 420, 780, 782f, 783
 - infiammazione 783
 - leptomeningi 241, 241f
 - subdurale 410, 783
 - subepicardico 950
 - submasseterino 531
 - infezioni 538
 - temporale 531
 - tissutali del collo, diffusione delle infezioni 573
 - tracheale posteriore 1030
 - triangolare 850
 - urinario (di Bowman) 1312, 1314, 1314f
 - venosi 417
 - viscerale, del collo 426
 - spermatozoi** 24, 1344f, 1344-1345, 1345f
 - capacitazione 1346
 - conta degli 1273
 - maturazione 1345-1346
 - motilità 1345-1346

sperone

del martello 638
sclerale 695, 696f, 699, 701, 703f

spina bifida 200, 728, 777f, 777-778, 792

spina

dell'elice 629-630
della memoria 49
dello sfenoide 400, 526
dendritica 49
cellule di Purkinje 305
iliaca
anteroinferiore 1419
anterosuperiore 765, 1419, 1422
posteroinferiore 1419
posteriosuperiore 766, 1400, 1419

ischiatrica 1416f, 1209, 1420
mentale 528

nasale 462

anteriore 395, 469-470
posteriore 471

osso 95

scapolare 765, 766f, 823, 823f
anatomia di superficie 806

soprameatale 631

trocleare 462

vestibolare 947

staffa 633, 639

anulare 664
movimenti 639
ossificazione 639
sviluppo 606, 664

stereociglia 26

cellule capillute cocleari 652f, 652-653, 658
cellule capillute vestibolari 647f, 648-649, 649f, 655

sternebre 965-966

sterno 928, 965-966, 967f

anatomia di superficie 931
arterie 967
innervazione 967
inserzioni muscolari 967
ossificazione 967, 967f
sviluppo 814, 936
vascolarizzazione 967

stomaco 1163-1175

a corno di toro 1167
alla nascita 1096
anatomia di superficie 1090
antro 1164, 1164f, 1167f
arterie 1167-1169, 1168f, 1169f
anastomosi 1169, 1170f
assi 1165f
capacità 1164
cardias 1164
corpo 1164, 1164f, 1167
distensione 1165f, 1166
dolore riferito 1172
drenaggio linfatico 1170, 1171f
endoscopia 1167, 1168f
epitelio 1172
facce 1164-1165, 1165f
fondo 1094, 1164, 1164f, 1167, 1168f
forma 1167
funzioni 1164
ghiandole 1173-1174
innervazione 1172, 1172f
lamina propria 1174
motilità 1175
muscularis mucosae 1174
neonatale 1096
orifici 1166-1167
peritoneo 1175

piccolo omento 1153
rapporti 1164-1165, 1165f
regioni 1164, 1164f
regioni principali 1173f
struttura interna 1167

struttura microscopica 1172-1175, 1173f, 1174f
sviluppo 1094f, 1094-1096, 1095f, 1109
rotazione 1094, 1107
tonaca mucosa 1096

tonaca mucosa 1172
tonaca muscolare 1175
tonaca sierosa 1175
tonaca sottomucosa 1175
varici 1170, 1225t
vene 1170
vuoto 1165f, 1167, 1167f

strato 589

ascendente, del grande omento 1109
basale

epidermide 159-161, 161f
urotelio 1328
utero 1378

bulbo olfattivo 365

cambiale 109
canale alimentare 1083-1084, 1086f
cellule gangliari, della retina 713
chiaro, dell'epidermide 161f
cinereo 294
compatto, dell'utero 1378
corneo

epidermide 160, 160f, 161f, 162, 162f
cute 35

corpo ciliare 696f, 699
corteccia cerebellare 217, 303, 305f

cristallino 706, 707f

cuoio capelluto 458

dartos 1349, 1354

dei granuli, corteccia cerebellare 303, 308

del pene 1349-1350, 1353f

della corioide 698, 699f, 710f

della cornea 697, 697f

della retina, sviluppo della 667

delle cellule di Purkinje, corteccia cerebellare 303

delle cellule granulari, del bulbo olfattivo 365

dei cellule mitrali, del bulbo olfattivo 365

delle fibre olfattive 365

derma

ipoderma 166

papillare 165

reticolare 166

di Bowman 669, 697f, 697-698

di Haller 699

di Henle 168

di Huxley 168

di Purkinje, corteccia cerebellare, sviluppo 217

di Sattler 699

esofago 1027f, 1028

fascia lata 1413

fascia toracolombare 1133

fibroso, congiuntiva 690

funzionale, dell'utero 1378

germinativo esterno 217

glomerulare, del bulbo olfattivo 365

granulare della corteccia cerebellare 217

granuloso

epidermide 160, 161f, 162, 162f

ovaio 1275

inferiore, dell'utero 1378

intermedio

midollo spinale 783

urotelio 1328

ippocampo 361, 361f

lacunoso-molecolare 361, 361f

lucido

epidermide 160, 161f, 162, 162f

ippocampo 361, 361f

marginale anteriore, dell'iride 702

membrana otolitica 649

membrana timpanica 635, 665

molecolare, corteccia cerebellare 217, 303

muscolare, dell'utero 1369-1370

muscolo flessore superficiale delle dita 876

nucleare, della retina 711

papillare del derma 165

pigmentato, dell'epitelio ciliare 700

piramidale 361, 361f

plessiforme

bulbo olfattivo 365

retina 709-710, 714

radiato 361, 361f

reticolare del derma 166

retina 709, 710f

sagittale 369

scroto 1354

sopraciliare 702

sottosieroso, cardiaco 1035

spinoso dell'epidermide 160-161, 161f

spongioso dell'utero 1378

superficiale dell'urotelio 1328

superficiale della fascia cervicale profonda 531

tessuti molli del ginocchio 1468-1469

urotelio 1328-1329

vasi della corioide 699

zonale 320

stria

acustica 288, 660

corpo ciliare 700, 701f

cutanea 178

dello smalto 509, 512f

di Gennari 348, 355-356

di Retzius 509, 512f

gravidica 178

longitudinale 225

midollare 239, 278-279, 282f, 287

del talamo 333-334

olfattiva 359, 366

terminale 330, 337, 338f

tratto olfattivo 224

vascolare 646, 650, 651f, 664

striato 336-340, 337f

connettività 338-340, 339f, 340f

dorsale 337

afferenze 339

connettività 338

neuroni 338

sostanze chimiche neuroattive 338

ventrale 337

afferenze 339, 339f

connettività 338

fferenze 339f, 340

input aminergici 339

substantia nigra *Si veda* sostanza, nera

sutura(e) 393

alla nascita 402

anteroposteriore, osso parietale 461

chiusura 404

coronale 385, 393, 394f, 396, 402-403, 407, 461,

622

crescita 622

crescita 622-623

cristallino 707

dentate 393

frontale 386, 402
frontoetmoidale 407
frontonasale 393
 disgiunzione 473
frontozigomatica 393, 398, 473
fusione prematura 403
incisiva 470
interfrontale (metopica) 393
intermascellare 395
internasale 393, 402
lambdaidea 393, 395-396, 397f, 398, 403, 407, 461, 623
mediana, osso frontale 463
mediopalatina 402
metopica (interfrontale) 393, 463, 623
modifica intenzionale 403, 404f
morfogenesi 230
obliterazione 403, 407
occipitomastoidea 385, 398
occipitoparietale 385
palatina
 intermascellare 470
 mediana 398
 trasversa (palatomascellare) 398
parietale 386
parietomastoidea 385, 398
parietotemporale 393
petrosquamosa 409, 634
posizione, dura madre e 230
sagittale 385, 393, 396, 403, 407, 461, 622-623
schindilesi 109
semplice 393
sfenofrontale 403
sfenoidale 386
sfenosquamosa 396
sfenozigomatica 398, 473
smussate 393
squamosa 386
temporale 386
zigomaticofrontale 386, 473
zigomaticomascellare 395, 398, 473
zigomaticotemporale 386, 473

tabacchiera anatomica 810-811, 894, 903, 917, 920

talamo 220, 222-223, 320-326, 320f, 321f, 323f

 apporto arterioso 250
 dorsale 296f
 negligenza 326
 ruolo 320
 target della stimolazione cerebrale profonda 320f

talo 1505-1509, 1519f, 1521f

 anatomia di superficie 1401
 arterie 1507, 1509f
 collo 1506, 1508f
 corpo 1506-1507, 1519f
 innervazione 1509
 inserzioni legamentose 1507, 1508f
 nell'articolazione della caviglia 1515-1516
 ossificazione 1507f, 1509
 testa 1505, 1506f, 1508f
 vascolarizzazione 1507, 1509f
 verticale 1510
 verticale congenito 1510

tarso 688, 689f, 1505-1512, 1506f, 1507f, 1508f, 1511f

 coalescenza 1512
 file 1505
 inferiore 689

ossificazione 1507f
superiore 689

tasca

 adenopofisaria 620, 621f
 ascellare 837
 dei denti 398
 di Blake 239
 di Hartmann 1230
 di Morison (epatorenale) 1152
 di Rathke 203-204, 609, 620, 621f
 formazione 204
 residui 331, 332f
 di Seessel 204
 faringea 604, 609-610, 617-618, 618f
 difetto 610
 prima 609, 618f, 665
 quarta 610, 617-619, 618f
 seconda 610, 618f
 sviluppo 606f
 terza 610, 618, 618f
 inguinale superficiale 1117
 jomandibolare 665

teca cranica 230, 384, 393, 395, 782

 alla nascita 401
 crescita 402, 622-623
 crescita per apposizione 622
 esterna 1375
 interna 1375
 ossificazione 402
 superficie interna 407, 407f
 sviluppo 621f, 622-623

tegumento

 mesencefalico 277, 290, 292-294
 pontino 287-290, 313, 314f
 laterale 297

telencefalo 186, 199, 219-220

 derivati 200f
 fusione con parete diencefalica 223
 fusione delle pareti diencefaliche e telencefaliche 223
 impari 221
 proliferazione celiulare 207
 segmentazione 209
 sviluppo 221-226, 222f
 vie del dolore 260

tendine 129f, 129-130

 accrescimento 129
 calcaneale (di Achille) 130f, 1463f, 1525
 anatomia di superficie 1404
 azioni 1526
 cambiamenti correlati all'età 1525
 nella corsa 1536
 patologia 1526
 proprietà di trazione 1525
 rapporti 1526
 vascolarizzazione 129, 1526

 come ammortizzatore 129
 commessura anteriore 589
 congiunto 1127
 del bicipite 809
 del cono, cuore 1055
 del deltoide 808-809
 del flessore radiale del carpo 810f
 del muscolo adduttore lungo 1090
 del muscolo flessore breve delle dita 1526
 dell'estensore delle dita 810f
 varianti 879
 dell'estensore lungo del pollice 810f
 dell'infundibolo, cuore 1055
 di arresto 675, 675f
 di Todaro 943, 1041f, 1041-1042, 1042f

disfunzione del tendine del tibiale posteriore 1517
funzione 129

innervazione 129

inserzioni 129f, 129-130
 sull'osso 95, 130
muscolo infrapinato 846
muscolo omoioideo 428f, 429
muscolo retto dell'addome 1122
muscolo sopraspinato 846
muscolo sottoscapolare 847
patellare 1482
proprietà fisiche 133, 133t
quadricipite del femore 1440
resistenza alla trazione 133
rimodellamento (sostituzione) 129
riparazione 129
rotuleo 1440
spessore 129
struttura 44, 44f, 129, 129f
subendocardico 1044
vascolarizzazione 129

tentorio del cervello 380, 411, 411f

termoregolazione

 ruolo dei peli 166
 ruolo della circolazione 172
 ruolo della cute 173
 ruolo delle ghiandole sudoripare 170
 scroto 1355
 vene cutanee 147

tessuto 31-45

 adiposo 40, 40f, 44
 bruno (TAB) 40
 come organo endocrino 40
 epicardico 1035
 extraperitoneale 1117
 guance 458
 nel piede 1505
 parete addominale anteriore 1117

 buccolabiale 458
 cicatriziale, derma 179

 classificazione 31

 connettivo 38-44

 areolare 44
 cellule 39-41
 classificazione 44
 cuore 1053-1055
 del muscolo scheletrico 120
 dell'orbita 674f, 674-676
 endomisiale, miocardio 1053
 extraperitoneale 1117
 fegato 1226
 funzioni 39
 irregolare 44
 lasso 39f, 44
 cuore 1053

 linfonodi 83
 matrice 38, 41-43
 muscolare 120
 palpebre 688
 perimisiale, miocardio 1053
 propriamente detto 39-41
 regolare 44, 44f
 specializzato 41
 subendoteliale 151
 vie aeree di conduzione 1006

 danno (necrosi) 29

 dentario 508-512, 511f

 di granulazione 180

 ectopico surrenalico 1253, 1347

 embrionale, tenascina 44

 emolinfoide 39

emopoietico 85
endonevrio 61, 64
epinevrio 61
extraperitoneale 1150
fibroadiposo sottocutaneo, faccia 460
ghiandolare 32
granulazione 39
intermediario di Kuhnt 716, 717f
ipoderma 166
linfoide 76, 82-84
 associato all'intestino (GALT) 84
 sviluppo 1104
 associato alla mucosa (MALT) 84
 esofago 1028
 intestino tenue 1189
 venule 147
 penetrazione dei linfociti 82
 sviluppo della cavità orale 614
 tonsilla palatina 571
mammario, accessorio 984
marginale di Jacoby 716, 717f
metaplasia 45
mucoso 44
perinevrio 61
reticolare 39
retroperitoneale 1150
scheletrico
 carico eccessivo 138
 cellule 41
 degenerazione 137
 proprietà fisiche 132, 133t
 riparazioni fallite 137
 traumi 137
sottocutaneo 45, 166
 arto inferiore 1388-1390
 cuoio capelluto 458
 coscia 1412
 guancia 460
 regione glutea 1412
 subsinoviale 112
 tiroideo ectopico 453, 617
 transdifferenziamento 45
testa 380-392
 anatomia di superficie 384-389
 punti di repere scheletrici 384-387, 388f, 389f
 tessuti molli 387-389
 visceri 387-389
 arterie 539f, 541f, 543f
 cellule dei pilastri 652
 cute 380
 dermatomeri 389, 488f
 drenaggio linfatico 381-382, 385f, 443f
 drenaggio venoso, sviluppo 233, 233f
 fasce 380
 fetale 623
 imaging ecografico prenatale 623
 innervazione 382-384
 movimenti 681
 muscoli 380, 477f
 nervi 539f, 541f, 543f
 ossa 96, 380
 polci 388
 riflessi 382-383
 staffa 639
 sviluppo 603f, 603-624
 organizzazione 604
 vascolarizzazione 381f, 381-382, 382f
 vene 541, 381-382, 383f, 384f
testa (di ossa o organi)
 clavicola 390
 condilo mandibolare 536

costa 968-969
epididimo 1346
falangi del piede 1514
falangi della mano 900
femore 1400, 1425, 1425f, 1455
 necrosi avascolare 1429-1430
 neonati 1410
fibula 1401, 1486
ippocampo 359
martello 638
nucleo caudato 222, 337
omero 826-827
ossa metacarpali 897-898, 898f
ossa metatarsali 1513
pancreas 1091, 1236, 1237f, 1238f
prima costa 970
radio 864
spermatozoi 1344
staffa 639
talo 1401, 1505, 1506f
ulna 864, 867-868
testicolo 1340-1346, 1341f
 alla pubertà 1345
 arterie 1340, 1343f
 azioni del muscolo cremastere 1128
 blocco della discesa 1346
 cambiamenti correlati all'età 1345
 difetti di discesa 1273
 dimensioni 1340
 discesa 1276f, 1276-1277
 fetale 1345
 funzioni 1340
 in addome 1277
 innervazione 1342
 autonoma 1082
 lobuli 1342, 1342f
 migrazione 1346
 non disceso 1346
 posizione ectopica 1346
 posizione nello scroto 1340, 1341f
 rete 1273, 1343
 retrazione dallo scroto 1117
 ritenzione 1277, 1346
 scambio di calore controcorrente 144, 1340
 struttura microscopica 1342-1346
 sviluppo 1271f, 1273, 1274f
 anomale 1273, 1346
 omologie con l'ovale 1271f
 tessuto interstiziale 1345
 unilaterale 1346
 vasi linfatici 1144, 1342
 vene 1341f, 1342, 1343f
 volume 1340
tibia 1466f, 1482-1486, 1484f, 1485f
 accrescimento postnatale 106
 anatomia di superficie 1400, 1401f, 1482
 cartilagine epifisaria 1482, 1484f
 condili 1400
 diafisi 1483
 estremità distale 1483-1485, 1484f, 1485f,
 1505
 estremità prossimale 1482
 innervazione 1486
 inserzioni muscolari 1484f, 1485-1486, 1485f
 nei movimenti del ginocchio 1472
 neonatale 1410
 ossificazione 1484f, 1485f, 1486, 1486f
 centro accessorio 1486
 sviluppo 107, 1408
 torsione 1483-1484
 vascolarizzazione 1486

timo 1020-1025, 1022f
 alla nascita 1024
 anomalie congenite 1024
 arterie 1022
 bambini 1021-1022, 1022f, 1024
 cambiamenti correlati all'età 1021, 1022f, 1024,
 1024f
 drenaggio linfatico 1022
 ectopico 1022
 innervazione 1022
 involutione cronica 85
 modificazioni correlate all'età 85, 87
 neonato 1022f, 1024
 noduli accessori 1022
 peso 1024
 rapporti 1021
 residui 618
 struttura microscopica 1022-1024, 1024f
 architettura generale 1022, 1023f
 cellule timiche non linfocitarie 1023
 microcircolazione 1023-1024
 reticolo epiteliale 1023, 1023f
sviluppo 618, 618f, 1022-1024
sviluppo dei linfociti 82, 85, 87
vene 1022
zona corticale 1022-1023
zona midollare 1022-1024, 1023f
tonaca
 albuginea
 ovale 1374
 pene 1349-1350, 1352f, 1353f, 1354
 testicoli 1340, 1342f
avventizia 144, 145f
 arterie 144f, 145
 della porzione prossimale delle vie urinarie
 1316
 uretere 1320
 vasi ematici 152
 vasi linfatici 153
 vene 147
esterna dell'occhio 695-698
intima 144, 145f
 arterie 144
 ispessimento 144
 vasi linfatici 153
media 144, 145f
 arterie 144, 144f
 vasi ematici 151-152
 vasi linfatici 153
 vene 147
mucosa 45
 appendice 1196
 canale alimentare 1083-1084
 della porzione prossimale delle vie urinarie
 1316
 dotto cistico 1231
 esofago 1028
 intestino crasso 1103, 1190, 1214f
 intestino tenue 1102, 1186-1189
 stomaco 1096, 1172
 uretere 1320
 vie aeree di conduzione 1006
muscolare
 canale alimentare 1084-1087
 esofago 1085-1086
 esterna
 appendice 1196
 esofago 1028
 stomaco 1175
 intestino crasso, maturazione 1103
 intestino tenue 1189

stomaco 1096, 1085
 tube uterine 1372
 uretere 1320
 vescica urinaria 1329
sierosa
 appendice 1196
 canale alimentare 1083, 1087
 intestino tenue 1102, 1189
 stomaco 1096, 1175
 vescica urinaria 1329
sottomucosa
 canale alimentare 1084-1085
 duodeno 1186, 1086f
 intestino crasso 1214f
 intestino tenue 1186, 1189
 stomaco 1175
sottosierosa del cuore 1053
vaginale
 del testicolo 1110
 epididimo 1346
 testicoli 1340, 1342f
 vascolare, dei testicoli 1340
tonsilla(e)
 cerebellari 409, 412
 estrusione 299
 cervelletto 302, 302f
 faringea 567f, 568, 568f, 614
 arterie 568, 569f
 cambiamenti correlati all'età 568
 drenaggio linfatico 568
 funzioni 568
 rimozione 568
 struttura microscopica 568
 sviluppo-crescita 568
 vene 568
 linguali 499, 501, 614
 palatine 84, 387, 496f, 498f, 569f, 571-572, 614
 tubarica 567, 569, 572, 614
torace 928-934
 accesso chirurgico 988
 alla nascita 928
 anatomia di superficie 931-934
 organi intratoracici 932-934, 933f, 933t
 punti di repere muscolotendinei 932
 punti di repere scheletrici 931, 932f
 differenze correlate al sesso 928
 imaging ecografico prenatale 938
 innervazione 930-931
 neonato 938
 parete 964-988
 anomalie congenite 936
 arterie 976-978
 cutanee 725f, 964, 965f
 articolazioni 972-974
 cartilagini 964, 967-972
 cute 964
 arterie 725f, 964, 965f
 innervazione 964
 nervi 966f
 vasi linfatici 964
 vene 964
 fasce 964
 innervazione 979-980
 movimenti respiratori 976
 muscoli 974-976
 neonatale 938
 ossa 964, 968f, 966, 968-972
 sviluppo 935-938
 tessuti molli 964
 vasi linfatici 978-979
 vene 978

procedure chirurgiche 988
 radiografia 1029f, 1030f
 sviluppo 935f, 937f, 935-963
trabecola(e)
 carnee 1043, 1049, 1049f
 fegato 1226
 femore 1428
 ipofisi 333
 osso 95, 97, 97f, 100, 101f, 130f
 pene 1354
 settomarginale 1043, 1043f
 settoparietale 1043, 1043f
 spazio subaracnoideo 241, 241f
 spleniche 1249f, 1249-1251, 1250f, 1251f
 ventricoli cardiaci 942f, 944
trachea 997f, 1000, 1002-1004
 alla broncoscopia 1002
 anatomia di superficie 931, 933t, 934
 arterie 1005
 bambini 1000, 1002
 biforcazione 1000, 1006
 cartilagini 997f, 1000, 1001f, 1002, 1006
 anelli incompleti 1006
 chirurgia delle vie aeree 457
 diametro 1002
 drenaggio linfatico 1005
 innervazione 1006
 malformazioni congenite 963
 neonato 619, 958, 1002
 parte cervicale, rapporti 1003
 parte toracica, rapporti 1003-1004
 porzione cervicale 457
 radiografia 1029f, 1030f
 ramificazione 1004f
 struttura microscopica 1006
 superficie anatomica 390
 sviluppo 619, 957-958, 1095f
 vascolarizzazione 1005
 vene 1005
trapezio 808
tratto(i)
 abenulo-interpeduncolare 334
 angolare 460
 corticonucleare 189, 189f
 corticospinale (piramidale) 189, 189f, 224, 370, 371f
 di afflusso, del cuore 938-939, 942-944
 attività di pacemaking 945-946
 di efflusso, del cuore 938-945, 948
 fusione 949
 posizionamento 949
 separazione 948-949, 949f, 950f
 terminologia 944-945
 di Lissauer (dorsolaterale) 214
 di Lissauer (fascio posterolaterale) 257-258, 271
 fibre nervose 47
 fronto-orbitopolare 366
 gastrointestinale
 morfogenesi cellulare 1102
 sviluppo 1093-1116, 1094f, 1095f
 ileopubico 1117
 ileotibiale 1401, 1403, 1412-1413, 1469
 intraperitoneali 1150
 ipotalamoipofisario 331
 mammillolamino 321, 328f, 329f, 331
 mammillotegmentale 331
 olfattivo 222, 365-366
 olivococleare 288
 olivospinale, mielinizzazione 227
 ottico 221, 668, 704, 716, 718
 accessorio 318
 apporto arterioso 250

paraventricoloipofisario 329
 respiratorio neonatale 66
 reticolospinale, mielinizzazione 227
 sistema nervoso centrale 185
 solitario 211, 279, 284, 505
 sopraotticoipofisario 329
 spinale del nervo trigemino 276f, 279, 283, 289, 289f
 spinotalamico 325
 spirale 646
 sublamici 333
 tettospinale, mielinizzazione 227
 tuberoinfundibolare 328
 uveale 694
 vestibolospinale, mielinizzazione 227
 vocale sopralaringeo 598, 600
triangolo
 anale 1294, 1296
 clinicoide 417
 del collo 423f, 423-424
 anteriore 390, 391f, 423, 423f
 carotideo 423
 muscolare 428f, 429, 423
 sottomentale 423
 posteriore 391, 391f, 423f, 424
 superficie anatomica 390, 391f
 di auscultazione 755f, 767
 di Calot 1233
 di Hesselbach (inguinale) 1119, 1130
 di Kawase, della fossa cranica media 409
 di Killian 577
 di Koch 1041f, 1041-1042, 1042f, 1044, 1056
 di Laimer 577
 di Macewen 637
 di Parkinson (infratrocleare) 417
 epatobiliare 1233
 femorale 1440, 1447f
 anatomia di superficie 1400f, 1403
 lombare (di Petit) 845, 755f, 767, 1137-1138
 posteromediale, della fossa cranica media 409
 soprameatale 386, 398, 625
 suboccipitale 761f
 rapporti 762
 urogenitale 1294, 1296
 nel maschio 1294, 1296, 1350f
 nella femmina 1294, 1296
trigono
 abenula 220
 collaterale 359
 dell'ipoglosso 239, 284
 fibroso, del cuore 1048f, 1048f, 1051-1052, 1054
 olfattivo 366
 retromolare 528
 vagale 239
 vescica urinaria 1325
trocantere 95
 grande 1400, 1400f, 1425-1426, 1426f, 1428
 piccolo 1426, 1426f, 1428
troclea 96
 omerale 863, 869
 orbita 678
 peroneale 1508f
trombosi
 arteria appendicolare 1198
 bulbo giugulare superiore 448
 della vena cava superiore 1070
 drenaggio venoso dell'arto inferiore 1291
 intracranica del seno venoso 254
 seno cavernoso 417
 seno superiore sagittale 413
 venosa profonda 1492

tronco (arterioso)

brachiocefalico 1036f, 1067-1068
 anatomia di superficie 933
 origine 1035f, 1067
 rami 1068
 rapporti 1068
 celiaco 1082, 1139, 1167-1169, 1169f
 anatomia di superficie 1091
 varianti 1139
 comune 956, 956f, 1066
 costocervicale 381, 439
 inferolaterale 416f, 417
 meningoipofisario 416f, 417
 pancreaticoduodenodigunale 1239
 polmonare 997, 998f, 1036f, 1066
 anatomia di superficie 933, 933f
 anomalie congenite 1066
 biforcazione 1066
 fetale 952, 1066
 rapporti 1066
 variazioni 1066
 succlavio, sviluppo 814
 tireocervicale 381, 439, 801
 toracoacromiale 817
 trasposizione 956

tronco (encefalico) 185-186, 188f, 202f, 276-299

arterie 250
 colonne 185, 185f
 contesto clinico 276f, 276-277
 lesioni 276, 298f, 298-299, 299f
 neonato 216
 sistema analgesico 260
 sviluppo 216f

tronco (linfatico)

addominale 1143
 broncomediastinico 979, 1016
 destro 444f, 445, 1016
 sinistro 444f, 445, 1016, 1018
 collettore cardiaco 1063
 destro 1017f, 1018
 giugulare 385f, 800
 destro 443, 444f, 800
 sinistro 443, 444f, 800, 858f, 1018
 intercostale 1017
 intestinale 1143
 lombare 1017, 1143
 mediastinico 1018
 succlavio 1018
 destro 444f, 445
 sinistro 444f, 445, 1018

tronco (nervoso)

lombosacrale 1144, 1145f, 1293f, 1293-1294, 1395
 parte lombare 1293
 plesso brachiale 801, 802f
 anatomia di superficie 812
 simpatico
 cervicale 451-452
 lombare 1145f, 1148
 pelvico 1294, 1295f
 tratto toracico 931, 1018, 1019f, 1020f, 1021f
 vagale 1172

tronco (venoso)

gastrocolico di Henle 1170, 1184, 1199, 1241

tuba(e)

di Eustachio 567
 di Falloppio 1371-1372
 faringotimpanica 409, 567
 sviluppo 613, 664
 uditiva 567, 569-570, 632f, 633f
 apertura 637

equilibrato della pressione 570
 funzioni 569
 innervazione 570
 mucosa 569
 neonati 628
 occlusione nei bambini 638
 pareggiamento della pressione 633
 orifizio 566f, 567, 569f
 porzione cartilaginea 569
 porzione ossea 569
 rapporti 570
 ripiegamento della mucosa 569
 vascolarizzazione 570
 uterine 1369f, 1371-1372, 1372f
 arterie 1372
 drenaggio linfatico 1372
 in gravidanza 1380
 innervazione 1372
 porzione intramurale 1371-1372
 struttura microscopica 1372, 1372f
 sviluppo 1271, 1272f, 1279f
 vene 1372

tubercolo 95

acustico 287
 anteriore del talamo 280f
 articolare
 iossa mancioboiare 398
 osso sacro 743
 osso temporale 625
 calcaneare 1404
 anteriore 1510
 laterale 1402
 mediale 1402, 1404
 carotideo 391, 736
 conoide 820-821
 costa 968-969
 cresta iliaca 1419
 cuneato 278
 del muscolo scaleno 970
 del seno (di Müller) 1266f, 1268, 1272, 1279f
 del talo 1507
 del tendine 1445
 della radice zigomatica 625
 della sella 408, 526
 dell'oidoide 824, 827-828
 denti incisivi 505
 di Chassaignac 391, 736
 di Darwin 628
 di Gerdy 1401, 1413, 1470, 1482
 di Lister 807, 810f, 865, 881
 di Montgomery 981
 di Müller (del seno) 1266f, 1268, 1272, 1279f
 di Whitnall 386, 468
 dodicesima vertebra toracica 740
 epiglottico 583, 588
 faringeo 398, 726
 genitale 1261, 1271f, 1280f, 1281
 giugulare 410, 727
 gracile 278
 grande dell'omero 806
 impari 613, 614f
 infraglenoideo 822-823, 823f
 intercondiloideo 1466-1467
 intervenoso di Lower 1042
 maggiore, dell'omero 825, 826f, 827
 marginale 468
 mascellare 470
 mentale 385, 528
 minore, dell'omero 806, 825, 826f, 827
 nervo ottico 562
 olfattivo 337, 340

orbitario 673
 osso sacro 742-743
 osso scafoide 894f, 895
 osso trapezio 894-895, 896f
 otturatorio 1417
 per il muscolo deltoide 820
 peroneo 1402
 petroso 409
 postglenoideo 532, 625
 precondilare 726
 prima costa 970
 pterigoideo 527
 pubico 1418
 anatomia di superficie 1089
 differenze in base al sesso 1424
 quadrato 1427
 radiale dorsale 807, 809f, 810f
 scafoide 807, 810f
 seconda costa 970
 secondo osso metacarpale 899
 sopraglenoideo 823, 823f
 sopraemeatale 410
 spinoso, dell'osso sacro 742
 sui condili occipitali 410
 talamico anteriore 321
 tibiale perforante 1450
 tiroideo 584
 trapezio 808, 810f
 vertebra(e)
 atlante 736
 cervicali 734
 prominente 738

tuberosità 95

calcaneale 1510, 1526
 frontale 386, 461
 glutea 1427-1429
 iliaca 1419
 ischiatica 1400, 1416f, 1420, 1422
 anatomia di superficie 1421
 osso navicolare 1402, 1510
 palmare 900
 parietale 396, 461
 quinto osso metatarsale 1402, 1514
 radio 864
 tibiale 1401, 1482-1483

tubo(i)

cardiaco 157, 938-939, 941f, 941-942
 automatismo 941
 embrionale 938
 lenta conduzione 941
 primario 939-941
 principale 938
 rettilineo 938, 941
 ripiegamento ad ansa 941f, 942
 studi di fate map genetici 941
 endocardico 939, 941
 neurale 47, 186
 anomalia 203f
 caratteristiche forma 198
 centri di segnalazione 209
 chiusura 199
 anomalie 200
 configurazione 208
 domini 208
 formazione 198
 fusione 198
 istogenesi 206
 miogenesi 778
 organizzazione cellulare precoce 200
 pareti laterali 213
 segmentazione 209

sviluppo 202f
sviluppo del midollo spinale 213
per timpanostomia 638
perivenoso 1035
toracostomico 988

tubulo(i)
del mesonefro, nel maschio 1273
del pronefro 1259
dentinali 509, 513f
epididimo 1346
lattiferi 984
mesonefrici 1261, 1274f
mucosi, delle ghiandole salivari 519
renale(i) 1312, 1313f, 1315-1316
retti 1343
seminiferi 1343, 1344f
fetali 1345
sviluppo 1270f, 1273, 1274f

tumore *Si veda anche* cancro
cauda equina 792
cerebrali 56
condrosarcomi 409
cono midollare 792
cordoni cranici 409
corpi timpanici 442
delle vie biliari 1223
epatocellulari 1141
ghiandola parotide 388
ghiandola surrenale 1256-1257
ghiandole paratiroidei 455
glomici 920
laringei 590
diffusione nodale 595
lobo profondo della ghiandola parotide 492
meato acustico esterno 631
mesotelioma 1000
neurofibromi 791
parafaringei 387
plesso sacrale 1293
renali 1305, 1309
seno cavernoso 417
spazio parafaringeo 573

U

udito
anatomia 658-662, 660f
decibel di livello di pressione sonora 659
sintonizzazione attiva 659
sintonizzazione passiva 658
via acustica ascendente 662f
via acustica centrale 659-660
vie nervose 658

ulna 867f, 867-868
anatomia di superficie 807, 809f, 810f
condrificazione 814
corpo 867f, 867-868
distale 868
inserzioni 868
movimenti 874
ossificazione 828f, 868, 869f
prossimale 867, 867f
vascolarizzazione 866f, 868

ungchia 171f, 171-172
accrescimento 172
assenza 172
campo 175
cheratina 163
cuticola 171
distrofie 172

dita del piede 1534
durezza 171
letto 172, 175
matrice 171, 175
nel neonato 815
piega 894
pliche 171
sviluppo 175
vascolarizzazione 172

uraco 1102, 1125, 1322, 1324, 1324f

uretere(i) 1265, 1309f, 1317-1321
anatomia di superficie 1091
arterie 1318, 1320f
atresia 1267
calcoli 1320
destro 1318, 1319f, 1321f
dolore riferito 1320
doppi 1320-1321, 1321f
drenaggio linfatico 1143, 1319
ectopici 1321
femminile 1318
in gravidanza 1380
lesioni durante isterectomia 1359, 1363f
rapporti 1359, 1363f
imaging 1307, 1309f
innervazione 1319-1320
nel maschio 1318, 1319f
ostruzione 1138f
rapporti 1302, 1317-1318, 1318f, 1319f
retrocavale (circumcavale) 1321
ricanalizzazione 1265
sinistro 1318, 1320f
struttura microscopica 1320
sviluppo 1262, 1264f, 1265
anomalie 1320-1321
vene 1318

ureterocele 1321

uretra
difetti 1279-1280
femminile 1332, 1358
ghiandole 1330, 1332, 1336
giande 1279, 1281
lacune 1331-1332
maschile 1329-1332, 1330f
arterie 1331
bulbare 1329-1330, 1330f
drenaggio linfatico 1331
innervazione 1331
meato 1350
membranosa 1329-1330, 1330f, 1333
porzione anteriore (peniena) 1329-1330, 1330f
porzione posteriore 1329-1330
preprostatica 1329, 1330f
prostatica 1329, 1330f, 1331f, 1335
spungiosa 1330
struttura microscopica 1331, 1332
vene 1331
primitiva 1281
prostatica
nel maschio 1278
sviluppo 1264f, 1265
sviluppo 1278-1280
nel maschio 1278, 1281
nella femmina 1279

utero 1361-1370, 1364f, 1365f, 1366f, 1367f, 1368f, 1369f
alla nascita 1268f, 1271
anomalie 1362-1363, 1371, 1272f
antiflessione 1361, 1365f
antiversione 1361, 1365f

arterie 1366, 1368f, 1369f, 1378
asse 1361, 1365f
in gravidanza 1381
atresia 1272f
bicorne 1272f, 1363
corpo 1368-1370
didelfo 1363
dolore 196
drenaggio linfatico 1360f, 1368
in gravidanza 1379f, 1379-1381
rapporti 1380-1381
innervazione 1368
legamenti 1363-1366
peritoneo 1157-1158
posizione 1268f, 1271, 1280f, 1361, 1365f
rapporti 1362
retroflexione 1361
retroversione 1361
risonanza magnetica 1370, 1371f
settato 1363
struttura microscopica 1368-1370, 1370f
strutture di sostegno 1366
sviluppo 1266f, 1270f, 1271, 1272f, 1279f
anomalie 1362-1363, 1272f
vene 1368, 1368f

utricolo
orecchio 644f, 647f, 647-648
movimenti della testa 648, 655
struttura microscopica 649
sviluppo 663
prostatico 1270f, 1272, 1279f, 1329, 1330f, 1335, 1338
sviluppo 1329

uvea 694f, 698-704
vascolarizzazione 699, 700f

V

vagina 1359-1361
agenesia 1361
angolo 1359
anomalie 1361, 1371, 1272f
arterie 1359
cambiamenti correlati all'età 1361
drenaggio linfatico 1359
epitelio 1361
fornice 1359, 1362f
innervazione 1359
neonato 1268f, 1279f
pliche longitudinali distali 1359
rapporti 1359
risonanza magnetica 1370-1371, 1371f
settata 1363
struttura microscopica 1361, 1363f
strutture di sostegno 1322f, 1359, 1366
sviluppo 1266f, 1271, 1272f
vene 1359

valvola(e)
a cerniera, dell'esofago 1166
anali 1209
aortica 1038, 1046f, 1052
apertura 1045f, 1053
diastole 1053
lembi 1050f, 1052f 1052-1053
orientamento 1037
orifizio 933
rapporti 1052
reflusso 1053
sistole 1053
sviluppo 950f, 951

atrioventricolari 950, 1056
cardiache 933
del seno coronario (di Tebesio) 943, 1041, 1042f, 1043f, 1063
della piccola safena, sviluppo della 1409
della vena cava inferiore 943
di Eustachio 943, 1041, 1042f, 1043f
di Hasner 554
di Tebesio (del seno coronario) 943, 1041, 1042f, 1043f, 1063
di Vieussens 1063
dotto toracico 1017
ileocecale 1195, 1196f, 1197f
mitrale 1049-1051, 1055
anello 1049
apertura 1051
chiusura 1049, 1051
cleft 955
commessura 1049
corde tendinee 1051
diastole 1051
lombi 1051
orientamento 1037
orifizio 933, 1049-1050
sistole 1051
sviluppo 950
nasale 551-552
polmonare 1045, 1046f
apertura 1045, 1045f
commessura 1045
lombi 1045
orifizio 933, 1045
sviluppo 950f, 951
senoatriale (venosa) 943
sfinteriche, sviluppo del cuore 946
tricuspide 1038, 1042f, 1043f, 1043-1044, 1054-1055
apertura 1044, 1045f
orientamento 1037
orifizio 933, 1043
sviluppo 950, 951f
uretrali 1327
vasi linfatici 153, 153f
vena ascellare 854
vena femorale 1450
vena grande safena 1450
vena porta 1082
vene 147f, 147-148
vene dell'arto inferiore 1392
vena(e) 143, 147-148
alveolari 514
anastomotica
inferiore (di Labbé) 232, 253, 415
superiore (di Trolard) 233, 253, 413
angolare 486
anterolaterale della coscia 1450
appendicolare 1199
arcuate renali 1309-1310
arterioluminali 1063
arteriosinuosoidali 1063
arto inferiore 1392-1393, 1395f, 1404
ascellare 798, 854, 983
atriali 1041
auricolare 631
posteriore 487
azygos 930, 964, 1015f, 1015-1016, 1026f
accessoria 1015f
anatomia di superficie 933, 933f
lombare 1015, 1142
rapporti 1015-1016

variazioni 1016
vasi tributari 1016
basale 253-254
comune 999
base delle vertebre 103
basilica 798, 885, 885f, 886f, 923f
anatomia di superficie 811
sviluppo 815
basivertebrali 732
brachiali 854, 885
brachiocefalica 382, 390-391, 442f, 799, 1030, 1069-1070
anatomia di superficie 933
destra 933, 1069
tributarie 1070
sinistra 933, 951, 1070
bambini 1070
tributarie 1070
sviluppo 951
bronchiali 960, 1006
buccale 487
cambi di pressione 147
capacitanza 144, 147
cardiaca(he) 1062-1063, 1063f
anastomosi 1063
anteriori 1063
magna 1063, 1063f
media 1063, 1063f
minime 1006, 1047, 1063
parva 1063, 1063f
varianti 1063
cardinale 1113f, 1114f
comune 619, 951
destra 943, 951
sinistra 943, 951
residuo 1063
cava
inferiore 144, 1040, 1141f, 1142f, 1070, 1141-1143
anatomia di superficie 1091
assente 1070
circolazione fetale 951-952
doppia 1142
duplicata 1070
interrotta 1070
lato sinistro 1070
lesione 956
localizzata a sinistra 1142
orifizio 1041
ostruzione 1070, 1143
rapporti 1141-1142
segmento toracico 1070
sviluppo 1111, 1112f, 1115
toracica 929, 1008f
tratto retroepatico 1224
tributarie 1141f, 1142f, 1142-1143
valvola 1041, 1041f, 1042f
varianti 1070, 1142
vie collaterali 1070
superiore 1011f, 1035, 1040, 1070
anatomia di superficie 933
bambini 1070
circolazione fetale 952
neoplasia 1070
orifizio 1040-1041
ostruzione 1070
rapporti 1070
sinistra persistente 956
sviluppo 951
tributarie 1020f, 1021f, 1070
cavernose peniene 1352

cecale 1199
cefalica 619, 854, 855f, 885, 886f, 923f
accessoria 885
anatomia di superficie 810f, 810-811
mano 920, 921f
prelievo venoso 811
sviluppo 815
centrale
del fegato 1227
della retina 684, 715-716
cerebellari 253
inferiori 253
superiori 253, 415
cerebrale(i) 153, 232, 253f, 253-254, 254f, 255f
anteriore 253-254
grande (di Galeno) 233, 369, 415
inferiori 253-254
interne (profonde) 232, 253f, 253-254, 254f
media 253
profonda 253-254
superficiale 253
primaria 233
superficiali (esterne) 253-254
superiori 253-254
sviluppo 233
cervicale profonda 443
ciliari 700f, 701
cilioretiniche 715
circonflesse peniene 1352
cistiche 1234
classificazione 144
cocleare inferiore 654
colica
destra 1184, 1199
media 1199
sinistra 1207
comitanti 143
comunicanti, della coscia 1450
congiuntivali 691
corioidea 254
coronarie, sviluppo delle 950
crurali 1352
cubitale mediana 798, 871f, 872f, 885, 885f
anatomia di superficie 811
prelievo venoso 811
cutanea femorale anteriore 1450
dei segmenti, del fegato 1225-1226
dell'acquedotto cocleare 654
dell'acquedotto vestibolare 654
della fessura ombelicale 1219, 1225
della sottomucosa, del duodeno 1180
della testa primaria 619
di Marshall 1063
di Retzius 1241
di Tebesio 1006, 1063
digitali
dorsali 1533
mano 920, 921f
piede 1392
profonde 889
palmar 920
plantari 1392, 1533
diploiche 419, 419f
frontale 419, 419f
occipitale 420
temporale 419f, 420
dorsali
del pene 1331, 1352
linguali 441, 501
mano 920, 921f
piede 1393

profonde 1359
emiazigos 1015f, 1016
accessoria 1016
emissarie 233, 409, 418
del pene 1352, 1354
mastioidea 418
occipitale 418
osso 102
parietale 418
sopracondiloidea 418
epatica(he) 144 1224-1226, 1226f
afferenti 1113, 1114f
circolazione fetale 952
comune 1112
destra 1224
media 1226
efferenti 1114f, 1115
inferiore accessoria 1226
media 1225
minori 1226
principali 1224
sinistra 1225
sviluppo 1099, 1113
epatocardiaca
ombelicala 1114f, 1115
vitellina 1112, 1114f, 1115
epigastrica
inferiore 1118f, 1118-1120, 1119f, 1120f,
1292, 1324f
superficiale 1450
superiore 1118, 1118f, 1119f
episclerali 696, 697f
esofagee 457, 1027
faciale 441, 441f, 484, 486
profonda 619
sviluppo 619
tributarie 441, 486
faringea 441, 565
ventrale 619
femorale 1393, 1404, 1413f, 1414f, 1415f, 1447f
1450
incannulamento 1404
nel triangolo femorale 1450
tributarie 1450
freniche 1011, 1143
gastrica 1170
gastroepiploica 1170
giugulare
anteriore 391, 440
esterna 381, 384f, 391, 440, 619
danneggiata 391
posteriore 440
tributarie 440
interna 233, 382, 392, 440, 442f, 619
rapporti 440
sviluppo 951
tributarie 440
glutee 1291
gonadica
destra 1142
sinistra 1142, 1310
grande safena 1450, 1533
sviluppo 1408
tributarie 1450
grande vena cerebrale 253-254
ileocolica 1199
iliaca
circonflessa
profonda 1292
superficiale 1450
comune 1111, 1291

esterna 1291-1292
interne 1291, 1193
inferiore del ventricolo sinistro 1063, 1063f
infraorbitaria 487, 685
intercostale(i) 930, 983
anteriori 930, 964, 978
posteriori 930, 964, 978
superiore 978, 1016
interlobari renali 1310
interlobulari renali 1309
intersegmentali 1111
intervertebrali 732, 749
intramidollari 790
intramurali, del duodeno 1180
labirintica 654
laringea 595
lienale(i) 1241, 1249
ostruzione 1249
segmentali 1251
tributarie 1249
linguale(i) 441, 498, 501
linguofaciale 619
lobari, della milza 1249
lombari 1141f, 1142
marginale
destra 1063
laterale 1533
mediale 1450, 1533
sinistra (margine ottuso) 1063
mascellare 542
primitiva 233, 619
mediana 885
anteriore 790
dell'avambraccio 811
posteriore 790
meningee 414f, 418-420
media 418-419
mentale 487
mesenterica
inferiore 1184, 1193, 1195f, 1206, 1207f
superiore 1085f, 1115, 1184, 1185f, 1193,
1195f, 1199
metacarpali 920
metatarsali 1393, 1532-1533
midollari
ghiandola surrenale 1256
mediane 253
modulare comune 654
muscolatura liscia 151
obliqua
dell'atrio sinistro 943, 951, 1063, 1063f
dell'avambraccio 885
occipitale 487
oftalmica 418
inferiore 684
superiore 233, 684
ombelicala(i) 951, 1115
cateterizzazione 1116
destra 951
embrionale sinistra 1125
modificazioni 1113, 1113f, 1114f
obliterazione 1116
sinistra 951, 1221
sviluppo 1113f, 1114f
otturatoria 1291
ovariche 1360f, 1372, 1374
palatina esterna (paratonsillare) 568, 571
palmarie superficiali 889
pancreatica 1241
pancreaticoduodenale
inferiore 1180

anteriore 1241
posteriore 1241
superiore 1180
anteriore 1240
posteriore 1241
parete muscolare 147
perforanti
arto inferiore 1393
coscia 1450
esofago 1170
periesofagee 1170
peronee 1393, 1497
piccola safena 1479, 1533
sviluppo 1408
tributarie 1480
pineali 334
plantare 1393, 1533
polmonari 997, 999, 1036f, 1045-1047
circolazione fetale 952
collegamento anomalo 956
destra 999, 1046
inferiore 998f, 999
orifizio 1046
ostio 1047
sinistra 999, 1046
superiore 998f, 999
sviluppo 944
terminazioni 999
tributarie 999
pontine 253
poplitea 1393, 1462, 1479
tributarie 1479
porta 144, 1082-1083, 1085f, 1222f, 1224, 1224f,
1225f
destra 1224, 1225f
fetale 951
nei peduncoli glissoniani 1223
ostruzione 1249
settori 1224
sinistra 1224, 1225f
porzione ombelicala 1219
sviluppo 1099, 1115
tributarie 1083
tributarie extraepatiche 1224
valvole 1082
varianti 1224
postassiale, dell'arto embrionale 815, 1408
postcardinale 1111, 1112f
persistente 1112, 1291
posteriore, del ventricolo sinistro 1063
posteromediale della coscia 1450
preassiale, dell'arto embrionale 815, 1408
precardinale 233, 619, 951
presacrali 1287
pressione 147
prevenzione del collasso 147
primaria della testa 233
principali 1069-1070
profonda del femore 1450
profonde peniene 1352
pubica 1292
pudenda(e)
esterne 1359, 1450
interne 1193, 1291, 1214, 1331
radiali 885
radicolari 253
radicolomidollari 790
renale(i) 1142, 1309-1310, 1314f
retiniche 684, 709f, 715
retroepatiche 1226
retromandibolare 492, 619

rettali

inferiori 1193, 1207, 1210f
 medie 1193, 1207, 1291
 superiore 1195f, 1207, 1210f, 1214
 sacrali 1291
 safena
 accessoria 1450, 1480
 grande 1392, 1395f
 anatomia di superficie 1402f, 1404
 piccola 1392, 1395f
 anatomia di superficie 1404
 satellite del nervo ipoglosso 441, 501
 satelliti (comitanti)
 arto superiore 798
 avambraccio 884-885
 scambio di calore 144
 segmentali
 midollo spinale 790
 milza 1249
 sistema 144
 sopracardiale 1112
 persistente 1291
 sopraorbitaria 486
 sopratrocleare 486
 sottocardiale 1112
 sottolinguale 441, 501
 sottomucose, canaie anarie 1209
 spinale 790
 splenica, sviluppo 1115
 stellate, renali 1309
 struttura 147-148
 subependimali 232
 succlavia 382, 391, 442, 442f, 619, 798, 854
 circolazione fetale 951
 tributarie 442, 799
 surrenalica 1142, 1256-1258
 accessoria 1256
 destra 1142, 1253, 1256
 sinistra 1143, 1254, 1256, 1310
 varianti anatomiche 1256
 talamostratiata 254
 superiore 235, 236f
 temporale 486
 testa 381-382, 383f, 384f
 testicolari 1342, 1343f
 tibiali 1393, 1497, 1533
 timiche 1022
 tiroidea
 inferiore 441f, 442f, 453
 media 442, 442f, 453
 superiore 441, 441f, 442f, 453
 toraciche interne 930, 978, 983
 toracoepigastrica 1450
 trabecolari, della milza 1249
 tracheali 457
 ulnari 885
 uterine 1368
 in gravidanza 1380
 vaginali 1359
 valvole 147f, 147-148
 varicose 148, 1393, 1498
 vascolarizzazione 152
 venoluminali 1063
 venosinusoidali 1063
 vertebrale(i) 442, 443, 1070
 vescicolodeferenziali 1348
 vestibolococleare 654
 vitelline 1112-1113, 1113f, 1114f
 vorticose 684, 699, 700f

vene (di organi o regioni)

appendice vermiforme 1199

articolazione temporomandibolare 535
 articolazioni zigapofisarie 751
 arto inferiore 1408-1409
 arto superiore 798f, 798-799, 811, 815
 avambraccio 885
 braccio 854, 855f
 bronchi 1006
 canale anale 1193, 1214
 cavità nasale 557, 557f
 cavità timpanica 640
 cieco 1199
 cistifellea 1234
 colonna vertebrale 731-732, 732f
 congiuntiva 691
 corioide 699, 700f
 corpo ciliare 700f, 701
 coscia 1412, 1450
 cuore 1062-1063, 1063f
 cute 172
 denti 514
 diaframma 1011
 digiuno 1184
 dischi intervertebrali 749
 dorso, cutanee 723
 dotto deferente 1346
 duodeno 1180
 emisferi cerebrali 253-254
 encefalo 232, 252-254, 253f, 254f
 esofago 457, 1026f, 1027
 addominale 1163
 faccia 485-486
 faringe 565
 fegato 1220-1221, 1224, 1228
 gamba 1497
 cute 1481
 ghiandola lacrimale 691
 ghiandola parotide 492
 ghiandola pineale 334
 ghiandola surrenale 1254f, 1255f, 1256
 ghiandola tiroide 441f, 442f, 453
 ghiandole paratiroidi 455
 ginocchio 1479-1480
 ileo 1184
 intestino crasso 1193, 1195f, 1199, 1206
 intestino medio 1199
 ipofisi 333
 iride 704
 laringe 595
 lingua 501
 mammella 983
 mano 920, 921f
 meato acustico esterno 631
 mediastino 1015-1016
 midollo spinale 790, 791f
 milza 1249
 mucosa orale 496
 muscolo scheletrico 120
 naso, cutanee 552
 nervi spinali 790
 orbita 684-685, 685f
 orecchio interno 654
 osso 102
 ovaie 1368f, 1374
 padiglione auricolare 631
 palato duro 498
 palato molle 570
 palpebre 690
 pancreas 1240-1241, 1242f
 parete addominale anteriore 1118f, 1118-1120
 parete addominale posteriore 1141-1143
 parete toracica 930, 930f, 964, 978

pelvi 1291-1292, 1292f
 pene 1352, 1354f
 pericardio 1037
 perineo 1300, 1354f
 peritoneo 1158
 piede 1532-1533
 cute 1501
 pleura 992
 polmone 997, 999, 1001f
 prostata 1337, 1354f
 radici spinali 790
 regione glutea 1412, 1450
 reni 1309-1310
 retina 709f, 714f, 715
 retto 1193, 1207
 scroto 1355
 seno etmoidale 562
 seno mascellare 563
 seno sfenoidale 562
 spalla 854-855
 sterno 967
 stomaco 1170
 testa 233, 541f
 testicolo 1342, 1343f
 timo 1022
 tonsilla faringea 568
 tonsilla palatina 571
 trachea 457, 1005
 tuba uditiva 570
 tube uterine 1372
 ureteri 1318
 uretra
 femminile 1332
 maschile 1331
 utero 1368, 1368f
 vagina 1359
 vescica urinaria 1327, 1360f
 vescichette seminali 1348
 vulva 1360f

ventricolo

cardiaco
 base 1039
 destro 1038, 1042-1045, 1049f
 contrazione 1038
 morioiologia esterna 1042-1043
 morfologia interna 1041f, 1042f, 1043-1045, 1049f
 orientamento 1037
 spessore della parete 1042
 sinistro 1038, 1047, 1049, 1049f, 1050f, 1051-1052
 contrazione 1038
 fase di elezione 1038
 morfologia esterna 1047-1048
 morfologia interna 1048-1049, 1049f, 1051-1052
 obesità 1048
 orientamento 1037, 1040f
 contrazione 1056
 del cuore
 a doppia uscita 956
 difetti del setto 955, 955f
 microstruttura 154
 primitivo 948
 rimodellamento 944
 separazione 948-949, 949f
 sviluppo 941f, 942f, 944, 948
 dell'encefalo 187f
 laterale 187, 235-236, 236f, 237f
 pavimento 235
 sviluppo 222

quarto 187, 214, 235, 235f, 238f, 238-239, 280f
 pavimento 238-239, 240f, 281f
 vascolarizzazione 232
 terzo 187, 235f, 235-236, 238f
 ependima 59
 pavimento 236-237, 239f
 sviluppo 219f, 219-221
 laringeo 587f, 587-588, 588f, 590-591
 terminale, del midollo spinale 213
vertebra(e) 732-734
 a blocco 736
 alla pubertà 774
 anatomia di superficie 765, 790
 anomalie congenite 936
 arterie nutritive 103
 blocco 936
 caratteristiche generali 732, 733f, 734
 cervicali 380, 734-735, 735f, 736f, 737f, 737-738, 738f
 anatomia di superficie 765
 anomalie 775
 inserzioni muscolari 736
 movimenti 762
 ossificazione 736, 773
 segmentazione incompleta 736
 superficie anatomica 389
 sviluppo 774-775, 775f
 tipica 734-736, 735f
 coccigee 746
 collegamenti 728
 come punti di repere viscerali 765, 767f
 condificazione 773
 di transizione 740
 difetti strutturali 728
 dimorfismi sessuali 733
 drenaggio venoso 103
 esame ecografico prenatale 778
 funzioni 732
 infezioni 763
 larghezza 733
 lesioni 763
 lombari 733f, 740f, 740-741, 741f, 742f, 743f
 anatomia di superficie 765
 anomalie della segmentazione 740, 744
 cambiamenti correlati all'età 730
 caratteristiche generali 740
 inserzioni fasciali 740
 inserzioni muscolari 740
 larghezza 733
 movimenti 763
 ossificazione 737f, 741, 774
 quinta 733, 740, 743f
 sviluppo 775f, 777
 vascolarizzazione arteriosa 731f
 movimenti 762
 ossificazione 737f, 773-774, 777-778
 prominente (settima cervicale) 380, 738, 738f
 inserzioni muscolari 738
 ossificazione 738
 sviluppo 775
 struttura 732-733, 733f
 sviluppo 768, 772f, 773f, 773-777, 775f
 natura segmentaria 772
 stadio blastemiale 773, 775f
 toraciche 738-740, 928
 anatomia di superficie 765, 931, 932f
 caratteristiche generali 738-739
 decima 739, 739f
 dodicesima 739-740
 inserzioni muscolari 740

nona 739, 739f
 ossificazione 740, 776
 prima 739, 739f
 quarta 733f, 739f
 sviluppo 775f, 776
 undicesima 739, 739f
 variazioni in numero 728
 vascolarizzazione arteriosa 731, 731f
vescica
 urinaria 1322-1339
 a colonne 1327
 alla nascita 1324
 anomalie congenite 1267, 1269f
 apice 1322
 arterie 1327
 capacità 1333
 cateterizzazione 1092
 configurazione interna 1325-1326
 distensione, movimenti del peritoneo 1157
 drenaggio linfatico 1293f, 1327, 1360f
 estrofia 1267, 1269f, 1408
 femminili, rapporti 1371f
 innervazione 1327-1328, 1328f
 ipertrofia 1327
 legamenti 1324f, 1324-1325, 1325f
 muscolo liscio 142
 neonatale 1267, 1268f, 1269f
 ostruzione allo svuotamento 1326-1327
 piena 1323-1324
 puntura 1323
 rapporti 1322-1324, 1324f
 femmina 1322, 1322f
 maschio 1322, 1323f, 1324f
 struttura microscopica 1328-1329
 sviluppo 1262f, 1264f, 1265, 1266f
 cicli di riempimento-svuotamento 1265
 rimodellamento 1265
 trauma 1323
 trigono 1264f, 1265, 1325
 vene 1327, 1360f
 vuota 1322
vescicette seminali 1348, 1349f
 agenesia 1348
 anomalie congenite 1348
 dimensioni 1348
 drenaggio linfatico 1348
 innervazione 1348
 rapporti 1348
 struttura microscopica 1349, 1349f
 sviluppo 1272
 vascolarizzazione 1348
 vene 1346
vescicola(e) 5, 8
 cerebrali primarie 199
 del cristallino 666, 667f
 dense 50, 53
 di trasporto 8
 endocitiche 9
 endosomiale 88
 esocitiche 8-9
 granuli di zimogeno 32
 ottica 220, 666-667
 pinocitiche 9
 pinocitiche
 cellule endoteliali 150
 tubuli renali 1316
 secretorie 35
 sessuali 23
 sinaptiche 50-53
vestibolo
 aortico 1051, 1053

atriale 942
 atrio destro 1041
 atrio sinistro 1045, 1049f
 borsa omentale 1159
 della bocca 495
 della vagina, sviluppo del 1271
 labirinto dell'orecchio 644f, 644-645, 651f
 laringeo 588
 vulva 1279, 1358
 muscoli 1358f
via(e)
 acustica ascendente 660
 acustica centrale 659, 661, 662f
 apoptosi 29, 30f
 ascendenti 261-268
 biliari 1230-1235
 arterie 1233-1234
 drenaggio 1233
 extraepatiche 1099, 1230f, 1231-1233
 atresia 1099
 innervazione 1234
 intraepatiche 1099, 1230f, 1231
 vasi linfatici 1234
 cerebellotalamiche 313f
 corticopontina 189
 corticoreticolare 189
 del dolore 258, 260, 260f
 di drenaggio lacrimale 691f, 692-693
 di segnalazione dello sviluppo del cuore 946, 946f
 diretta 341
 dello striato 340
 inibizione 342
 discendenti 261-262, 268-271, 269f
 dopamina
 mesolimbica 340
 mesostriatale 339
 indiretta 341
 dello striato 340
 iperattività 342
 magnocellulare 717
 motorie discendenti 189-190
 nigrostriatale, dopaminergica 340
 non coinvolta nella formazione dell'immagine 713
 noradrenergica 297
 nucleo-olivare 308, 311
 olfattive 365
 parvocellulare 717
 perforante 363
 pontocerebellare 314
 propriospinali 271
 respiratorie, meccanismi di difesa 989, 1006-1007
 sensitive 188f
 sensitive ascendenti 187-189
 spinali monoaminergiche 271
 spinocervicotalamica 267
 spinomesencefalica 267
 spinoreticolare 267, 267f
 spinoreticolotalamocorticale 267
 uveosclerale, drenaggio dell'umore acqueo 696, 705
 viscerali
 afferenti 195
 efferenti 190, 194f
 visiva 713, 716-718, 718f
vie aeree 959
 chirurgia 457
 deglutizione 579
 di conduzione
 cellule 1001f, 1002f, 1006
 modificazioni postnatali 960
 scheletro cartilagineo 1006
 struttura microscopica 1006

formazione 959
ostruzione
cellulite del collo 427
fratture 472

villo(i)

aracnoidei 242
intestino tenue 1181, 1182f, 1186, 1187f, 1188f
asse 1188
struttura 1188
sviluppo 1102
sinoviali 112

vomere 398, 464f, 467

fusione 404
ossificazione 467
sviluppo 623

vulva 1357f, 1357-1359

arterie 1359, 1360f
innervazione 1359, 1362f
nervi, traumi 1359
vasi linfatici 1359, 1360f
vene 1359, 1360f

Z

zaffo

del bulbo 175
epidermici 161, 161f, 166
epiteliale 175

zona

ad alta pressione (HPZ) nell'esofago 1166
arcuata della membrana basilare 650
attiva, sinapsi 51
cartilagine articolare 93, 93f
cellule di Purkinje 307-309, 309f, 310f, 318, 318f
cementante 99
centrale, della prostata 1336
chiara, follicolo linfoide 83
cilare dell'iride 702, 705f
compatta, nodo atrioventricolare 1056
corticale
ghiandola surrenale 1111
linfonodi 82

profonda (paracortex), linfonodi 83
timo 1022-1023, 1023f

corticale, del rene 1306, 1308f, 1311f
degli acini epatici 1227
dei linfonodi 83-84
del verme cerebellare 311
della membrana basale (BMZ) 161, 162f, 174, 176

della prostata 1336, 1337f, 1338f
di accrescimento cartilagineo 105
di accrescimento osseo 104
di apposizione, inspirazione 1012, 1012f
di cartilagine calcificata 105
di Little 557
di ossificazione 105
di riposo dell'osso 105
di transizione

cervice 1370, 1370f
ciliogenesi 24
faringe 568
nodo atrioventricolare 1056
SNC-SNP 73, 73f

di transizione anale 1209
fasciolata della ghiandola surrenale 1255f, 1256, 1257f

fetale della ghiandola surrenale 1253

fibrocartilagine 94

giunzionale dell'utero 1370

gliale del nervo vestibolococleare 654

glomerulare della ghiandola surrenale 1255f, 1256, 1257f

H (Helle), del muscolo scheletrico 117

incerta 333

insula 357

intermedia

corno posteriore 264
midollo spinale 213, 258

ipotalamica 327

juxtamidollare 1306

lombi delle valvole atrioventricolari 1044, 1051

mantellare (intermedia)

del follicolo linfoide 83, 83f
tubo neurale 200, 201f, 206f, 206-207

marginale

coniuntiva 690
corteccia cerebrale 225
midollo spinale 213
milza 1250f, 1251
retina 667
tubo neurale 200, 201f, 206-207

membrana basilare 650

midollare

del rene 1306f, 1308f, 1309, 1311f, 1316
ghiandola surrenale 1111
linfonodi 82, 84
timo 1022-1024, 1023f

non gliale del nervo vestibolococleare 654

nucleare della retina 667

orbicolare, articolazione dell'anca 1456

orbitaria, congiuntiva 690

pacemaker, rene 1320

papilla del nervo ottico 716, 717f

paracorticale (paracortex), linfonodi 83, 84

pellucida 1375f, 1375-1376

periferica della prostata 1336, 1337f, 1338

perifollicolare della milza 1250f, 1251

pettinata della membrana basilare 651

pilifere del dorso 723, 723f

proliferativa dell'osso 103, 105

pupillare dell'iride 702, 705f

reticolare, della ghiandola surrenale 1255f, 1256, 1257f

scura, follicolo linfoide 83

sottolaminare 225, 227

subependimale (subventricolare) 59

corteccia cerebrale 225

transizionale, della prostata 1336, 1337f, 1338

trapezoidale 551

vascolare critica, del midollo spinale 790

ventricolare

corteccia cerebrale 225

sviluppo

della neuroglia 205

midollo spinale 202f, 213

tubo neurale 200, 201f, 206f, 206-207

vasi 232

